

Tesis Doctoral

**Reconocimiento de expresiones faciales y
funcionamiento ejecutivo en pacientes con
enfermedad de Parkinson**

LAURA ALONSO RECIO

Directores
Pilar Martín Plasencia
Juan Manuel Serrano Rodríguez

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud
Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud
2013



Tesis Doctoral

Reconocimiento de expresiones faciales y
funcionamiento ejecutivo en pacientes con
enfermedad de Parkinson

LAURA ALONSO RECIO

Directores

Pilar Martín Plasencia

Juan Manuel Serrano Rodríguez

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud

Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Diciembre, 2013

A mis padres, siempre a ellos,
aunque nunca será suficiente.
Y a K., aunque nunca lo sepa.

La presente tesis se encuadra dentro de una de las líneas del grupo de investigación reconocido por la UAM sobre Neuropsicología de la emoción, el lenguaje y la memoria (ref.: Ps-026). Dentro de esta línea, este trabajo se vincula directamente con el proyecto titulado Reconocimiento de expresiones faciales en pacientes con enfermedad de Parkinson (PSI2009-09067) financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Agradecimientos

Todo el esfuerzo realizado para elaborar esta tesis se convierte hoy en un merecido homenaje a aquellas personas que me han ayudado y acompañado durante este proceso. Estas palabras van dedicadas con enorme cariño a todas ellas.

A Pilar Martín y Juan Manuel Serrano, por haberme dado la oportunidad de comenzar a investigar, por la confianza depositada en mi trabajo y por participar tan activamente en el desarrollo de esta tesis. Es difícil que estas breves palabras puedan mostrar todo el agradecimiento que siento hacia ellos, no sólo en lo que respecta a este trabajo, sino también en lo personal.

A Miguel Ruiz y Antonio Pardo, por resolver todas mis dudas de metodología y análisis de datos.

A Orfelio León, por sus clases de redacción. Sin ellas, el proceso de escritura de esta tesis no hubiese sido tan apasionante.

A Cristina Buiza, por haberme acogido con tanta generosidad en Donosti, por permitirme participar en los proyectos de investigación de la Fundación y por todo lo que me ha hecho aprender.

A las Asociaciones de Parkinson de Madrid, Alcorcón y San Sebastián de los Reyes, y al centro de mayores de Móstoles, por su desinteresada colaboración. Un agradecimiento especial a todas las personas mayores que han participado en este estudio, porque sin ellas nada hubiera sido posible. Esta tesis es por ellos y para ellos.

A mis compañeros de beca, Camino, César, Cris, Dani, Elena, Ernesto, Esther, Guada, Irene, Isabel Cabrera, Isabel Carmona, Jara, Laura Granizo, Liria y María Luna por haber hecho de estos años algo inolvidable y por haberse convertido en mis amigos.

A mis amigos, Alberto, Diana, Jaime, Javi, Laura, Marina, Nair, Patricia, Pinto, Ricky y Rocío por todos los buenos momentos que paso siempre con ellos (ojalá fuesen más), por su preocupación y por todos sus ánimos. Gracias por hacerme ser cada día mejor persona.

A Isabella, por haber hecho de esta tarea algo sostenible y soportable solo con su compañía y por haberte brindado su amistad.

A Sara, porque sin ella no hubiera sido lo mismo. Gracias por querer compartir tu vida conmigo y por ser tan increíble.

A mis padres y hermanos, como muestra de cariño y agradecimiento por su apoyo a lo largo de todo este tiempo y de perdón por los momentos que la tesis nos ha robado. Gracias por quererme de manera incondicional y por todo lo bueno que pueda haber en mí. Y a Karine, por su sonrisa y por haberme alegrado tantos y tantos días.

A todos, gracias, gracias, gracias.



Publicaciones

Esta tesis se basa en las publicaciones que se referencian a continuación y cuyos textos completos se encuentran en los Anexos incluidos al final del presente trabajo:

Alonso-Recio, L., Serrano-Rodríguez, J.M., Carvajal-Molina, F., Loeches-Alonso, Á., & Martín-Plasencia, P. (2012). Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica. [Recognition of facial expression of emotion in Parkinson's disease: a theoretical review]. *Revista de Neurología*, 54(8), 479-489. [Anexo 1]

Alonso-Recio, L., Martín, P., Carvajal, F., Ruiz, M., & Serrano, J.M. (2013). A holistic analysis of relationship between executive function and memory in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(2), 147-159. doi: 10.1080/13803395.2012.758240. [Anexo 2]

Alonso-Recio, L., Martín, P., Rubio, S., & Serrano, J.M. (2013). Discrimination and categorization of emotional facial expressions and faces in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*. Advance online publication. doi: 10.1111/jnp.12029. [Anexo 3]

Alonso-Recio, L., Martín, P., Loeches, Á., Serrano, J.M. (2013). Working memory and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease. Manuscript under review. [Anexo 4]

Alonso-Recio, L., Serrano, J.M., & Martín, P. (2013). Selective attention and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease. Manuscript submitted for publication. [Anexo 5]



Resumen de la Tesis

La enfermedad de Parkinson (EP, en adelante) es uno de los cuadros neurodegenerativos más frecuentes, por lo que su repercusión no sólo afecta a los pacientes sino que constituye un problema de salud para la sociedad en su conjunto. Desde que James Parkinson en los inicios del siglo XIX realizara su primera descripción formal, se la ha considerado como una enfermedad con una sintomatología principalmente motora. Sin embargo, numerosas evidencias han demostrado que los pacientes suelen presentar una variedad de síntomas no motores que acompañan o, incluso, pueden preceder a los motores. Entre estos síntomas, las alteraciones cognitivas y emocionales han generado un notable interés debido a su frecuencia, su impacto sobre la calidad de vida y su potencial carácter predictivo sobre el posible desarrollo de demencia en los estadios avanzados de la enfermedad.

Sin embargo, los problemas cognitivos y emocionales que caracterizan a la EP no están completamente caracterizados en la actualidad, lo que repercute en su diagnóstico y en su manejo terapéutico. La presente tesis doctoral pretende contribuir al conocimiento del estado de los procesos cognitivos y emocionales en la EP. En particular, nuestro objetivo es estudiar la interrelación de los posibles deterioros en ambos procesos. Para ello, evaluaremos uno de los procesos cognitivos que se han encontrado con más frecuencia alterados en la enfermedad, las funciones ejecutivas; y una de las habilidades emocionales básicas, como es la capacidad para reconocer emociones en el rostro. Consideramos que avanzar en el conocimiento del estado de estos procesos y de cómo interactúan entre sí puede ser de utilidad tanto desde una perspectiva teórica como aplicada. Por una parte, propor-

cionando información útil sobre las repercusiones funcionales de las alteraciones en las áreas y circuitos cerebrales que caracterizan la enfermedad. Por otra, contribuyendo al desarrollo de pautas para su evaluación y de programas de intervención que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los individuos afectados.

Con estas premisas, esta tesis está dividida en cinco capítulos. En el *Capítulo 1* comenzamos con una revisión sobre las características generales de la EP (síntomatología, evolución, etiología, alteraciones neurológicas y tratamiento). A continuación, describimos con más detalle los procesos cognitivos que se encuentran frecuentemente alterados en la enfermedad. Para finalizar este capítulo nos centramos en el deterioro emocional que puede acompañar a la EP y, en particular, en la capacidad para el reconocimiento de la expresión facial emocional (EFE, en adelante.) Así, incluimos el primer estudio que compone esta tesis y que consiste en una revisión de las investigaciones realizadas sobre la capacidad de reconocimiento de EFEs en pacientes con EP. En él planteamos algunas cuestiones no resueltas que orientan hacia nuevos estudios en este ámbito, como la posible relación entre los deterioros observados en el reconocimiento emocional y en ciertos procesos cognitivos, especialmente de tipo ejecutivo (**Anexo I: Estudio 1**). De esta posible relación entre los procesos ejecutivos y emocionales en la EP surgen directamente los objetivos de la tesis, que describimos en el *Capítulo 2* y que dan lugar a los estudios empíricos que la componen.

En el *Capítulo 3* se resumen los cuatro estudios empíricos realizados. En el primero de ellos exploramos con detalle las características del posible deterioro cognitivo en la EP, concretamente, de los procesos ejecutivos y de memoria (**Anexo II: Estudio 2**). Los resultados de esta investigación indican, entre otros aspectos, que los pacientes presentan deterioros en procesos ejecutivos como la categorización, la memoria de trabajo y la atención, que pueden afectar a su capacidad para reconocer las EFEs. Por ello, en los tres estudios restantes abordamos, precisamente, la posible relación entre la capacidad para reconocer EFEs en los pacientes con EP y las capacidades de categorización (**Anexo III: Estudio 3**), memoria de trabajo (**Anexo IV: Estudio 4**) y atención selectiva (**Anexo V: Estudio 5**).

Finalmente, en los *Capítulos 4 y 5* realizamos una discusión general de las implicaciones y posibles aportaciones de estos estudios, y planteamos las conclusiones derivadas de ellos respectivamente.



Índice de Contenidos

Capítulo 1	Introducción	15
	1.1. Enfermedad de Parkinson	15
	1.2. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson	27
	1.3. Deterioro emocional en la enfermedad de Parkinson	32
	1.4. Estudio 1. Revisión de estudios sobre la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson	35
Capítulo 2	Objetivo de la tesis	37
Capítulo 3	Resumen de los estudios	39
	3.1. Estudio 2. Funcionamiento ejecutivo y mnésico en la enfermedad de Parkinson	39
	3.2. Estudio 3. Discriminación y categorización de expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson	40
	3.3. Estudio 4. Memoria de trabajo para expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson	41
	3.4. Estudio 5. Atención selectiva a expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson	42
Capítulo 4	Discusión general	43
	4.1. Relación entre el deterioro cognitivo y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson	46
	4.2. Mecanismos cerebrales implicados en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales	50
	4.3. Modelos neurocognitivos del procesamiento de la identidad facial y las expresiones faciales emocionales	51
	4.4. Implicaciones para la práctica clínica	55
	4.5. Limitaciones y líneas futuras	56
Capítulo 5	Conclusiones	59
Capítulo 6	Referencias	61

1.1. Enfermedad de Parkinson

La EP es un trastorno neurológico degenerativo, crónico, progresivo y lento. Forma parte de las llamadas enfermedades del movimiento, denominadas así porque se manifiestan como diversos trastornos relacionados con el desplazamiento del cuerpo y de las extremidades. Se trata de la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (Thobois, Guillouet y Broussoelle, 2001). La prevalencia estimada en países industrializados es de 0.3% en la población general, y alrededor del 1% en individuos mayores de 60 años (Samii, Nutt y Ransom, 2004). La incidencia parece incrementarse con la edad, alcanzando el 0.3/1000 habitantes entre los 55 y 65 años y el 4.4/1000 en personas mayores de 85 años (De Lau et al., 2004). A continuación, trataremos con más detalle su sintomatología, criterios diagnósticos, forma de inicio y evolución, características neurológicas, factores etiológicos y tratamiento de la enfermedad.

1.1.1. Sintomatología

La EP se caracteriza por la presencia de un conjunto de síntomas motores y no motores, siendo los primeros los que han resultado más distintivos en la enfermedad. Los *síntomas motores* más característicos son el temblor de reposo, la rigidez muscular, la bradicinesia y las alteraciones posturales (para una revisión, véase Janko-

vic, 2008). El *temblor de reposo* es la manifestación más visible de la enfermedad, se presenta en ausencia de movimiento y desaparece con su inicio y durante el sueño. El temblor más característico se denomina tipo “contar monedas” y consiste en el desplazamiento rítmico del pulgar y el índice hacia delante y hacia atrás. La *rigidez muscular* es el aumento del tono muscular y de la resistencia a los movimientos pasivos. Suele manifestarse con el fenómeno denominado de *rueda dentada*, que consiste en movimientos cortos y abruptos (como los de un engranaje) cuando se mueve el antebrazo desde la supinación a la pronación o desde la flexión a la extensión. La *bradicinesia* es la lentitud para iniciar, ejecutar y finalizar movimientos y provoca que los pacientes necesiten más tiempo del normalmente requerido entre la orden de ejecución y la contracción muscular. Por último, las *alteraciones posturales* habituales de un paciente con EP conllevan la flexión del tronco, la cabeza y las cuatro extremidades hacia adelante, provocando inestabilidad y pérdida de reflejos posturales. Suelen ir acompañadas de fenómenos como la *festinación* (deambulación con pasos cortos y rápidos, con el tronco inclinado hacia delante y sin braceo) y el *freezing o congelamiento* (incapacidad para reiniciar de nuevo el movimiento cuando se ha detenido la marcha).

Los *síntomas no motores* más frecuentes, además de las alteraciones cognitivas y emocionales, son las disfunciones autonómicas, sensoriales, gastrointestinales y los trastornos del sueño. En la Tabla 1 se detallan los más característicos (para una revisión, véanse Argandoña-Palacios, Perona-Moratalla, Hernández-Fernández, Díaz-Maroto, y García-Muñozguren, 2010; Erro, Moreno y Zandio, 2010; Massano y Bhatia, 2012). El interés por estos síntomas ha crecido en los últimos años debido a su elevada prevalencia. Por ejemplo, Martínez-Martín et al. (2007) publicaron un estudio en el que evaluaron la presencia de síntomas no motores en 545 pacientes, concluyendo que únicamente el 1.6% de ellos afirmaba no tener ninguno de estos síntomas. La media de síntomas por paciente se situaba en torno a 10, con un máximo de 30. La relevancia de esta sintomatología también viene dada por el impacto que provoca en la calidad de vida de los pacientes, superando en muchas ocasiones al de los síntomas motores (Schrag, Jahanshahi y Quinn, 2000). Además, algunos de estos síntomas (como la hiposmia, los trastornos del sueño REM, el estreñi-

miento o la depresión) pueden manifestarse, incluso, antes que las alteraciones motoras, lo que les confiere un papel importante como posibles predictores de la enfermedad y, por lo tanto, en el diagnóstico temprano de la misma (Postuma et al., 2012).

Tabla 1. *Síntomas no motores más frecuentes en la Enfermedad de Parkinson*

Cognitivos <ul style="list-style-type: none"> • Demencia • Bradifrenia • Alteraciones ejecutivas • Alteraciones en la atención • Déficits visuoespaciales • Problemas de memoria 	Autonómicos <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática • Disfunción urinaria (frecuencia, urgencia y pérdida de control) • Problemas con la termorregulación • Hipersalivación • Estreñimiento • Disfunción eréctil
Trastornos emocionales y comportamentales <ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Ansiedad • Apatía • Síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios) • Trastorno del control de impulsos 	Sensoriales <ul style="list-style-type: none"> • Calambres • Parestesias • Dolor • Hormigueo • Hiposmia
Trastornos del sueño: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas • Trastornos del sueño REM • Somnolencia diurna 	

1.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la EP es esencialmente clínico, basado principalmente en la sintomatología motora y en la respuesta al tratamiento farmacológico, no existiendo por el momento marcadores bioquímicos u otros indicadores que orienten al diagnóstico (Massano y Bhatia, 2012). El problema que presenta el diagnóstico basado en la clínica es que ésta es variable en su manifestación y no totalmente exclusiva de la EP.

Como se muestra en la Tabla 2, con el objetivo de mejorar la precisión en el diagnóstico, la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB; Hughes, Daniel, Kilford y Lees, 1992) y el *National Institute of Neurological Disorders y Stroke* (NINDS; Gelb, Oliver y Gilman, 1999) han agrupado una serie de criterios específicos que permiten aumentar la probabilidad del diag-

nóstico certero hasta el 90% de los casos (Hughes, Daniel, Ben-Shlomo y Lees, 2002).

Tabla 2. *Criterios clínicos para el diagnóstico de la EP*

<p>Criterios de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paso 1. Diagnóstico de síndrome parkinsoniano: Bradicinesia y al menos uno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor en reposo o inestabilidad postural (no explicada por un trastorno visual, vestibular, cerebeloso o de sensibilidad propioceptiva) • Paso 2. Criterios de exclusión de Enfermedad de Parkinson: Accidentes cerebrovasculares de repetición, traumatismos craneoencefálicos, historia de encefalitis o crisis oculogiras, tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas, más de un familiar afecto, remisión sostenida o estrictamente unilateral después de 3 años, oftalmoplejía supranuclear, signos cerebelosos o piramidales, signos disautonómicos severos, demencia precoz severa con alteración de la memoria, lenguaje y las praxias, presencia de un tumor cerebral o una hidrocefalia en Tomografía Axial Computarizada, ausencia de respuesta a L-dopa, exposición al MPTP. • Paso 3. Criterios de apoyo de la enfermedad de Parkinson(tres o más de los siguientes síntomas): inicio unilateral, presencia de temblor en reposo, trastorno progresivo, asimetría persistente afectando más al lado donde se inició la enfermedad, excelente respuesta a L-dopa (70-100%), corea inducida por L-dopa, respuesta a L-dopa durante más de 5 años, curso clínico de 10 años o más.
<p>Criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas motores cardinales: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez, inicio asimétrico • Síntomas atípicos (sugerencia de diagnóstico alternativo): inestabilidad postural precoz, fenómeno de <i>freezing</i> precoz, alucinaciones no relacionadas con la medicación en los primeros tres años, aparición de demencia antes de los síntomas motores o durante el primer año, parálisis de la mirada vertical, disautonomía grave no relacionada con la farmacoterapia, causas claras de parkinsonismo sintomático (lesiones focales o uso de neurolépticos, entre otros). • Criterios para el diagnóstico de la EP <ul style="list-style-type: none"> ○ EP posible: presencia de al menos dos de los cuatro signos cardinales (de los cuales uno debe ser temblor o bradicinesia), ausencia de síntomas atípicos, respuesta al uso de levodopa o dopaminérgicos (en ausencia de un adecuado tratamiento con levodopa o dopaminérgicos) ○ EP probable: presencia de al menos tres de los cuatro signos cardinales, ausencia de síntomas atípicos durante al menos 3 años, respuesta al uso de levodopa o dopaminérgicos ○ EP definitiva: presencia de todos los criterios posibles para el diagnóstico de la EP, confirmación con la autopsia

1.1.3. Inicio y evolución

El rango de edad más probable para el inicio de la enfermedad se sitúa entre los 40-70 años, si bien es posible encontrar casos en individuos menores de 40 años (Chacón et al., 2007; Sánchez y Sayago, 2001). Aunque su curso suele ser lento y progresivo, algunos investigadores sugieren que el proceso neurodegenerativo no es lineal, presentando una progresión más rápida en estadios iniciales, en particular, en pacientes que muestran inestabilidad postural (Jankovic y Kapadia, 2001; Lang, 2007; Post, Merkus, Haan y Speelman, 2007). Además, la EP es una enfermedad clínicamente heterogénea, en la que la discapacidad puede variar enormemente de un paciente a otro, incluso dentro de una misma fase evolutiva.

Existen varias escalas para evaluar la progresión de la afectación motora en pacientes con EP. Las más utilizadas son la **escala de Hoehn y Yahr** (Hoehn y Yahr, 1967) y la **Unified Parkinson's Disease Rating Scale** (UPDRS; Fahn y Elton, 1987). Tal y como se ilustra en la Tabla 3, la primera de ellas diferencia entre siete estadios que van desde la ausencia de signos motores de enfermedad hasta la permanencia en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda. La segunda es un sistema de puntuación y clasificación que pretende seguir el curso longitudinal de la enfermedad y que está compuesta por tres secciones que evalúan: estado mental, conducta y humor (I); actividades de la vida diaria (II) y actividad motora (III). Se realiza mediante entrevista y exploración física y cada ítem se puntúa entre 0 y 4, con una puntuación máxima de 159 que representa una discapacidad total.

Tabla 3. *Escalas de Hoehn y Yahr y UPDRS para evaluar la progresión de la enfermedad*

<p>Escala de Hoehn y Yahr</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay signos de enfermedad 1. Afectación unilateral 1.5. Afectación unilateral y axial 2. Afectación bilateral sin afectación del equilibrio 2.5. Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión 3. Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente 4. Incapacidad grave; aún es capaz de caminar y permanecer en pie sin ayuda 5. Permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda. <p>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Estado mental, conducta y humor (0-16): afectación intelectual, trastorno del pensamiento, motivación/iniciativa, depresión. II. Actividades de la vida diaria (0-52): lenguaje, salivación, deglución, escritura, cortar alimentos y manejar cubiertos, vestido, higiene, dar vueltas en la cama y ajustar la ropa de cama, caídas sin relación con el fenómeno <i>freezing</i>, <i>freezing</i> al caminar, deambulación, temblor, molestias sensoriales relacionadas con el parkinsonismo. III. Examen motor (0-68): lenguaje, expresión facial, temblor en reposo (en miembros superiores e inferiores), temblor postural o de acción (en miembros superiores), rigidez (axial, en miembros superiores y en miembros inferiores), golpeteo de los dedos, movimientos de las manos, movimientos alternativos rápidos de las manos (pronación y supinación), agilidad con los miembros inferiores, levantarse de una silla, postura, marcha, estabilidad postural (test de retropulsión), bradicinesia/hipocinesia. IV. Complicaciones de la terapia (0-23): discinesias, fluctuaciones clínicas y otras complicaciones.

Además de las anteriores, existen otras escalas elaboradas más recientemente con fines complementarios o más específicos. Por ejemplo, el **Clinical impression of severity index for Parkinson's disease** (CISI-PD; Martínez-Martín, Forjaz, Cubo, Frades y de Pedro Cuesta, 2006) es una escala de administración rápida que recoge información sobre los signos y complicaciones motoras, la discapacidad, y

el estado cognitivo básico del paciente (véase la Tabla 4). La puntuación máxima de la escala es de 24 puntos, donde una mayor puntuación indica mayor severidad.

Tabla 4. Ítems del Índice de Severidad de la EP

Signos motores
0. Normal
1. Muy leve
2. Leve
3. Leve a moderado
4. Moderado
5. Severo
6. Muy severo
Discapacidad
0. Normal
1. Mínimo enlentecimiento y/o torpeza
2. Enlentecimiento y/o torpeza; no limitaciones
3. Limitaciones para las actividades exigentes; no necesita ayuda para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
4. Limitaciones para desarrollar las ABVD, necesita ayuda para algunas ABVD
5. Grandes limitaciones para desarrollar las ABVD, necesita ayuda para muchas o todas las ABVD
6. Discapacidad severa; incapacidad, necesita asistencia completa
Complicaciones motoras (disquinesias y fluctuaciones)
0. Ninguna
1. Muy leve
2. Leve
3. Leve a moderado
4. Moderado
5. Severo
6. Muy severo
Estado cognitivo
0. Normal
1. Enlentecimiento y/o mínimos problemas cognitivos
2. Leves problemas cognitivos; sin limitaciones
3. Leves a moderados problemas cognitivos; necesita ayuda para algunas ABVD
4. Severos problemas cognitivos; necesita ayuda para muchas o todas las ABVD
5. Discapacidad severa; incapacidad, necesita asistencia completa.

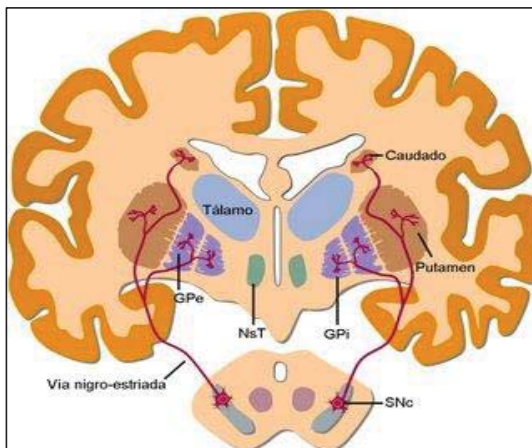
Otros instrumentos complementarios para evaluar la severidad de la enfermedad que también se utilizan con frecuencia son la **Escala de Schwab e England** (Schwab e England, 1969) y el **Cuestionario de enfermedad de Parkinson, PDQ-39** (Martínez-Martín, Frades Payo, y el Grupo Centro para el estudio de los trastornos del movimiento, 1998). La primera de ellas es un sistema que se utiliza para clasificar a los pacientes según su grado de dependencia en un intervalo que va desde el 100% (estado de total independencia) a 0% (estado de completa dependencia). La segunda contiene 39 preguntas referidas al impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente durante el mes previo a la valoración. Los ítems se presentan agrupados en 8 dominios o dimensiones: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, apoyo social, deterioro cognitivo,

comunicación y malestar corporal. Cada ítem puntúa de 0 (nunca) a 4 (siempre o no puede hacerlo). La puntuación máxima de la escala es de 156, donde una puntuación alta indica un mayor impacto sobre la calidad de vida.

1.1.4. Alteraciones neurológicas características de la enfermedad

La EP se caracteriza principalmente por una progresiva degeneración de neuronas dopaminérgicas y la aparición de cuerpos de Lewy en las neuronas supervivientes a la degeneración (Braak et al., 2003). Aproximadamente, entre el 60 y el 80% de las neuronas dopaminérgicas se pierden, incluso antes de que los síntomas clínicos de la enfermedad aparezcan. La zona que más sufre esta depleción es la sustancia negra, que forma parte de los ganglios basales y es la principal fuente de dopamina cerebral. La sustancia negra está situada en el mesencéfalo y se compone de dos partes, una posterior y de apariencia oscura, compuesta por gran cantidad de neuronas con melanina (*pars compacta*) y otra anterior, más clara, con muchas menos neuronas con melanina (*pars reticulata*). En concreto, en la EP se produce la desaparición progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta*, que inervan sobre todo al estriado (núcleo caudado y putamen) y que forman en conjunto el **sistema nigroestriado** (véase Figura 1).

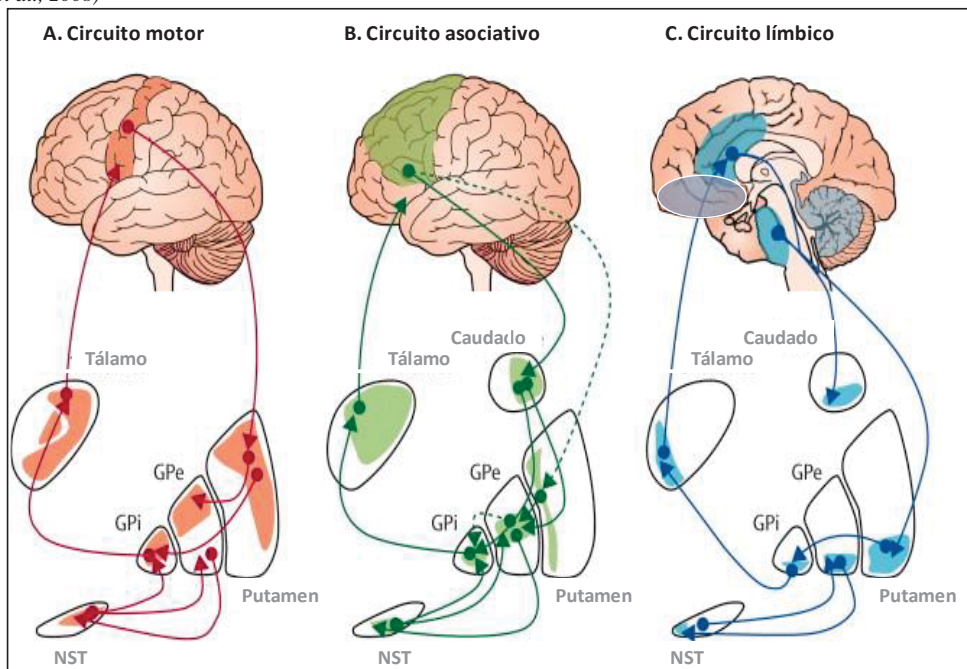
Figura 1. Sustancia negra *pars compacta* y su conexión nigroestriada



Nota: GPe= Globo pálido externo; GPi= Globo pálido interno; NsT: Núcleo subtalámico; SNc= Sustancia negra (*pars compacta*).

Esta degeneración provoca alteraciones en tres de los circuitos básicos en los que participan los ganglios basales (motor, asociativo y límbico) y cuya función se relaciona, respectivamente, con la coordinación del movimiento, la actividad cognitiva y la regulación emocional (para una revisión véanse Alexander, DeLong y Strick, 1986; DeLong y Wichmann, 2010; y Lanciego, Luquin y Obeso, 2012). Como se aprecia en el esquema de la Figura 2, cada uno de los circuitos conecta los ganglios basales con diferentes áreas del córtex frontal. Así, los circuitos motores conectan básicamente las áreas motoras prefrontales, el putamen, la sustancia negra, el globo pálido y el tálamo. Por su parte, los circuitos asociativos y límbicos (relacionados con el control cognitivo y emocional), relacionan diferentes áreas prefrontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal o el córtex cingulado anterior, con el núcleo caudado, la sustancia negra, el putamen y el tálamo.

Figura 2. Circuitos cortico-subcorticales en los que están implicados los ganglios basales (modificado de Obeso et al., 2008)



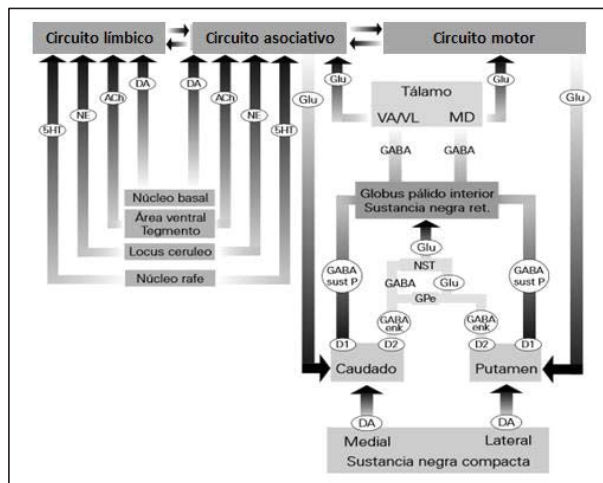
Nota: GPe= Globo pálido externo; GPi= Globo pálido interno; NST= Núcleo subtalámico

Los estudios realizados en pacientes con lesiones cerebrales, adultos sanos y primates no humanos han permitido la descripción más detallada de las funciones de los circuitos asociativos y límbicos (para una revisión véanse, p.ej., Bonelli y Cummings, 2007; Jódar-Vicente, 2004; Zgaljardic, Borod, Foldi y Mattis, 2003). Así, el circuito asociativo, conecta con el córtex prefrontal dorsolateral y se relaciona con la memoria de trabajo, la planificación, la categorización y la regulación conductural. Por su parte, el circuito límbico conecta, por un lado, con el córtex orbitofrontal asociado con el control de impulsos, la inhibición, las conductas perseverativas y el estado de ánimo. Por otro lado, conecta con la corteza cingulada anterior que parece estar implicada en las conductas motivadas y en el mantenimiento de la atención. Cada uno de estos circuitos tiene dos vías: una directa de carácter excitatorio y otra indirecta de tipo inhibitorio. En la EP, la disminución de neuronas dopaminérgicas provoca una menor actividad en las vías excitatorias y el incremento en las inhibitorias. Esto se vincula con la aparición de la mayor parte de las manifestaciones motoras y, parcialmente, con las no motoras características de la enfermedad.

La depleción dopaminérgica también se hace evidente, tal y como muestra la Figura 3, en el área tegmental ventral (ATV). El ATV proyecta sus conexiones sobre el estriado ventral (formado por el putamen ventral, la región ventral del núcleo caudado y el núcleo accumbens), así como sobre la amígdala, el córtex orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y el córtex temporal inferior, formando el **sistema mesolímbico** (Mattay et al., 2002). Aunque en estadios iniciales de la enfermedad este sistema parece encontrarse menos afectado que el nigroestriado (Agid, Ruberg, Dobois, y Pillon, 1987), su degeneración se acentúa y se iguala a éste a medida que progresa la enfermedad (Owen, 2004). Este circuito parece estar implicado, entre otras funciones, en el reconocimiento emocional (para una revisión, véase Adolphs, 2002). En la EP, las alteraciones en el reconocimiento de EFEs se han relacionado, precisamente, con el deterioro en algunas de las estructuras que forman parte de este circuito, como la amígdala y la corteza orbitofrontal (Ibarretxe-Bilbao, et al., 2009)

Además de la afectación dopaminérgica, otros sistemas de neurotransmisores también se alteran en el curso de la enfermedad. En concreto se ha observado la pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y serotoninérgicas en el núcleo dorsal de Rafe (Lévy y Pillon, 2006). Además de sus conexiones con extensas áreas cerebrales, estos sistemas de neurotransmisores también participan en los circuitos nigroestriado y mesolímbico (véase la Figura 3), pudiendo por ello contribuir a la sintomatología no motora propia de la enfermedad (Pillon, Boller, Levy y Dubois, 2001; Tekin y Cummings, 2002).

Figura 3. Circuitos dopaminérgicos y extradopaminérgicos involucrados en la EP (extraído de Pascual-Leone y Press, 1999)



Nota: 5HT= Serotonina; ACh= Acetilcolina; DA= Dopamina; D1 y D2= receptores dopaminérgicos; enk= encefalina; GABA enk= ácido gamma-aminobutírico; Glu= Glutamato; MD= Medio dorsal ; NE= Norepinefrina, noradrenalina; sust P= sustancia P; VA/VL= Ventral anterior/Ventral Lateral

1.1.5. Factores etiológicos

La causa principal que desencadena la degeneración neural característica de la EP es aún desconocida. No obstante, se ha sugerido un origen multifactorial, identificándose varios factores de riesgo tanto de naturaleza ambiental como genética (Alves, Forsaa, Pedersen, Dreetz Gjerstad, y Larsen, 2008; Massano y Bhatia, 2012). Las formas más frecuentes de la enfermedad son idiopáticas y se han relacionado con factores de riesgo ambiental como la exposición a herbicidas y otros agentes tóxicos como solventes orgánicos, monóxido de carbono, metales pesados, manga-

neso, disulfito de carbono, β -carbolinalasas o aguas de pozo (para una revisión, véase Elbaz y Tranchant, 2007). En cuanto a los factores genéticos, entre el 10 y el 15% de los pacientes presenta una historia familiar compatible con un patrón de herencia mendeliana habiéndose identificado algunos genes relacionados con el origen de la enfermedad (para una revisión, véase Klein y Westenberger, 2012). En la Tabla 5 se incluyen los genes sobre los que existe una mayor evidencia de su implicación en la enfermedad y cuya función está ligada en todos los casos al metabolismo de las neuronas dopaminérgicas.

Tabla 5. Resumen de los genes implicados en las formas hereditarias de EP.

Locus	Localización cromosómica	Gen	Patrón de herencia
Park 1 y Park 4	4q21-q23	α -sinucleína	Dominante
Park 2	6q25.2-q27	Parkina	Recesivo
Park 3	2p13	Desconocido	Dominante
Park 5	4p14	UCLH-1	Dominante
Park 6	1p35-36	PINK1	Recesivo
Park 7	1p36	DJ-1	Recesivo
Park 8	12p11.2-q13.1	LRRK2	Dominante
Park 9	1p36	Desconocido	Recesivo

1.1.6. Tratamiento

El tratamiento sintomático de la EP es principalmente farmacológico y está basado en la compensación de la pérdida de dopamina cerebral, mediante levodopa y agonistas dopaminérgicos. Ambos aumentan los niveles de dopamina cerebral; en el caso de la levodopa convirtiéndose en dopamina al administrarse junto con carbidopa y en el caso de los agonistas dopaminérgicos estimulando directamente a los receptores dopaminérgicos. Otros fármacos también prescritos complementariamente en la EP son los inhibidores de la catecol-O- metiltransferasa (COMT) y de la monoamino oxidasa tipo B MAOB), que aumentan los niveles de dopamina impidiendo su descomposición, así como los anticolinérgicos, utilizados para equilibrar los niveles de acetilcolina. Todos estos fármacos se han mostrado especialmente eficaces en el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad, aunque

su efecto sobre los síntomas no motores y, particularmente, cognitivos no es tan claro (para una revisión, véase Barone, 2010). Otro fármaco que también se prescribe, aunque con menor frecuencia que los anteriores debido a que existe escasa evidencia sobre sus beneficios, es la amantadina (para una revisión, véase Goetz, Poewe, Rascol, y Sampaio, 2005).

De forma complementaria o alternativa, para los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico convencional, se recurre a intervenciones neuroquirúrgicas. La mayor parte de ellas consisten en la inserción de electrodos de estimulación, frecuentemente en el núcleo subtalámico y, en menor medida, en el pálido. Al igual que el tratamiento farmacológico, la estimulación cerebral profunda parece reducir significativamente los síntomas motores (Figueiras-Méndez et al., 2009) y, en general, no conllevan la aparición de otras alteraciones cognitivas, aunque no siempre están exentas de efectos secundarios (para una revisión, véase Parsons, Rogers, Braaten, Woods y Tröster, 2006). Más recientemente, en modelos animales de la enfermedad, se han desarrollado terapias con células madre o procedentes de cerebros fetales (Astradsson, Cooper, Vinuela, e Isacson, 2008; Lindvall y Kokaia, 2006). A pesar de sus potenciales beneficios, este tipo de terapias presenta ciertos inconvenientes para su aplicación clínica, como la escasez de donantes, los problemas éticos o el rechazo inmunológico (Moraleda et al., 2011).

En cualquier caso, el tratamiento de la EP no es curativo, sino sintomático, dirigido a aliviar o disminuir los efectos de los síntomas que caracterizan a la enfermedad. Por ello, el tratamiento de la EP suele requerir un abordaje más integral y multidisciplinario, mantenido a lo largo de la vida y en el que el apoyo familiar y social es también importante. En este sentido, es frecuente que los pacientes reciban asistencia por parte de fisioterapeutas, logopedas, psicólogos, neuropsicólogos, trabajadores sociales y terapeutas ocupacionales. Todas estas intervenciones abordan no sólo el manejo de los síntomas motores sino también de los no motores, con el propósito de reducir el impacto que provocan sobre la calidad de vida de los pacientes (Saguer, 2012).

1.2. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

En la actualidad, y junto con los trastornos motores, se asume que la enfermedad está frecuentemente asociada con deterioros en el funcionamiento cognitivo, que determinan la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y que, además, tienen una importante repercusión económica en los sistemas de salud (Aarsland, Larsen, Tandberg y Laake, 2000; Schrag et al., 2000; Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2004; Janvin, Aarsland, Larsen y Hugdahl, 2003; Levy et al., 2002; Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda y Stern, 2004).

El estado cognitivo de los pacientes con EP abarca un amplio conjunto de posibilidades que va desde capacidades cognitivas preservadas hasta una demencia bien establecida. Entre ambos polos es posible encontrar un sustancial grupo de pacientes sin demencia, e incluso en etapas iniciales, que presentan alteraciones cognitivas en áreas específicas (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes y Alves, 2009). La prevalencia estimada en cuanto al deterioro cognitivo en pacientes sin demencia varía entre el 22 y el 57% (Dalrymple-Alford et al., 2010; Janvin et al., 2003; Litvan et al., 2011; Verbaan et al., 2007). Este grupo de pacientes muestra en muchos casos alteraciones compatibles con los criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve; esto es, problemas no generalizados pero significativos respecto a su grupo de edad, que no interfieren de manera relevante en el desempeño de las actividades de la vida diaria (Litvan et al., 2011). Las alteraciones cognitivas más frecuentes se detallan a continuación.

1.2.1. Deterioros cognitivos específicos en pacientes con EP

Entre los procesos que se han encontrado alterados en los pacientes con EP sin demencia están las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, atención, o toma de decisiones entre otros), las habilidades visuoespaciales, y la memoria (para una revisión, véase Rodríguez-Constela, Cabo-López, Bellas-Lamas y Cebrián, 2010). Otras alteraciones, como las que afectan al lenguaje, han sido descritas en menor

medida que las anteriores y los datos no son concluyentes, por lo que no se han incluido (para una revisión, véase Bruna, Duaso y Herrero, 2004).

Función ejecutiva

Las funciones ejecutivas agrupan un conjunto de habilidades relacionadas con el control del comportamiento y su orientación hacia metas y objetivos complejos. Se requieren para iniciar, planificar, evaluar y adaptar nuestro comportamiento en situaciones cotidianas. Algunas de ellas son la categorización, la memoria de trabajo, la dirección de la atención, así como la toma de decisiones y la resolución de problemas. Estas alteraciones condicionan notablemente la funcionalidad de las actividades de la vida diaria (Bell-McGinty, Podell, Franzen, Baird y Williams, 2002).

En la EP, la síntesis de la literatura en este ámbito sugiere la presencia de problemas que afectan a la memoria de trabajo (Siegert, Weatherall, Taylor y Abernethy, 2008), la planificación y la toma de decisiones (Perfetti et al., 2010), el aprendizaje de categorías (Price, Filoteo y Maddoz, 2009), la fluidez verbal (Henry y Crawford, 2004) o la atención selectiva (Beste, Dziobek, Hielscher, Willemsen y Falkenstein, 2009; Beste, Willemsen, Saft y Falkenstein, 2010; Crucian et al., 2010). Sin embargo, a pesar de la considerable evidencia que apoya que las funciones ejecutivas son uno de los procesos cognitivos más frecuentemente alterados en los pacientes con EP, todavía persisten ciertas discrepancias acerca de qué componentes y hasta qué punto están afectados, cuándo aparece el deterioro, cómo evoluciona y en qué medida se relaciona con otros trastornos. En cuanto a los correlatos neurales de la disfunción ejecutiva, ésta se ha vinculado con el deterioro del circuito dopaminérgico nigroestriado (Lewis, Dove, Robbins, Barker y Owen, 2003; Mattay et al., 2002, Sawamoto et al., 2008). Esta hipótesis se apoya en la mejora observada en el rendimiento ejecutivo en pacientes evaluados después de haber tomado su medicación en comparación con el empeoramiento que se produce cuando dicha medicación es retirada (Pillon, Czernecki y Dubois, 2003).

Otra alteración que también se ha relacionado con el funcionamiento ejecutivo es la disminución de la velocidad de procesamiento cognitivo. Se ha observado que los pacientes precisan más tiempo que los individuos sanos para emitir una res-

puesta en tareas que conllevan identificación, evaluación y selección de un estímulo, incluso cuando la implicación motora es mínima (Low, Miller y Vierck, 2002; Muslimovic et al., 2005; Sawamoto, Honda, Hanakawa, Fukuyama y Shicasaki, 2002). Además, se ha encontrado que esta lentitud en la respuesta se hace más evidente cuando los pacientes se enfrentan a tareas de gran complejidad y que involucran funciones ejecutivas (Berry, Nicolson, Foster, Behrmann y Sagar, 1999; Cooper, Sagar, Tidswell y Jordan, 1994; Weintraub et al., 2005). Por estos dos motivos, se ha sugerido que la disminución de la velocidad de procesamiento cognitivo no es un mero reflejo del enlentecimiento motor (de programación y/o realización del movimiento), sino que puede relacionarse con el déficit ejecutivo. Como apoyo adicional, esta lentitud se ha vinculado también con el deterioro de los circuitos dopaminérgicos nigroestriados (Sawamoto et al., 2008; Schück et al., 2002).

Este posible deterioro ejecutivo y en la velocidad de procesamiento es relevante además por su posible relación con los problemas encontrados en la EP en otras funciones cognitivas (Crucian et al., 2000). Así, por ejemplo, se ha propuesto que las alteraciones que se producen en las habilidades visuoespaciales y de memoria pueden ser secundarias o consecuencia de dicha alteración ejecutiva (Crucian y Okun, 2003; Crucian et al., 2000; Stella et al., 2007).

Habilidades visuoespaciales

Las alteraciones perceptivas visuoespaciales pueden aparecer de forma precoz y con relativa frecuencia en pacientes con EP, incluso con tareas que conllevan mínimos requerimientos motores (para una revisión, véase Uc et al., 2005). Estas alteraciones afectan tanto a la capacidad para localizar objetos en el espacio como a la habilidad para rotarlos mentalmente en espacios tridimensionales (Amick, Schendan, Ganis y Cronin-Golom, 2006; Davidsdottir, Cronin-Golomb y Lee, 2005; Harris, Atkinson, Lee, Nithi y Fowler, 2003).

Este deterioro visuoespacial aparece también en tareas complejas que pueden involucrar distintos componentes ejecutivos, como la organización secuencial, la planificación, la abstracción o la automonitorización (Crucian y Okun, 2003; Crucian et al., 2000). Por ello, se ha considerado que el deterioro visuoespacial puede

acentuarse por una disminución de los recursos de procesamiento ejecutivo aunque esta cuestión se encuentra sometida a discusión (Stella et al., 2007).

Memoria

El deterioro de la memoria también es relevante en el perfil de deterioro cognitivo en la EP, incluso en ausencia de diagnóstico de demencia. Entre las alteraciones mnésicas más características destacan las de la memoria no declarativa o procedimental (para una revisión, véase Lévy y Pillon, 2006), de metamemoria (Souchay, Isingrini y Gil, 2006) y de la memoria de fuente o de contexto (Kong, 2008). También se han observado problemas de memoria declarativa, especialmente de tipo episódico, tanto con material verbal como visuoespacial (Muñiz-Casado y Rodríguez-Fernández, 2007; Faglioni, Saetti y Botti, 2000; Gawrys et al., 2008; Higginson, Wheelock, Carrol y Sigvardt, 2005; Knoke, Taylor y Saint-Cyr, 1998; Panegyres, 2004; Zakharov, Akhutina y Yakhno, 2001).

El deterioro de la memoria episódica parece manifestarse especialmente en la capacidad de recuerdo libre y mejora cuando se aportan claves para el recuerdo o cuando se solicita el recuerdo mediante reconocimiento (Stefanova, Kostic, Ziro-padja, Ocic y Markovic, 2001; van Spaendonck, Berger, Horstink, Borm y Cools, 1996). Este patrón parece reflejar una incapacidad para autogenerar estrategias para la recuperación de información. Por tanto, y al igual que se ha indicado con los déficit visuoespaciales, las alteraciones mnésicas podrían estar relacionadas con los problemas en el control ejecutivo y con la afectación dopaminérgica nigroestriada (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes y Larsen, 2011).

No obstante, otras investigaciones han encontrado alteraciones, no solo en el recuerdo libre, sino también en el recuerdo con claves y en el reconocimiento, con un patrón similar al observado en la enfermedad de Alzheimer (Muñiz-Casado y Rodríguez-Fernández, 2007; Faglioni et al., 2000; Higginson et al., 2005). Estos problemas pueden interpretarse como independientes del control ejecutivo y derivados de un deterioro mnésico específico. En cuanto a sus correlatos neuroanatómicos, se ha sugerido que este deterioro particular de la memoria puede relacionarse con alteraciones en circuitos colinérgicos, así como con cambios estructurales

temporomediales, entre los que se han destacado los que se producen en el hipocampo (Beyer et al., 2012; Bohnen et al., 2006). Se ha sugerido, incluso, que aquellos pacientes con EP que presentan este tipo de alteraciones tienen más probabilidad de desarrollar demencia con patrón cortical en el curso de la enfermedad (Kehagia, Barker y Robbins, 2010).

1.2.2. Perfiles de deterioro cognitivo en la EP

Los estudios con grandes poblaciones muestran una prevalencia de demencia en la EP de alrededor del 31 % (Aarsland, Zaccai y Brayne, 2005) y una incidencia hasta seis veces mayor que la observada en la población general (Emre, 2003). Estas cifras siguen una tendencia ascendente a medida que progresa la enfermedad, llegando a una prevalencia superior al 80% a los 15 años desde el diagnóstico (Aarsland, Andersen, Lolk y Kragh-Sorensen, 2003; Hely, Morris, Reid y Trafficante, 2005). Por lo tanto, la duración de la enfermedad parece ser el factor de riesgo más importante relacionado con el desarrollo de demencia (Evans et al., 2011). En relación con el perfil de deterioro, se ha observado que el tipo de demencia en la mayoría de los individuos es compatible con un patrón subcortical, con disfunción ejecutiva, problemas de atención, disminución de la velocidad de procesamiento de la información y alteraciones visuoespaciales (para una revisión, véase Williams-Gray, Foltynie, Lewis y Barker, 2006). No obstante, en algunos pacientes también se han observado déficits característicos de demencias de tipo cortical, con alteraciones mnésicas y lingüísticas predominantes (Rongve y Aarsland, 2006).

En ausencia de demencia, el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP es bastante heterogéneo, pudiéndose encontrar individuos en diferentes estadios de la enfermedad con capacidades relativamente preservadas o con problemas específicos. En consonancia con esta característica, en los últimos años diferentes estudios han tratado de distinguir diferentes subtipos de deterioro cognitivo en pacientes sin demencia. Algunos de ellos coinciden en señalar que dentro de la enfermedad hay individuos con una afectación mnésica predominante y otros con problemas más destacables de tipo ejecutivo (para una revisión, véanse Kehagia et

al., 2010; Litvan et al., 2011). En todo caso, aunque la proporción de pacientes con uno u otro perfil no está claramente establecida, los problemas ejecutivos parecen más frecuentes que los mnésicos (Aarsland et al., 2010; Foltynie et al., 2004; Janvin et al., 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2007). También se ha sugerido que cada uno de estos perfiles puede progresar hacia deterioros cognitivos distintos. Así, mientras que los individuos con alteraciones de memoria parecen derivar con mayor probabilidad hacia una demencia de tipo cortical (similar a la de Alzheimer), aquellos caracterizados por alteraciones ejecutivas predominantes progresan hacia cuadros de Deterioro Cognitivo Leve y, eventualmente, hacia una demencia de tipo subcortical (Janvin et al., 2006). Estos perfiles también se han relacionado con diferentes patrones de degeneración neural. En concreto, mientras que los problemas ejecutivos parecen corresponderse con un mayor deterioro en áreas cerebrales prefrontales y en los circuitos nigroestriados; los mnésicos se han asociado con los de áreas posteriores y de los circuitos mesolímbicos, dopaminérgicos y no dopaminérgicos (Kehagia et al., 2010; Williams-Gray et al., 2007).

1.3. Deterioro emocional en la enfermedad de Parkinson

1.3.1. Introducción

La EP también se caracteriza por la presencia de un conjunto de las alteraciones emocionales que tienen una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes (Péron, Dondaine, Le Jeune, Grandjean y Vérin, 2012). Así, junto a las alteraciones generales del estado de ánimo, entre las que destaca la sintomatología depresiva, también es frecuente observar alteraciones más específicas relacionadas con la expresión y el reconocimiento de las emociones.

1.3.2. Depresión

Los síntomas y cuadros depresivos en la EP tienen una incidencia y prevalencia que supera significativamente a la de la población general (para una revisión, véanse Chaudhuri, Healy y Schapira, 2006; Fernández-Prieto, Lens, López-Real, Dias-Silva y Sobrido, 2010; Lieberman, 2006; Merello, 2008). No obstante, la prevalencia estimada se sitúa en un rango muy amplio que va desde el 17 al 40 % dependiendo de los criterios empleados para su diagnóstico (Kulisevsky, Pagonabarraga, Pascual-Sedano, García-Sánchez y Gironell, 2008). Su interés radica, además, en que suele aparecer antes que los síntomas motores, por lo que se considera un factor importante como predictor de la enfermedad y en el diagnóstico preclínico de la misma (Leentjens, Van den Akker, Metsemakers, Lousberg y Verhey, 2003; Schuurman et al., 2002). Sin embargo, tal y como indican algunos autores, la depresión es también frecuente en personas mayores de la población no afectada, por lo resulta muy arriesgado diagnosticar EP a partir de esta sintomatología, sin considerar el deterioro motor y no motor característico (Argandoña-Palacios et al., 2010).

Además del interés para el diagnóstico preclínico de la EP, la depresión puede ser relevante por su posible relación con el deterioro cognitivo. Aunque algunos estudios han sugerido que el rendimiento cognitivo se ve perjudicado en individuos con depresión otros no han encontrado esta vinculación (Muslimovic et al., 2005; Norman, Tröster, Fields y Brooks, 2002). Más recientemente, se ha matizado que dicha influencia depende de la gravedad de la sintomatología depresiva. Así, se ha observado que mientras que la depresión severa repercute de manera apreciable en el rendimiento cognitivo de los pacientes, la leve y moderada no parece influir en el mismo (Costa, Pepe, Carlesimo, Pasqualetti y Caltagirone, 2006; Klepac, Trkulja y Relja, 2008).

1.3.3. Expresión y reconocimiento emocional

Los pacientes con EP también pueden mostrar alteraciones emocionales más específicas. Entre ellas, destacan las que afectan tanto a la expresión como al reconocimiento de emociones, tanto a través de la cara como de la voz (para una revisión,

véase Péron et al., 2012). El interés por la valoración de estas habilidades en la EP se debe a su importancia en la comunicación interpersonal cotidiana (Preuschoft, 2000). La manifestación del estado afectivo interno y el reconocimiento de dicho estado en otras personas se realiza, en buena medida, a través del rostro y de variaciones en el tono afectivo del lenguaje. Por ello, las posibles limitaciones en estas capacidades pueden obstaculizar notablemente las posibilidades de relación de los pacientes.

En relación con la manifestación de estados emocionales, los pacientes presentan dificultades tanto en la expresión facial como en la producción prosódica (Simons, Smith Pasqualini, Reddy y Wood, 2004). Respecto a la expresión facial, esta se muestra menos marcada que en individuos sanos (enmascarada), incluso cuando los pacientes manifiestan experimentar emociones con la misma intensidad que ellos (Mikos et al., 2009). La causa de esta menor expresividad facial se ha relacionado con el enlentecimiento motor característico de la enfermedad y parece afectar tanto a la producción espontánea como a la imitación (Bowers et al., 2006; Mikos et al., 2009; Simons, Ellgring y Smith Pasqualini, 2003; Simons et al., 2004). En cuanto a las alteraciones en la producción prosódica, éstas se caracterizan por la emisión de un tono de voz plano y monótono (Pell, Cheang y Leonard, 2006). Esta disprosodia se ha relacionado con un deterioro específicamente emocional dado que se ha observado durante la producción espontánea pero no en la imitación (Möbes, Joppich, Stiebritz, Dengler y Schröder, 2008).

Con respecto al reconocimiento emocional, diversos estudios han informado también de la presencia de problemas en la identificación de tonos de voz con distinta prosodia emocional (Ariatti, Benuzzi y Michelli, 2008; Dara, Monneta y Pell, 2007; Kan, Kawamura, Hasegawa, Mochizuki y Nakamura, 2002; Pell y Leonard, 2003). El deterioro se ha encontrado en mayor medida en el reconocimiento de emociones negativas (Ariatti et al., 2008; Gray y Tickle-Degnen, 2010; Péron et al., 2012). Estas alteraciones se han relacionado con la pérdida dopaminérgica que se produce en el ATV y que conlleva la disfunción del circuito mesolímbico, así como con la alteración de estructuras como la amígdala o la corteza prefrontal (Delaveau,

Salgado-Pineda, Micallef-Roll y Blin, 2007; Salgado-Pineda, Delaveau, Blin y Nieoullon, 2005; Takahashi et al., 2005; Tessitore et al., 2002).

1.4. Estudio 1: Revisión de estudios sobre reconocimiento de expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson

Respecto a la capacidad para reconocer EFEs, la investigación en este ámbito no es unánime al señalar alteraciones en la EP. Así, pueden encontrarse estudios que señalan tanto una disfunción en el reconocimiento de las mismas como otros que no la han encontrado (Assogna et al., 2010; Clark, Nearing y Cronin-Golomb, 2008; Herrera, Cuetos y Rodríguez-Ferreiro, 2011; Lachenal-Chevallet et al., 2006; Pell y Leonard, 2005; Suzuki, Hoshino, Shigemasu y Kawamura, 2006). Precisamente, en fechas recientes han aparecido dos revisiones sobre este tema que ponen de manifiesto estos resultados discrepantes respecto al grado de afectación en los individuos con EP (Gray y Tickle-Degnen, 2010; Péron et al., 2012). En ellas, los autores tratan de profundizar en el motivo de dichas discrepancias y señalan a la existencia de importantes diferencias entre ellos en las características de los pacientes evaluados (por ejemplo, en las relacionadas con el tratamiento o el estado de ánimo general).

Con el propósito de actualizar el conocimiento derivado de las investigaciones sobre la capacidad de reconocimiento de EFEs en la EP y de profundizar en los motivos de las divergencias observadas, en esta tesis llevamos a cabo una revisión adicional de los trabajos realizados en este ámbito y que han dado lugar al primer estudio incluido en ella. Entre otras cuestiones, en este estudio ponemos de manifiesto la posibilidad de que las capacidades de reconocimiento de EFEs en los pacientes dependan del estado de ciertos procesos cognitivos que se han encontrado con cierta frecuencia alterados en la EP. En particular, se pone el énfasis en procesos

ejecutivos básicos involucrados en las tareas de reconocimiento emocional, como la capacidad de categorización, de memoria de trabajo o de atención. En otras palabras, nos planteamos si es posible que el deterioro en estos procesos ejecutivos pueda explicar los que también se han observado en el reconocimiento de las EFEs (véase **Anexo I: Estudio 1**).

Los pocos estudios que han considerado esta cuestión han empleado medidas indirectas para analizar esta posible relación como, por ejemplo, correlaciones entre pruebas ejecutivas estandarizadas y las tareas específicas de reconocimiento de EFEs. La diferente naturaleza de ambos tipos de pruebas dificulta la interpretación de los resultados, tanto en aquellos casos en los que se ha encontrado relación como en los que no la han hallado. Por este motivo consideramos la conveniencia de continuar investigando esta cuestión mediante un enfoque diferente y complementario. Concretamente, proponemos investigar esta posible relación mediante el empleo de tareas que evalúen de manera simultánea el funcionamiento ejecutivo y el reconocimiento de EFEs. Consideramos que este enfoque, junto con la comparación de la respuesta de los pacientes ante estímulos no emocionales de similar complejidad (p.ej. rostros neutros) puede permitirnos obtener una evidencia más directa de la posible influencia de los procesos ejecutivos en el reconocimiento emocional en la EP.

El objetivo general de esta tesis doctoral fue contribuir al conocimiento sobre el estado de los procesos cognitivos y emocionales en la EP y la posible relación entre ellos. Con este propósito, nos centramos en observar uno de los procesos cognitivos que se han encontrado con frecuencia alterados en la enfermedad, las funciones ejecutivas, y una de las capacidades básicas para la regulación emocional, como es el reconocimiento de EFEs. Para desarrollar nuestros objetivos tomamos como punto de partida la revisión de los estudios sobre la capacidad de reconocimiento de EFEs en pacientes con EP que se acaba de presentar (**Anexo I: Estudio 1**). Como señalamos en esta revisión, muy pocos estudios han comprobado si los procesos ejecutivos implicados en las tareas de reconocimiento de EFEs pueden interactuar con los posibles problemas observados en dicho reconocimiento. Por ello, nos propusimos observar en qué medida las posibles alteraciones en el reconocimiento de emociones son de naturaleza puramente afectiva (debidas a problemas en la identificación del afecto *per se*) o se encuentran relacionadas con algunos de los procesos cognitivos, concretamente ejecutivos, que se ponen en juego en las tareas de reconocimiento emocional.

Con estas premisas, en primer lugar llevamos a cabo un estudio dirigido a conocer con precisión la alteración cognitiva característica de la EP, particularmente, respecto al funcionamiento ejecutivo y mnésico. En él abordamos también la relación entre diferentes procesos ejecutivos y la capacidad de memoria, tanto

verbal como visuoespacial, mediante un procedimiento estadístico novedoso (**Anexo II: Estudio 2**).

A continuación, y una vez que observamos la presencia de determinadas alteraciones ejecutivas en los pacientes, en los siguientes tres estudios nos centramos en investigar la posible relación que dicho déficit ejecutivo podía tener sobre el reconocimiento de EFEs. Desarrollamos este objetivo mediante tres estudios independientes. En el primero investigamos la relación entre la capacidad ejecutiva de categorización y la de reconocimiento de EFEs (**Anexo III: Estudio 3**). En el segundo evaluamos si la capacidad de memoria de trabajo de los pacientes estaba asociada con la de reconocer EFEs (**Anexo IV: Estudio 4**). Por último, en el tercero valoramos la relación entre esta capacidad y la de atención selectiva (**Anexo V: Estudio 5**). En estos tres estudios comparamos las habilidades de categorización, memoria de trabajo y atención selectiva, respectivamente, de un grupo de pacientes con EP y de un grupo de individuos sanos. Asimismo, en todos ellos contrastamos la capacidad de los individuos ante EFEs y ante estímulos de naturaleza no emocional, pero de similar complejidad.

En síntesis, mediante este conjunto de estudios pretendíamos comprobar, por una parte, si existían diferencias en el reconocimiento emocional entre individuos sanos y con enfermedad de Parkinson. Por otra, y, en caso de encontrar estas diferencias, si éstas podían atribuirse a la alteración en uno o varios de los procesos ejecutivos estudiados o a problemas específicos en el reconocimiento de las EFEs no relacionados con el funcionamiento ejecutivo.

Resumen de los estudios empíricos realizados

3.1. Estudio 2: Funcionamiento ejecutivo y mnésico en la enfermedad de Parkinson

Además de los síntomas motores, la EP se caracteriza por problemas ejecutivos y mnésicos desde estadios iniciales de la enfermedad. En este estudio exploramos la posible relación entre estos deterioros cognitivos en un grupo de 23 pacientes con EP en comparación con un grupo de 18 individuos sanos. En comparación con los individuos jóvenes, el envejecimiento normal se caracteriza por un incremento de la asociación entre la función ejecutiva y la memoria, especialmente con material verbal. Hipotetizamos que esta asociación entre memoria episódica verbal y función ejecutiva será menor en la EP como consecuencia del deterioro de estos dos procesos. Para evaluar esta hipótesis, administramos tres categorías de tests estandarizados a ambos grupos: a) test de función ejecutiva, b) test de memoria episódica visuoespacial, y c) test de memoria episódica verbal. Los datos obtenidos se analizaron mediante análisis factorial, regresión canónica y un modelo de ecuaciones estructurales con el objetivo de obtener una perspectiva holística de la relación entre ambos procesos, y comparar las diferencias entre los dos grupos. Los resultados indicaron que, en líneas generales, los pacientes con EP rindieron peor que los individuos sanos en dos de los tres factores en los que se agruparon las tareas de función ejecutiva (memoria de trabajo/ atención/ planificación; y categorización/ resolución de problemas) como en los dos de memoria episódica (verbal y visuoespacial). Además, observamos que las correlaciones entre las puntuaciones

de función ejecutiva y memoria episódica visuoespacial fueron significativas y similares en ambos grupos. Sin embargo, la correlación entre las tareas de función ejecutiva y de memoria episódica verbal fue menor en los pacientes con EP que en los individuos sanos. Estos resultados sugieren que los problemas ejecutivos y de memoria visuoespacial de los pacientes pueden corresponderse con una alteración cerebral común. En cambio, la menor relación entre los deterioros ejecutivos y de memoria verbal puede indicar que distintos mecanismos de deterioro cerebral se relacionan con cada uno de ellos (véase **Anexo II: Estudio 2**).

3.2. Estudio 3: Discriminación y categorización de expresiones faciales en la enfermedad de Parkinson

El objetivo de este estudio fue comparar la habilidad para discriminar y categorizar EFEs y rasgos de identidad facial (como el género y la edad) en un grupo de 53 pacientes con EP y en un grupo de 53 individuos sanos. La comparación entre la habilidad para discriminar y categorizar nos permitirá analizar dos etapas del proceso de reconocimiento visual que pueden estar selectivamente afectadas en la EP. Por otro lado, la comparación entre las EFEs y la identidad facial nos permitirá contrastar si el contenido emocional o no emocional influye en la percepción configuracional de las caras. Los resultados mostraron que los pacientes con EP discriminaban igual que los individuos sanos tanto las EFEs como la edad. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos cuando tenían que categorizar el género y la edad de los rostros. Sin embargo, cuando los pacientes tenían que categorizar las EFEs mostraron un rendimiento significativamente menor que los individuos sanos. Esta diferencia fue especialmente apreciable en los pacientes con un mayor nivel de discapacidad. Tomados en conjunto, nuestros resultados indican que la capacidad para categorizar no se encuentra globalmente afectada en la EP. En cambio, sí parece existir una alteración selectiva en la capacidad para categorizar EFEs, que se hace evidente a medida que avanza la enfermedad. Ello sugiere que los circuitos mesolímbicos, que parecen deteriorarse con el curso de la

enfermedad, pueden estar vinculados con los problemas mostrados en el reconocimiento emocional en la EP (véase **Anexo III: Estudio 3**).

3.3. Estudio 4: Memoria de trabajo para expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson

Este estudio tuvo un doble objetivo: por una parte, comparar el rendimiento de los pacientes con EP en tareas de memoria de trabajo espacial y no espacial. Por otro, observar si existían diferencias en tareas de memoria de trabajo que implican el reconocimiento de estímulos emocionales (EFEs) y no emocionales. Con este propósito y mediante el paradigma *n-back*, diseñamos cuatro tareas con cuatro tipos de estímulos; 1) EFEs; 2) rostros neutros de hombres y mujeres; 3) sílabas sin sentido y 4) localizaciones espaciales dentro de una matriz. También administramos un conjunto de pruebas estandarizadas para evaluar las funciones ejecutivas y visuoespaciales. Los resultados indicaron que los pacientes con EP, al menos aquellos con una mayor discapacidad, rindieron peor que los individuos sanos en las dos tareas con mayor implicación de la memoria de trabajo espacial (EFEs y localizaciones espaciales). Además, observamos que el rendimiento en la tarea de memoria de trabajo con localizaciones espaciales estaba asociado con el obtenido en un test de función ejecutiva (TMT), en el que los pacientes también puntuaron por debajo de los individuos sanos. Por el contrario, el rendimiento en la tarea con EFEs no se relacionó con las puntuaciones en dicho test. Este conjunto de resultados parece indicar que los pacientes con EP presentan alteraciones parciales en la memoria de trabajo que afectan particularmente al manejo de información de tipo espacial. Sin embargo, este deterioro es distinguible del que se aprecia en el reconocimiento emocional y que parece incrementarse a medida que progresa la enfermedad (véase **Anexo IV: Estudio 4**).

3.4. Estudio 5: Atención selectiva a expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson

En este estudio investigamos la influencia de dos componentes de la atención selectiva (inhibición y búsqueda visual) en el reconocimiento de expresiones faciales emocional en la EP. Con este objetivo, comparamos la habilidad de 51 pacientes con EP y 51 individuos sanos para reconocer EFEs y estímulos no emocionales mediante una tarea de inhibición (adaptada del test de Stroop; Stroop, 1935) y una tarea de búsqueda visual (basada en el paradigma “The face in the Crowd” creado por Hansen y Hansen, 1988). Los pacientes mostraron un peor rendimiento en ambas tareas cuando incluían EFEs, pero no en los casos en los que se presentaban estímulos no emocionales. Este resultado apunta hacia la existencia de un deterioro específico en el reconocimiento emocional, que no depende de las habilidades de atención selectiva. Teniendo en cuenta la relevancia de las EFEs en la interacción social cotidiana sugerimos la posibilidad de incluir alguna medida del estado general de las capacidades de reconocimiento emocional dentro de los protocolos de evaluación de los pacientes con EP (véase **Anexo V: Estudio 5**).

Esta tesis está compuesta por cinco estudios en los que investigamos la capacidad para reconocer EFEs en la EP y su posible relación con el funcionamiento ejecutivo. Con este objetivo, en el primero de dichos estudios, profundizamos en los detalles y cuestiones abiertas respecto a la capacidad de reconocimiento de EFEs en la EP mediante una revisión exhaustiva de las investigaciones previas (**Estudio 1**). Entre otras cuestiones, ponemos de manifiesto la posibilidad de que los problemas de los pacientes estén vinculados a los déficits en procesos ejecutivos que se ponen en marcha en las tareas de reconocimiento emocional. Precisamente, para profundizar en el conocimiento de los posibles problemas ejecutivos implicados en el reconocimiento, en el segundo estudio evaluamos las características del funcionamiento ejecutivo de los individuos con EP, así como su relación con los procesos mnésicos (**Estudio 2**). Mediante una aproximación metodológica novedosa en este ámbito, observamos que los pacientes con EP presentan alteraciones ejecutivas en tareas relacionadas con procesos como la categorización, la memoria de trabajo y la atención, entre otros. Además, comprobamos que dichas alteraciones ejecutivas parecen estar relacionadas con el rendimiento en tareas de memoria de tipo visuoespacial, aunque no con las de memoria verbal.

En conjunto, estos dos estudios convergen en indicar que la posible alteración en el reconocimiento de EFEs en la EP puede no deberse a problemas en el procesamiento afectivo, sino al que se observa en determinados procesos ejecutivos. Para abordar esta cuestión de forma directa, que como ya se ha indicado cons-

tituye el objetivo principal de esta tesis, hemos diseñado y llevado a cabo los tres estudios experimentales que la completan. En ellos hemos investigado la relación entre la habilidad para reconocer EFEs en pacientes con EP y las capacidades ejecutivas de categorización (**Estudio 3**), memoria de trabajo (**Estudio 4**) y atención selectiva (**Estudio 5**). Los resultados de estos estudios los hemos resumido en la Tabla 6 y a continuación discutimos sus principales aportaciones e implicaciones para el conocimiento de la enfermedad. Finalizamos este apartado de discusión señalando posibles limitaciones de estas investigaciones así como algunas líneas de estudio para investigaciones futuras.

Tabla 6. Resumen de los estudios sobre relación entre función ejecutiva y reconocimiento de expresiones faciales de emociones

Estudio	Tareas y Estímulos	Resultados	Conclusiones
<p>Estudio 3 Discrimination and categorization of emotional facial expressions and faces in Parkinson's disease</p> <p>53 EP y 53 individuos sanos</p>	<p>Experimento 1. Tarea de Discriminación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expresiones faciales • Género <p>Experimento 2. Tarea de categorización (identificación) de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expresiones faciales • Género y edad 	<p>No se encontraron diferencias entre los individuos con EP y sanos en la discriminación, tanto de expresiones faciales de emociones como de género.</p> <p>El grupo de individuos con EP (en particular, aquellos con mayor grado de discapacidad) rindieron peor que los sanos en la tarea de categorización de expresiones faciales. En cambio, no se encontraron diferencias en la categorización de género y la edad. El rendimiento no correlacionó con el nivel de depresión ni tampoco se observaron diferencias en los tiempos de reacción en ninguna de las tareas.</p>	<p>Los pacientes con EP presentan alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales que no puede ser explicadas por alteraciones, en la capacidad global de categorización. El deterioro en el reconocimiento de expresiones parece manifestarse más claramente a medida que progresan los síntomas de la enfermedad.</p>
<p>Estudio 4 Working memory and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease</p> <p>50 EP y 49 individuos sanos</p>	<p>Evaluación neuropsicológica global:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Habilidad perceptiva (Test de orientación de líneas de Benton). • Funciones ejecutivas (Test del Trazo, Dígitos inversos, Fluidez fonológica y alternante, Test de Denominación de Boston). <p>Evaluación de la memoria de trabajo con un procedimiento <i>N-back</i> y 4 tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expresiones faciales • Género • Localización espaciales • Sílabas sin sentido 	<p>En relación con la evaluación neuropsicológica, solo se encontraron diferencias entre los grupos en el Test del Trazo con puntuaciones más bajas en el grupo con EP</p> <p>El rendimiento en las tareas de memoria de trabajo de los pacientes con EP fue inferior al de los controles con expresiones faciales y localizaciones espaciales. Al covariar este resultado con las puntuaciones del TMT, el rendimiento ante expresiones faciales continuó siendo significativamente inferior, especialmente en los individuos con mayor grado de discapacidad, pero no así ante localizaciones espaciales. Este peor rendimiento no correlacionó su grado de depresión</p>	<p>Los pacientes con EP presentan alteraciones en la memoria de trabajo con estímulos en los que la percepción de características visuo-espaciales es relevante para su identificación. Este deterioro parece relacionado con el que se observa en la función ejecutiva. Sin embargo, también se han encontrado dificultades en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales que parecen independientes de los problemas ejecutivos y que son mayores en los individuos con mayor deterioro.</p>
<p>Estudio 5 Selective attention and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease</p> <p>51 EP y 51 individuos sanos</p>	<p>Evaluación de la capacidad de inhibición (<i>Stroop</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarea de interferencia palabra-color • Tarea de interferencia categoría emocional-expresión facial <p>Evaluación de capacidad de búsqueda visual (<i>Face in the crowd</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarea de detección de la expresión facial diferente • Tarea de detección del rostro diferente 	<p>Los pacientes con EP rindieron peor en ambas tareas con expresiones faciales emocionales, pero no en las que mostraron estímulos no emocionales. La expresión de ira fue significativamente peor reconocida por los pacientes que el resto de las expresiones faciales emocionales en ambas tareas. Las diferencias se mantuvieron al covariar el efecto de la depresión. No observamos diferencias en tiempos de reacción.</p>	<p>Los pacientes con EP presentan alteraciones específicas en el reconocimiento de expresiones faciales. Este peor rendimiento está relacionado con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, no está relacionado con la sintomatología depresiva ni con la velocidad de respuesta.</p>

4.1. Relación entre el deterioro ejecutivo y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en la enfermedad de Parkinson

Tal y como hemos resumido en la Tabla 6 y como describimos más extensamente en las publicaciones elaboradas, el principal resultado encontrado es que los individuos con EP muestran problemas específicos en el reconocimiento de EFEs que no parecen estar vinculados al funcionamiento ejecutivo. En los tres estudios realizados hemos encontrado un resultado similar al comparar la respuesta de los pacientes y de los individuos sanos frente a EFEs y a estímulos no emocionales de semejante complejidad. Las diferencias entre ambos grupos se observan en las tareas en las que se mostraban EFEs y no en aquellas que incluían estímulos no emocionales. Como hemos señalado en cada uno de los estudios realizados, estos resultados son convergentes con otros previos y contribuyen a precisar la existencia de dificultades en el reconocimiento del mensaje afectivo que transmiten los rostros en la EP (Assogna et al., 2010; Clark et al., 2008; Herrera et al., 2011; Kan et al., 2002; Lachenal-Chevallet et al., 2006; Suzuki et al., 2006).

Un análisis más detallado de estos resultados pone de manifiesto que estas alteraciones parecen ser más patentes a medida que progresa la enfermedad, en línea con lo observado previamente por Breitenstein, Daum y Ackermann et al. (1998). No obstante, sobre esta consideración, nuestros resultados aportan alguna evidencia adicional que puede ser útil para analizar el impacto del déficit emocional. En concreto, tanto en el Estudio 3 que analiza la capacidad de categorización, como en el Estudio 4 sobre memoria de trabajo, observamos que las escalas de progresión de la enfermedad que valoran únicamente el deterioro motor, como la de Hoehn y Yahr (1997), no son sensibles a las diferencias en la capacidad para reconocer EFEs de los pacientes. Por el contrario, cuando se considera un índice más global de la severidad, como el CISI-PD (Martínez-Martín et al., 2006), dichas diferencias se hacen más evidentes. Este resultado apunta, además, hacia una relativa independencia entre el deterioro motor y emocional en la EP y, como se

discutirá más adelante, entre las alteraciones cerebrales que parecen corresponderse con cada uno de dichos deterioros.

Otro de los aspectos sobre el que hemos tratado de profundizar en esta tesis se refiere a la posible alteración selectiva en el reconocimiento de determinadas emociones, resultado señalado también en diversos estudios previos. Así, se ha apuntado que los pacientes tienden a mostrar más problemas en el reconocimiento de emociones negativas que positivas (para una revisión, véase Gray y Tickle-Degnen, 2010). Los resultados obtenidos en nuestros estudios son solo parcialmente convergentes con esta afirmación dado que en el Estudio 3 sobre atención selectiva, los pacientes parecen rendir peor que los individuos sanos frente a la ira. En este mismo estudio, otras emociones también se ven significativamente más alteradas, como la tristeza y la alegría aunque solo en una de las tareas utilizadas. Por el contrario, en el Estudio 2 sobre categorización, no observamos que los pacientes presenten alteraciones selectivas con ninguna de las emociones. Por lo tanto, y tomados en conjunto, estos resultados no nos permiten llegar a conclusiones sobre la posible existencia de alteraciones específicas vs. generales en el reconocimiento de EFEs entre los pacientes con EP. Como comentaremos más adelante, el empleo de un número reducido de ejemplos de cada una de las emociones ha podido influir en nuestros resultados.

Además del progreso de la enfermedad y del tipo de emoción, en estos tres últimos estudios de la tesis hemos analizado la posible influencia de dos características frecuentes en la EP, el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento y la sintomatología depresiva, sobre la capacidad de reconocimiento de EFEs. En relación con la velocidad de procesamiento, los resultados obtenidos en los Estudios 3 y 5 sobre categorización y atención selectiva reflejan que los pacientes con EP presentan tiempos de reacción similares a los de los individuos sanos en todas las tareas empleadas. Además, en el Estudio 4 sobre memoria de trabajo, encontramos que los mayores tiempos de reacción de los pacientes respecto a los individuos sanos aparecían en las cuatro tareas administradas y no sólo en la de reconocimiento de EFEs. Por lo tanto, no parece que las diferencias en el reconocimiento emocional puedan atribuirse a dificultades en la velocidad de procesamiento.

Con respecto a la sintomatología depresiva, en los tres estudios hemos encontrado que nuestros pacientes muestran un estado de ánimo más bajo que los individuos sanos aunque sin llegar al criterio de depresión. No obstante, la influencia de este factor no parece tampoco relevante para explicar nuestros resultados principales. En este sentido, tanto en el Estudio 3 como en el 4, no hemos observado correlaciones significativas entre la puntuación en la escala de depresión y el rendimiento en las tareas con EFEs. Por su parte, en el Estudio 5 encontramos que las diferencias en la capacidad para reconocer EFEs entre los pacientes con EP se mantienen tras controlar el efecto de la depresión mediante un análisis de covarianza. Estos resultados son acordes con los del metaanálisis de Gray y Tickle-Degnen (2010) quienes afirman que el grado de depresión de los pacientes estudiados en los estudios sobre reconocimiento de EFEs no repercute significativamente en su rendimiento en las tareas de reconocimiento de EFEs.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, parece que el deterioro observado en el reconocimiento de EFEs en los pacientes con EP no puede ser atribuido a alteraciones generales en la capacidad para categorizar, operar con procesos de memoria de trabajo o atender de forma selectiva a estímulos relevantes. Sin embargo, la ausencia de problemas generalizados en estos procesos ejecutivos no es plenamente concordante con lo encontrado en estudios previos con individuos con EP ni en nuestro Estudio 2 (véanse, p.ej., Beste et al., 2009, 2010; Crucian et al., 2010; Price et al., 2009; Siegert et al., 2008). Por ello, en este punto creemos conviene analizar por qué nuestros pacientes presentan estas alteraciones ante EFEs y no con el resto de los estímulos.

Una primera consideración a este respecto está relacionada con el posible efecto que el tratamiento dopaminérgico puede tener sobre el rendimiento cognitivo general y ejecutivo en particular. Esta es una cuestión relevante que permanece aún sin resolver en relación con la EP. Como ya se ha indicado, las alteraciones ejecutivas que se ponen de manifiesto en los pacientes parecen vincularse con la pérdida dopaminérgica en los circuitos nigroestriados, más concretamente, en aquellos que conectan los ganglios basales con distintas áreas de la corteza prefrontal (Landau, Lal, O'Neil, Baker y Jagust, 2009; Lewis et al., 2003). De acuer-

do con este hecho, se ha observado que los pacientes, en particular en estadios moderados y avanzados de la enfermedad, mejoran su rendimiento en tareas ejecutiva cuando son evaluados después de haber tomado su medicación dopaminérgica (*on state*) y lo empeoran cuando ésta se les retira (*off state*) (Cools, Barker, Sahakian y Robbins, 2001; Djamshidian, O'Sullivan, Lees y Averbeck, 2011; Pillon et al., 2003). No obstante, estos beneficios de la medicación no parecen ser generalizables a pacientes en estadios iniciales (para una revisión, véase Kehagia et al., 2010). En concreto, se ha sugerido que en estas etapas iniciales la compensación dopaminérgica, aunque es beneficiosa para la sintomatología motora del paciente, puede no serlo para sus síntomas cognitivos. En estas etapas iniciales, los circuitos dopaminérgicos no motores pueden encontrarse menos deteriorados que los motores y, como consecuencia, la medicación tendría un efecto sobrestimulador, cuyo resultado sería un posible deterioro en su rendimiento cognitivo.

Todos los individuos que estudiamos en los cuatro estudios de la tesis se han evaluado después de la administración de su medicación dopaminérgica. Sin embargo, la diferencia entre los observados en el Estudio 2 y los evaluados en el resto de los estudios es precisamente el estadio de desarrollo de la enfermedad en que se encontraban. Mientras que la muestra de individuos del Estudio 2 está constituida por individuos en estadios iniciales (I y II, de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr), la de los Estudios 3, 4 y 5 se distribuye en distintas etapas desde las fases I a IV. De acuerdo con lo avanzado anteriormente, ello puede explicar las diferencias en sus resultados en las tareas ejecutivas.

Una segunda consideración respecto a la ausencia de déficits ejecutivos en nuestros individuos con EP es que, a pesar de que la alteración ejecutiva ha sido ampliamente documentada, lo cierto es que ésta no es ni universal ni uniforme (Kehagia et al., 2010). En particular, con respecto a los procesos ejecutivos en los que nos hemos centrado en esta tesis, varias investigaciones indican que dichas capacidades se encuentran preservadas en los pacientes con EP sin demencia (Aarsland et al., 2010; Ballard et al., 2002). En relación con estas discrepancias, y tal y como se ha comentado anteriormente, en la actualidad se considera que el deterioro que se produce en la EP puede ser, en realidad, ampliamente heterogé-

neo. Así, por ejemplo, los estudios llevados a cabo por Foltynie et al. (2004), Janvin et al. (2006) y Arslan et al. (2010), aunque con ligeras diferencias entre ellos, indican que los problemas ejecutivos se observan en un porcentaje relevante pero no mayoritario de los pacientes. Asimismo, dichos estudios indican que otro grupo de pacientes también minoritario y sin problemas ejecutivos, tiende a manifestar problemas de memoria e, incluso, un tercer grupo parecen tener dificultades mixtas o en otros procesos cognitivos. Siguiendo este razonamiento, se han propuesto y descrito distintos perfiles de deterioro cognitivo en la EP, distinguiéndose entre aquellos pacientes con afectación ejecutiva predominante, otros con un perfil más caracterizado por alteraciones de memoria y otros con un perfil mixto (para una revisión, véase Kehagia et al., 2010; Litvan et al., 2011).

4.2. Mecanismos cerebrales implicados en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales

La hipótesis más extendida para explicar el deterioro en el reconocimiento de EFEs entre los pacientes con EP es la que relaciona dichos problemas con la disfunción del circuito mesolímbico en mayor medida que con la de los circuitos frontoestriados (para una revisión, véase Péron et al., 2012). El sistema mesolímbico conecta áreas y núcleos cerebrales como el estriado ventral, la amígdala, el cortex orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y el cortex temporal inferior. La mayoría de ellas se han vinculado frecuentemente con los procesos de reconocimiento emocional e, incluso, se ha sugerido que podrían tener funciones distintivas en el reconocimiento de determinadas emociones (Adolphs, 2002). En la EP, la alteración del circuito mesolímbico parece ser menor que la del circuito nigroestriado en estadios iniciales de la enfermedad, haciéndose más evidente a medida que ésta progresa (Agid et al., 1987; Owen, 2004). Esta característica del proceso de deterioro neural puede ser congruente con las diferencias que hemos observado entre pacientes con distinto grado de discapacidad. En particular, cabe volver a

mencionar que en dos de los estudios hemos encontrado que la disminución en la capacidad para reconocer EFEs es más evidente en aquellos pacientes con mayor nivel de discapacidad, esto es, cuando presumiblemente el deterioro del circuito mesolímbico es también mayor.

Además, en este conjunto de núcleos y áreas que configuran el sistema mesolímbico intervienen, junto con la dopamina, otros neurotransmisores como la acetilcolina, la noradrenalina o la serotonina, que también parecen disminuir a medida que avanza la enfermedad (Lévy y Pillon, 2006; Pillon et al., 2001; Tekin y Cummings, 2002). Esta progresiva alteración en los circuitos no dopaminérgicos también puede ser convergente con el deterioro emocional que hemos encontrado. En particular, puede contribuir a explicar por qué hemos encontrado alteraciones selectivas en la capacidad de reconocimiento de EFEs a pesar de que todos los pacientes estudiados estaban sometidos a tratamiento dopaminérgico.

4.3. Modelos neurocognitivos del procesamiento de la identidad facial y las expresiones faciales emocionales.

4.3.1. Modelo distribuidos para la percepción de caras

Un resultado común en todos nuestros estudios es que la alteración en el reconocimiento de EFEs de los pacientes con EP se acompaña de una capacidad similar a la de los individuos sanos para reconocer rasgos de identidad facial (como el género o la edad). Esta disociación entre el reconocimiento de rasgos de identidad facial y las EFEs puede estar en consonancia con las propuestas de algunos de los modelos neurocognitivos más relevantes acerca del procesamiento de caras (Cal-

der y Young, 2005; Calder, Young, Keane y Dean, 2000; Haxby, Hoffman y Gobbini, 2002; Haxby y Gobbini, 2012).

Estos modelos sugieren que la información de los rostros se procesa de forma distribuida mediante dos sistemas denominados central y extendido. Por una parte, el sistema central parece estar implicado en el procesamiento de las características básicas de la identidad y de los gestos faciales (como las EFEs). Para ello, después de generarse una representación inicial de la cara, el procesamiento de la identidad y de las EFEs sigue dos caminos separados e independientes. El procesamiento de rasgos de identidad facial conlleva la percepción de características estables o invariables de la cara, mientras que las EFEs requieren la percepción de sus aspectos variables (o cambiantes). En ambos tipos de análisis participa la corteza occipital inferior generadora de la representación inicial de la cara. Además, y ya de manera distintiva, en el reconocimiento de la identidad facial está implicado el giro fusiforme mientras que en el reconocimiento de las EFEs participa el surco temporal superior.

Tras este análisis perceptivo inicial por parte del sistema central, el sistema extendido lleva a cabo un conjunto de procesos que, en síntesis, contribuyen a dotar de significado, tanto a los rasgos de identidad como a la EFE. Así, por ejemplo, pueden recuperarse y conectarse datos biográficos relativos a la persona para el reconocimiento de su identidad o información acerca del valor afectivo de una determinada expresión para el reconocimiento de su estado emocional. Las estructuras que participan en uno y otro proceso son también distintas. Así, en el caso de la identidad, está implicada la corteza temporal anterior y, en el de la EFE, la ínsula, la amígdala y el sistema límbico (Calder y Young, 2005; Haxby y Gobbini, 2012). De acuerdo con la afectación selectiva en la percepción de EFEs que hemos encontrado en nuestros pacientes con EP podemos argumentar que los sistemas de reconocimiento de rasgos faciales variables e invariables no se ven afectados de forma similar por la enfermedad. En concreto, podemos sugerir que son los procesos y áreas cerebrales involucrados en el reconocimiento de características variables de la cara, como las EFEs, los que se encuentran selectivamente afectados en la enfermedad. Por tanto, y a pesar de que nuestra aproximación a esta cuestión es

indirecta, nuestros resultados pueden ser convergentes con la disociación en el procesamiento de rostros propuesta por los citados modelos.

4.3.2. Modelos de organización de la memoria de trabajo

Otra derivación teórica de nuestros resultados puede discutirse a partir del Estudio 4 sobre la capacidad de memoria de trabajo y el reconocimiento emocional. A este respecto, los resultados obtenidos en dicho estudio pueden ser congruentes con las propuestas de los modelos preponderantes acerca de la organización de la memoria de trabajo.

De acuerdo con el modelo desarrollado originalmente por Baddley y Hitch (1974), la memoria de trabajo está organizada en tres componentes: el bucle fonológico, la agenda visuoespacial y el ejecutivo central, que funcionan de manera coordinada. El bucle fonológico opera con información de tipo verbal, incluyendo series de dígitos, letras, palabras y cualquier otra información que pueda ser codificada de manera lingüística. La agenda visuoespacial permite manipular el material visual identificando, localizando y estableciendo relaciones espaciales entre los objetos. Finalmente, el ejecutivo central actúa sobre los otros dos componentes, seleccionando estrategias y controlando la organización de la información (Baddley, 2003; Repovs and Baddeley, 2006).

Más recientemente, numerosos estudios han profundizado en la organización y funcionamiento de la memoria de trabajo apoyando la distinción entre los componentes que operan con características no espaciales de los estímulos (i.e., que contribuyen a la identificación de objetos o de información verbal) y los que trabajan con las propiedades espaciales de los estímulos (i.e., que contribuyen a localizar los estímulos en el espacio) (Courtney, 2004; Klauer y Zhao, 2004; Postle, D'Esposito y Corkin, 2005; Sala, Rämä y Courtney, 2003). Estos modelos sugieren también que la organización de la memoria de trabajo puede tener semejanzas con el análisis perceptivo visual. En dicho análisis perceptivo se distinguen dos vías principales; una encargada del reconocimiento de la forma de los objetos

(vía del QUÉ) y otra más implicada en las propiedades espaciales de los mismos (vía del DÓNDE).

Tal y como mencionábamos anteriormente, esta diferenciación es compatible con los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre memoria de trabajo. En él, los individuos con EP muestran deterioros tanto en la tarea con EFEs como con localizaciones espaciales, mientras que el rendimiento es similar al de los individuos sanos en las tareas de género y sílabas sin sentido. Puede suponerse que, tanto la apreciación de los rasgos faciales expresivos, como la localización de figuras en el espacio involucran distintivamente el componente visuoespacial de la memoria de trabajo. Por tanto, nuestros resultados parecen indicar que la EP puede alterar en mayor medida estos componentes que los que se ponen en funcionamiento para el reconocimiento de objetos.

En un plano más general, los resultados de los Estudios 3 y 4 convergen en indicar la presencia de una alteración distintiva en el procesamiento visuoespacial de los estímulos entre los pacientes con EP que se pone de relieve tanto en procesos de categorización como de memoria de trabajo. En consonancia con esta posibilidad, también podemos añadir los resultados del Estudio 2 en el que apreciamos una relación entre el deterioro ejecutivo y el de memoria visuoespacial, pero no con el de memoria verbal. Ello puede apuntar en la misma dirección señalando que, en la EP, las dificultades en la apreciación de las propiedades visuoespaciales pueden afectar tanto al procesamiento mnésico episódico como al funcionamiento ejecutivo. Tomados en conjunto, sugerimos la posibilidad de que las alteraciones que se observan entre los pacientes con EP (categorización, memoria de trabajo y memoria episódica) tengan un mecanismo común subyacente relacionado con las dificultades para el procesamiento visuoespacial. No obstante, dado que el objetivo de esta tesis no se centra en esta cuestión, esta posibilidad es susceptible de abordarse en futuras investigaciones. Estas investigaciones pueden, además, contribuir a clarificar si el deterioro en el reconocimiento afectivo que hemos encontrado se acompaña de otro algo más global que afecta a cómo se perciben, se opera, se almacenan y se recuperan las propiedades visuoespaciales de los estímulos.

4.3. Implicaciones para la práctica clínica

La habilidad para interpretar estados emocionales en otras personas es un aspecto básico en la interacción social humana. Una de las fuentes más importantes para la comunicación de dichos estados son las EFEs, por lo que la capacidad para expresarlas y para reconocerlas en otros es fundamental en numerosas situaciones cotidianas. El hecho de que los pacientes con EP puedan presentar limitaciones en esta capacidad puede, por ello, repercutir en sus posibilidades de comunicación con otras personas, contribuir a su aislamiento y, en definitiva, a su pérdida de calidad de vida. Por lo tanto, la determinación de las dificultades reales de los pacientes con EP para reconocer emociones en el rostro resulta relevante también desde un punto de vista clínico-aplicado. En este sentido, los resultados de la presente tesis sugieren la conveniencia de incluir, dentro de los programas de evaluación de la EP, alguna pauta para la valoración específica de las habilidades de reconocimiento de EFEs en los pacientes. Aunque es probable que estos problemas no se encuentre en todos ellos, en los casos en los que aparecen abren la posibilidad de diseñar y llevar a cabo programas de intervención específicos que contribuyan a mejorar sus posibilidades de relación socioemocional y por tanto, su vida cotidiana. Más aún, considerando la relevancia y frecuencia de la EFE, el empleo de estos estímulos puede ser también muy útil dentro de programas de intervención dirigidos, no sólo a la rehabilitación de la emoción, sino a otros procesos cognitivos. En este sentido, sugerimos el diseño de programas de entrenamiento en habilidades como la categorización, la atención o la memoria de trabajo entre otros, utilizando EFEs. Consideramos que la relevancia de estos estímulos en comparación con otros utilizados frecuentemente en la intervención neurocognitiva puede facilitar la implicación de los individuos y la generalización de sus posibles beneficios a situaciones cotidianas.

4.4. Limitaciones y líneas futuras

Somos conscientes de ciertas restricciones en relación con el trabajo empírico presentado en esta tesis que deben tenerse en cuenta, no solo en la interpretación de los resultados obtenidos, sino también en el diseño de futuros estudios.

Por una parte, tal y como se ha comentado anteriormente, el número de estímulos incluidos en las tareas con EFEs puede haber infravalorado posibles diferencias en la capacidad de reconocimiento de las distintas emociones estudiadas. La inclusión de un mayor número de ejemplos de cada categoría emocional en futuros estudios puede ayudar a delimitar con mayor precisión si el deterioro afecta por igual a todas las emociones o particularmente a algunas de ellas. De forma complementaria, el empleo de imágenes bidimensionales y estáticas puede reducir la posibilidad de generalizar los resultados a los problemas de reconocimiento reales que presentan los pacientes en su vida cotidiana. Así, un complemento del trabajo desarrollado y de los resultados obtenidos en esta tesis puede ser el empleo de estímulos (EFEs) en forma tridimensional y/o dinámica, así como en contextos más naturales.

Por otra parte, la dificultad en el acceso a las historias clínicas de todos los pacientes ha limitado la posibilidad de analizar la influencia de otros aspectos relacionados con la propia enfermedad, como el subtipo de deterioro motor o la influencia de la lateralidad inicial de los síntomas motores. Del mismo modo, la falta de un control médico más preciso nos ha impedido la manipulación de otras variables que pueden resultar de interés, en particular, para el conocimiento de los correlatos neurales de las alteraciones encontradas. Así, por ejemplo, solo hemos podido valorar a los individuos sometidos a tratamiento farmacológico y, por tanto, no se han evaluado posibles diferencias en el reconocimiento entre los estados *on* y *off* de la enfermedad. En relación también con el avance en el conocimiento de los correlatos neurales de la enfermedad, un complemento a nuestros estudios puede ser investigar la capacidad de reconocimiento mediante técnicas de neuroimagen funcional. Este tipo de estudios puede aportar evidencias directas sobre la

naturaleza del daño cerebral correspondiente con la alteración emocional que hemos encontrado.

Finalmente, la muestra de pacientes con EP que han participado en nuestros estudios presenta en términos generales un rendimiento cognitivo similar al de los individuos sanos. Esto puede explicarse, en primer lugar, atendiendo al hecho de que todos los pacientes proceden de Asociaciones de enfermos y en las que participan periódicamente en programas de rehabilitación, no sólo motora, sino también cognitiva. Además, este tipo de pacientes suelen mostrar un elevado compromiso e implicación activa en el proceso de la enfermedad. Estas características pueden haber subestimado la extensión real del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad. No obstante conviene recalcar que, a pesar de ese aceptable rendimiento cognitivo de los pacientes, hemos encontrado alteraciones en la capacidad para reconocer EFEs en diversas situaciones y bajo la exigencia de diferentes procesos cognitivos (categorización, memoria de trabajo y atención selectiva). Ello nos lleva a considerar estas alteraciones como un fenómeno relevante en el proceso de la enfermedad.

1. Los pacientes con EP muestran puntuaciones menores que los individuos sanos en pruebas estandarizadas de función ejecutiva y de memoria episódica. El menor rendimiento ejecutivo correlaciona con el que se produce en la memoria visuoespacial, pero no con el de la memoria verbal.
2. Los pacientes con EP muestran una capacidad para identificar categorías de EFes inferior a la de los individuos sanos. Por el contrario, no se encuentran diferencias en la categorización de rasgos como el género y la edad. Tampoco se encuentran diferencias entre los dos grupos ni en la capacidad para discriminar EFes ni el género.
3. En las tareas de memoria de trabajo que conllevan el reconocimiento de sílabas sin sentido y rostros no emocionales, no se encuentran diferencias entre los pacientes con EP y los individuos sanos. Por el contrario, el grupo con EP obtiene resultados inferiores en tareas similares con EFes y con localizaciones espaciales. Además, el rendimiento de los individuos con EP en la tarea de localizaciones espaciales parece relacionarse con el deterioro ejecutivo. En cambio, no se encuentra esta relación con la tarea de reconocimiento de EFes.
4. Los pacientes con EP muestran peores resultados que los individuos sanos en tareas de atención selectiva en las que los estímulos son EFes. En cambio, el rendimiento de ambos grupos es similar cuando se les mostraron estímulos no emocionales.

5. Tomando en conjunto los tres estudios realizados sobre la relación entre funcionamiento ejecutivo y reconocimiento de EFEs, podemos concluir que los individuos muestran problemas específicos en el reconocimiento de EFEs que no son atribuibles a alteraciones generales en las capacidades de categorización, memoria de trabajo o atención selectiva.
6. Tanto en las tareas de categorización como de memoria de trabajo, la menor capacidad para reconocer emociones es más evidentes a medida que progresa la enfermedad.
7. En términos generales, no encontramos diferencias en el tiempo de reacción entre los pacientes y los individuos sanos, por lo que la lentitud en el procesamiento cognitivo no parece influir en los resultados encontrados.
8. Por último, si bien los pacientes estudiados muestran más síntomas depresivos que los individuos sanos, no encontramos relación entre dicha sintomatología y el rendimiento en las pruebas de reconocimiento emocional.

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392. doi: 10.1001/archneur.60.3.387
- Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWestStudy. *Neurology*, *72*, 1121-1126. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.ob.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, P., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease. A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *72*(2), 1062-1069. doi: 10.1212/WLN.0b013e3181f39d0e.
- Aarsland, D., Larsen, F.P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of The American Geriatrics Society*, *48*(8), 938-942.
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *20*(10), 1255-1263. doi: 10.1002/mds.20527.
- Adolphs, R., Schul, R., & Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in parkinson's disease. *Neuropsychology*, *12*(2), 253-258. doi: 10.1037/0894.4105.12.2.253.
- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *1*, 21-62. doi: 10.1177/1534582302001001003.
- Agid, Y., Ruberg, M., Dobois, B., & Pillon, B. (1987). Anatomoclinical and biochemical concepts of subcortical dementia. En S.M. Stahl, S.D. Iverson y E.C. Goodman, *Cognitive neurochemistry*, (pp. 248-271). Oxford: Oxford University Press.

- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organizations of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381. doi: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.
- Alves, G., Forsaa, E.B., Pedersen, K.F., Dreetz Gjerstad, M., & Larsen, J.P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(5), 18-32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3.
- Amick, M.M., Schendan, H.E., Ganis, G. & Cronin-Golomb, A. (2006). Frontostriatal circuits are necessary for visuomotor transformation: Mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 44, 339-349. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.002.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 29(4), 219-227. doi: 10.1007/s10072-008-0971-9.
- Argandoña-Palacios, L., Perona-Moratalla, A.B., Hernández-Fernández, F., Díaz-Maroto, I., & García-Muñozguren, S. (2010). Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Revista de Neurología*, 50(Supl 2): S1-S5.
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Cravello, L., Peppe, A., Pierantozzi, M., Stefani, A., ... Spalletta, G. (2010). Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 16(5), 1-10. doi: 10.1017/s1355317710000755.
- Astradsson, A., Cooper, O., Vinuela, A., & Isacson, O. (2008). Recent advances in cell-therapy for Parkinson disease. *Neurosurgical Focus*, 23(3-4), E6. doi: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E5.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Review*, 4, 829-839. doi: 10.1038/nrn1201.
- Ballard, C.G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... Toove, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-1720. doi: 101212/01.WNL.0000036908.39696.FD.
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *European Journal of Neurology*, 17, 364-376. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02900.x.
- Bell-McGinty, S., Podell, K., Franzen, M., Baird, M., & Williams, M.J. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in

- older adult. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 828-834. doi: 10.1002/gps.646.
- Berry, E.L., Nicolson, R.I., Foster, J.K., Behrmann, M., & Sagar, H.J. (1999). Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 37, 787-795. doi: 10.1016/S0028-3932(98)00137-7.
- Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemsen, R., & Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. *Cognitive neuroscience*, 29, 855-860. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06621.x.
- Beste, C., Willemsen, R., Saft, C., & Falkenstein, M. (2010). Response inhibition sub-processes and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects. *Neuropsychologia*, 48, 366-373. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.023.
- Beyer, M.K., Bronnick, K.S., Hwang, K.S., Bergsland, N., Tysnes, O.B., Larsen, J.P., ... Apostolova, L.G. (2012). Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 84, 23-28. doi: 10.1136/jnnp-2012-303054.
- Bohnen, N.I., Kaufer, D.I., Hendricksin, R., Ivanco, L.S., Lopresti, B.J., Constantine, G.M., ... Dekosky, S.T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*, 253, 242-247. doi: 10.1007/s00415-005-0971-0.
- Bonelli, R.M., y Cummings, J.L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Translational research*, 9(2): 141-151.
- Bowers, D., Miller, K., Mikos, A., Kirsch-Darrow, L., Springer, U., Fernandez, H., ... Okun, M. (2006). Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain*, 129(12), 3356-3365. doi: 10.1093/brain/awl301.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- Breitenstein, C., Daum, I., & Ackermann, H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: Contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioural Neurology*, 11(1), 29-42.
- Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.B., & Larsen, J.P. (2011). Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114-124. doi: 10.1037/90020857.
- Bruna, O., Duaso, N., & Herrero, M.T. (2004). Alteraciones del lenguaje y de la comunicación en la edad adulta. En C. Junqué, O. Bruna, y M. Mataró, *Neuropsicología del*

- lenguaje. Funcionamiento normal y patológico. Rehabilitación*, (pp. 127-151). Barcelona: Elsevier Masson.
- Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(8), 641-651. doi: 10.1038/nrn1724
- Calder, A.J., Young, A.W., Keane, J., & Dean, M. (2000). Configurational information in facial expression perception. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26, 527-551. doi: 10.1037/0096-1523.26.2.527.
- Chacón, J., Dinca-Avarvarei, L., Acosta, J., Pastor-Cruz, M., Burguera-Hernández, J.A., Calopa-Garriga, M., & Aguilar-Barbera, M. (2007). Early-onset Parkinsonism. A report on a Spanish series. *Revista de Neurología*, 45, 323-327.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., & Schapira, A.H.V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- Clark, U. S., Nearingard, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46(9) , 2300-2309. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.014.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for l-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 30(1), 1-23. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2005.03.024.
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, 117(3), 517-529. doi:10.1093/brain/117.3.517.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G.A., Pasqualietti, P., & Caltagirone, C. (2006). Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *European Journal of Neurology*, 13(9), 972-980. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01406.x.
- Courtney, S. M. (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4(4), 501-516. doi: 10.3758/CABN.4.4.501
- Crucian, G.P., Armaghani, S., Armaghani, A., Foster, P.S., Burks, D.W., Skoblar, B., ... Heilman, K.M. (2010). Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(2), 190-200. doi:10.1080/13803390902902441.
- Crucian, G.P., Barret, A.M., Schwartz, R.L., Bowers, P., Triggs, W.J., Friedman, W., & Heilman, K.M. (2000). Cognitive and vestibule-proprioceptive components of spatial

- ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38, 757-767. doi:10.1016/S0028-3932(99)00143-8.
- Crucian, G.P., & Okun, M.S. (2003). Visual-spatial ability in Parkinson's disease. *Frontiers in Bioscience*, 8, S992-S997.
- Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Natural Reviews Neuroscience*, 5(7), 582-589.
- Dalrymple-Alford, J.C., MacAskill, M.R., Nakas, C.T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G.P., ... Anderson, T.J. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75(19), 1717-1725. doi: 10.1212/WNL.0b013e318fc9c9.
- Dara, C., Monetta, L., & Pell, M. D. (2008). Vocal emotion processing in parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Research*, 1188, 100-111. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.034.
- Davidstottir, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45(10), 1285-1296. doi: 10.1016/j.visres.2004.11.006.
- De Lau, L.M., Giesbergen, P.C., de Rijk, M.C., Hofman, A., Koudstal, P.J., & Breteler, M.M. (2004). Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 63, 1240-1244. doi:10.1212/01.WNL.0000140706.52798.BE.
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2010). Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(2), 61-67. doi: 10/10.1001/arcneur.64.1.20.
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Micallef-Roll, J., & Blin, O. (2007). Amygdala activation modulated by levodopa during emotional recognition processing in healthy volunteers: a double-blind, placebo, controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 692-697.
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S.S., Lees, A., & Averbeck, B.B. (2011). Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(3), 212-214. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.014.
- Elbaz, A., & Tranchant, C. (2007). Epidemiological studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1-2), 37-44. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.024.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.

- Erro, M.E., Moreno, M.P., & Zandio, B. (2010). Bases fisiopatológicas de los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50 (Supl 2): S7-S10.
- Evans, J.R., Mason, S.L., Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2011). The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(10), 1112-1118. doi: 10.1136/jnnp.2011.240366.
- Faglioni, P., Saetti, M.C., & Botti, C. (2000). Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 14(3), 456-470. doi:10.1037/0894-4105.14.3.456.
- Fahn, S., & Elton, R.L. (1987). UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne y M. Goldstein, (pp. 153-163). Florham Park, NJ: Macmillan.
- Fernández-Prieto, M., Lens, M., López-Real, A., Puy, A., Dias-Silva, J.J., & Sobrido, M.J. (2010). Alteraciones de la esfera emocional y el control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson. [Emotional sphere and impulsive control impairments in Parkinson's disease] *Revista de Neurología*, 50(2): S41-S49.
- Figueiras-Méndez, R., Magariños-Ascone, C., Regidor, I., Del Álamo-De Pedro, M., Cabañes-Martínez, L., & Gómez-Galán, M. (2009). Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos en un seguimiento de más de un año. [Deep brain stimulation: 12 years' experience and 150 patients treated with a follow-up of over a year] *Revista de Neurología*, 49, 511-516.
- Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPAIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560. doi:10.1093/brain/awh067.
- Gawrys, L., Szatkowska, I., Jamrozik, Z., Janik, P., Friedman, A., & Kaczmarek, L. (2008). Nonverbal deficits in explicit and implicit memory of Parkinson's disease patients. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 68(1), 58-72.
- Gelb, D.J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 56 (1), 33-39. doi:10.1001/archneur.56.1.33.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001-2004. *Movement Disorders*, 20(5), 523-539. doi: 10.1002/mds.20464.
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(2), 176-191. doi:10.1037/a0018104.

- Harris, J.P., Atkinson, E.A., Lee, A.C., Nithi, K., & Fowler M.S. (2003). Hemispace differences in the visual perception of size in left Hemiparkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 795-807. doi:10.1016/S0028-3932(02)00285-3.
- Haxby, J. V. & Gobbini, M. I. (2011). Distributed neural systems for face perception. In G., Rhodes, A., Calder, M., Johnson and J.V. Haxby (Eds.) *Oxford Handbook of Face Perception* (pp. 93-110). Oxford: Oxford University Press.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, M.I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry*, *51*, 59-67. doi:10.1016/S0006-3223(01)01330-0.
- Hely, M.,A., Morris, J.G., Reid, W.G., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, *20*(2), 190-199. doi:10.1002/mds.20324.
- Herrera, E., Cuetos, F., & Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1-2), 237-240. doi:10.1016/j.jns.2011.06.034.
- Higginson, C.I., Wheelock, V.L., Carroll, K.E., & Sigvardt, K.A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*, 576-528. doi:10.1080/13803390490515469.
- Hoehn, M.M., & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442. doi:10.1212/WNL.17.5.427.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Ben-Shlomo, Y., & Lees, A.J. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, *125*, 861-870. doi:10.1093/brain/awf080.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., & Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. *55*, 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- Ibarretxe- Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Martí, M.J., Valldeoriolla, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *30*(6), 1162-1171. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06892.x.
- Jacobs, D. H., Shuren, J., Bowers, D., & Heilman, K. M. (1995). Emotional facial imagery, perception, and expression in parkinson's disease. *Neurology*, *45*(9), 1696-1702. doi: 10.1212/WNL.45.9.1696.

- Jancovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 368-376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- Jankovic, J., & Kapadia, A.S. (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 58, 1611-1615. doi:10.1001/archneur.58.10.1611.2007.131045.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J.P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(3), 126-131. doi: 10.1159/000068483.
- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Salmon, D.P., Galasko, D., Hugdahl, K., & Aarsland, D. (2006). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, 21, 680-684. doi: 10.1002/mds.20726.
- Jiménez-Jiménez, F.J., Ortí, M., & Gasalla, T. (1998). Epidemiología, etiología y patogenia de la enfermedad de Parkinson. En F.J. Jiménez-Jiménez, M.R. Luquin y J.A. Molina, *Tratado de los trastornos del movimiento*, (pp. 223-258). Madrid: MI&C.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurología*, 39, 178-182.
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in parkinson's disease. *Cortex*, 38(4), 623-630. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70026-1.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70212-X.
- Klauer, K.C., & Zhao, Z. (2004). Double dissociations in visual and spatial short-term memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(3), 355-381. doi: 10.1037/0096-3445.133.3.355.
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a0088888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888.
- Klepac, N., Trkulja, V., & Relja, M. (2008). Nondemented Parkinson disease patients: Is cognitive performance associated with depressive difficulties? *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21(2), 87-91. doi: 10.1097/WMN.0b013e181799da6.
- Knoke, D., Taylor, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (1998). The differential effects of cueing on recall in Parkinson's disease and normal subjects. *Brain and Cognition*, 38(2), 261-274. . doi:10.1006/brcg.1998.1042.
- Kong, L.L. (2008). Source memory and frontal functioning in Parkinson's disease. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 69(4), 2630.

- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., & Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders, 23*(13), 1889-1896. doi: 10.1002/mds.22246.
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Viguetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2006). Troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la maladie de parkinson. *Psychologie et NeuroPsychiatrie du Vieillissement, 4*(1), 61-67.
- Lanciego, J.L., Luquin, N., & Obeso, J.A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2*(12), a009621. doi: 10.1101/cshperspect.0009621.
- Landau, S.M., Lal, R., O'Neil, J.P., Baker, S., & Jagust, W.J. (2009). Striatal dopamine and working memory. *Cerebral Cortex, 19*(2), 445-454. doi: 10.1093/cercor/bhn095.
- Lang, A.E. (2007). The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology, 68*, 948-952. doi:10.1212/01.wnl.0000257110.91041.5d.
- Leentjens, A.F., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F., Lousberg, R., & Verhey, F.R. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders, 18*(4), 414-418. doi: 10.1002/mds.10387.
- Levy, G., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Cote, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., Mejia, H., ... Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 17*, 1221-1226. doi: 10.1002/mds.10280.
- Lévy, R., & Pillon, R. (2006). Troubles cognitifs non démentiels de la maladie de Parkinson. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement, 4*(1), 25-34.
- Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience, 23*, 6351-6356.
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease: a review. *Acta Neurologica Scandinavica, 113*(1), 1-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536x.
- Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2006). Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature, 441*(7097), 1094-1096. doi:1038/nature04960.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders, 26*(10), 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823.

- Low, K.A., Miller, J. & Vierck, E. (2002). Response slowing in Parkinson's disease. A psychophysiological analysis of premotor and motor processes. *Brain*, 125, 1980-1994. doi: 10.1093/brain.aet206.
- Martínez-Martín, P., Schapira, A.H.V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, ... Chaundhuri, K.R. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an International setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*, 22(11), 1623-1629. doi: 10.1002/mds.21586.
- Martínez-Martín, P., Forjaz, M.J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Movement Disorders*, 21(2), 208-214. doi: 10.1002/mds.20697.
- Martínez-Martín, P., Frades Payo, B. & the Grupo centro for the study of movement disorders (1998). Quality of life in parkinson's disease: validation study of the PDQ-39 spanish versión. *Journal of Neurology*, 245(Suppl 1), S34-38.
- Martins, A., Muresan, A., Justo, M., & Simao, C. (2008). Basic and social emotion recognition in partients with parkinson disease. *Journal of Neurological Science [Turkish]*, 25, 247-257.
- Massano, J., & Bhatia, K.P. (2012). Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(6), a008870. doi: 10.1101/cshperspect.a008870.
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., Hyde, T. M., & Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 156-164. doi: 10.1002/ana.10078.
- Merello, M. (2008). Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson [Non-motor disorders in Parkinson's disease]. *Revista de Neurología*, 47(5), 261-270.
- Middleton, F.A., & Strick, P.L. (2000). A revised neuroanatomy of the fronto-subcortical circuitos. In D.G., Lichter & J.L. Cummings (Eds.). *Frontal-subcortical circuitos in psychiatric and neurological disorders* (pp.44-58). New York: The Guilford Press.
- Mikos, A.E., Springer, U.S., Nisenzan, A.N., Kellison, I.L., Fernandez, H.H., Okun, M.S., & Bowers, D. (2009). Awareness of expressivity deficits in non-demented Parkinson Disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(5), 805-817. doi: 10.1080/13854040802572434.
- Möbes, J., Joppich, G., Stiebritz, F., Dengler, R., & Schröder, C. (2008). Emotional speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(6), 824-829. doi: 10.1002/mds.21940.
- Moraleda, J.M., Blanquer, M., Gómez-Espuch, J., Iniesta, F., Hurtado, V., Pérez-Espejo, M.A., ... Martínez, S. (2011). Terapia con células madre en enfermedades neurode-

- generativas [Stem cell therapy in neurodegenerative diseases]. *Revista de Hematología*, 12(3), 144-148.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-1245. doi: 10.1017/S135561709090614.
- Muñiz-Casado, J. A., & Rodriguez-Fernandez, R. (2007). Deficit de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. *Mapfre Medicina*, 18(1), 39-45.
- Norman, S., Tröster, A.I., Fields, J.A., & Brooks, S.R. (2002). Effect of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14, 31-36. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14.1.31.
- Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., & Rodríguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(3), S548-S559. doi: 10.1002/mds.22062.
- Owen, A.M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 9(7), 1-13. doi: 10.1177/1073858404266776.
- Panegyres, P. K. (2004). The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 97(9), 555-567. doi: 10.1093/qjmed/hch096.
- Parsons, T.D., Rogers, S.A., Braaten, A.J., Woods, S.P., & Tröster, A.I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, 5, 235-245. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70475-6.
- Pascual-Leone, A., & Press, D. (1999). Trastornos cognitivos y comportamentales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 29(2), 152-157. [Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease]
- Pell, M.D., Cheang, H.S., & Leonard, C.L. (2006). The impact of Parkinson's disease on vocal-prosodic communication from the perspective of listeners. *Brain and Language*, 97, 123-134. doi: 10.1016/j.bandl.2005.08.010.
- Pell, M.D., & Leonard, C.L. (2003). Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: A role for the basal ganglia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 275-288. doi: 10.3758/CABN.3.4.275.
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2005). Facial expression decoding in early parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 23, 327-340. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.11.004.
- Perfetti. B.. Varanese. S.. Mercuri. P.. Mancino. E.. Saggino. A.. & Onofrj. M. (2010). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in parkinson's disease without de-

- mentia: A comparison with other clinical executive tasks. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(1), 46-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.07.011.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D. & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186-199. doi: 10.1002/mds.24025.
- Pillon, B., Boller, F., Levy, R., & Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. En F. Boller y S. Cappa, *Handbook of Neuropsychology*, (pp. 311-371). Amsterdam: Elsevier.
- Pillon, B., Czernecki, V., & Dubois, B. (2003). Dopamine and cognitive function. *Current Opinion in Neurology*, 16(Suppl 2), S17-22.
- Post, P., Merkus, M.P., Haan, R.J., & Speelman, J.D. (2007). Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, 22, 1839-1851. doi: 10.1002/mds.21537.
- Postle, B.R., D'Esposito, M., & Corkin, S. (2005). Effect of verbal and nonverbal interference on spatial and object visual working memory. *Memory & Cognition*, 33(2), 203-212. doi: 10.3758/BF03195309.
- Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D.J., Hawkes, C.H., Oertel, W., & Zuemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5), 617-626. doi: 10.1002/mds.24996.
- Preuschoft, S. (2000). Primate faces and facial expressions. *Social Research*, 67, 245-271.
- Price, A., Filoteo, J. V., & Maddox, W. T. (2009). Rule-based category learning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(5), 1213-1226. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.031.
- Priyadarshi, A., Sadik, A., Schaub, E., & Priyadarshi, S. (2001). Environmental risks factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental Research*, 86, 1783-1793. doi: 10.1006/enrs.2001.4564.
- Repovs, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(10), 5-21. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.061.
- Rodríguez-Constela, I., Cabo-López, I., Bellas-Lamas, P., & Cebrián, E. (2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. [Cognitive and neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease]. *Revista de Neurología*, 20(Supl2), S33-S39.

- Rongve, A., & Aarsland, D. (2006). Management of Parkinson's disease dementia: practical considerations. *Drugs and Aging*, 23(10), 807-822. doi: 10.2165/00002512-200623100-00004.
- Sala, J.B., Rämä, P., & Courtney, S.M. (2003). Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia*, 41, 341-356. doi: 10.1016/S0028-3932(02)00166-5.
- Saguer, M.A. (2012). Tratamiento rehabilitador. En F. Escamilla Sevilla, y A. Mínguez Castellanos. Recomendaciones de Práctica Clínica en la enfermedad de Parkinson, (pp. 141-144). Granada: Editorial Glosa S.L.
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical Neuropharmacology*, 28(5), 228-237.
- Samii, A., Nutt, J.G., & Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363, 1783-1793. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8.
- Sánchez, J.L., & Sayago, A.M. (2001). Variables asociadas al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*; 32(2), 107-111.
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H. & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *The Journal of Neuroscience*, 22(12), 5198-5203.
- Sawamoto, N., Piccini, P. Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D.J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 1294-1302. doi: 10.1093/brain/awn054.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., y Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 308-312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308.
- Schwab, R.S. & England, A.C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En F.J. Gillingham y M.L. Donaldson, *Third Symposium on Parkinson's Disease* (pp. 152-157). Edinburgh: Livingstone.
- Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(4), 450-461. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.450.
- Simons, G., Ellgring, H., & Sminth Pasqualini, M. C. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition and Emotion*, 17, 759-778. doi: 10.1080/02699930244000138.

- Simons, G., Smith Pasqualini, M.C., Reddy, V., & Wood, J. (2004). Emotional and nonemotional facial expressions in people with Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 521-535. doi: 10.1017/S135561770410413X.
- Souchay, C., Isingrini, M., & Gil, R. (2006). Metamemory monitoring and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 618-630. doi: 10.1080/13803390590935453.
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L. J., Ocic, G. G., & Markovic, M. (2001). Declarative memory in early Parkinson's disease: Serial position learning effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 581-591. doi: 10.1076/jcen.23.5.581.1239.
- Stella, F., Gobbi, L., Gobbi, S., Oliani, M., Tanaka, K., & Pieruccini-Farla, F. (2007). Early impairment of cognitive functions in Parkinson's disease. *Archives of Neuropsychiatry*, 65, 406-410. doi: 10.1590/S0004-282X2007000300008.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasa, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in parkinson's disease. *Brain*, 129, 707-717. doi: 10.1093/brain/awl011.
- Takahashi, M., Yahata, N., Koeda, M., Takana, A., Asai, A., Suhara, T., & Okubo, Y. (2005). Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 27, 991-1001. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.039.
- Tekin, S., & Cummings, J.L. (2002). Frontal-subcortical neural circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647-654. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00428-2.
- Tessitore, A., Hariri, A.R., Fera, F., Smith, W.G., Chase, T.N., Hyde, T.M., ... Mattay, V.S. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: A study in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 22(20), 9099-9103.
- Thielscher, A., & Pessoa, L. (2007). Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear-disgust discrimination. *Journal of Neuroscience*, 27, 2908-2917. doi: 10.1523/jneurosci.3024-06.2007.
- Thobois, S., Guillouet, S. & Brousoelle, E. (2001). Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique*, 31, 321-340. doi: 10.1016/S0987-7053(01)00273-8.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L., & Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65(12), 1907-1913. doi: 10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11.

- Van Spaendonck, K.P.M., Berger, H.J.C., Horstink, W.I.M., Borm, G.F., & Cools, A.R. (1996). Memory performance under varying cueing conditions in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *34*(12), 1159-1164. doi: 10.1016/0028-3932(96)00037-1.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S.M., Stiggelbout, A.M., Middelkoop, H.A.M., & van Hilten, J.J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*, 1182-1187. doi: 10.1136/jnnp.2006.112367.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W.C., Duda, J.E., Katz, I.R., & Stern, M.B. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*(2-3), 140-144. doi: 10.1159/000087043.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W.C., Duda, J.E., & Stern, M.B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(4), 195-200.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(7), 1787-1798. doi: 10.1093/brain/awn111.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Lewis, S.J.G., & Barker, R.A. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease. A review of Pathophysiology and Therapeutic Options. *CNS Drugs*, *20*(6), 477-505. doi: 10.2165/00023210-200620060-00004.
- Zakharov, V.V., Akhutina, T.V., & Yakhno, N.N. (2001). Memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *21*(2), 157-163.
- Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*, 193-210. doi: 10.1097/00146965-200312000-00001.
- Yip, J. T. H., Lee, T. M. C., Ho, S., Tsang, K., & Li, L. S. W. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(10), 1115-1122. doi: 10.1002/mds.10497.

Anexo I: Estudio 1

Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica

Laura Alonso-Recio, Juan M. Serrano-Rodríguez, Fernando Carvajal-Molina, Ángela Loeches-Alonso, Pilar Martín-Plasencia

Introducción. La expresión facial emocional constituye una guía básica en la interacción social y, por ello, las alteraciones en su expresión o reconocimiento suponen una importante limitación para la comunicación.

Objetivo. Examinar las capacidades de reconocimiento de expresiones faciales y su posible deterioro en la enfermedad de Parkinson.

Desarrollo. En primer lugar, se revisan las investigaciones sobre este tema y que no han encontrado resultados totalmente afines. En segundo lugar, se analizan los factores que pueden explicar estas divergencias y, en particular, como tercer objetivo, se valora la relación entre los problemas en el reconocimiento emocional y el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad. Por último, se proponen estrategias alternativas para el desarrollo de estudios que contribuyan a clarificar el estado de estas habilidades en la enfermedad de Parkinson.

Conclusiones. La mayoría de los estudios indica deficiencias en el reconocimiento de expresiones, sobre todo en las de contenido emocional negativo. No obstante, es posible que dichas alteraciones estén relacionadas con las que también aparecen en otros procesos perceptivos y ejecutivos propios de la enfermedad. Para avanzar en esta cuestión, consideramos necesario diseñar estudios sobre reconocimiento emocional que impliquen diferencialmente a los procesos cognitivos mencionados o que contrasten la ejecución de los individuos con estímulos no emocionales y con expresiones faciales. Además de incrementar nuestro conocimiento sobre las consecuencias funcionales del deterioro cerebral característico de la enfermedad, estos estudios pueden indicarnos si debe prestarse atención adicional a su rehabilitación dentro de los programas que se aplican.

Palabras clave. Capacidades visuoespaciales. Deterioro cognitivo. Enfermedad de Parkinson. Expresión facial. Función ejecutiva. Reconocimiento de emociones.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP), además de por los síntomas motores predominantes, se caracteriza por un conjunto de alteraciones cognitivas y emocionales. Estas alteraciones se manifiestan desde etapas tempranas de la enfermedad y en ausencia de cuadros de demencia, que aparecen con frecuencia en fases más avanzadas. Entre las alteraciones cognitivas mejor descritas se encuentran las que afectan a la función ejecutiva, a la percepción visuoespacial y a la memoria [1-5]. En cuanto a las alteraciones emocionales, junto con las que afectan al estado de ánimo general (depresión y ansiedad), se han descrito problemas en la expresión y en el reconocimiento de emociones. Respecto a este último aspecto, aunque algunos estudios han encontrado que los pacientes con EP tienen ciertos problemas en la identificación de tonos de voz con distinta prosodia emocional, la mayor parte de los estudios realizados se han centrado en las alteracio-

nes en el reconocimiento de emociones a través de la expresión facial [6].

En concreto, sobre este último aspecto, las investigaciones no son unánimes sobre el alcance del deterioro en la enfermedad. Además, cabe la posibilidad de que las posibles alteraciones en el reconocimiento emocional estén vinculadas a las de los procesos cognitivos, que están asimismo implicados en el reconocimiento. El reconocimiento de emociones a través de la expresión facial, además de la identificación del contenido afectivo, implica la puesta en funcionamiento de procesos perceptivos, ejecutivos y mnésicos que, como se ha señalado con frecuencia, se han encontrado alterados en los individuos con EP.

En nuestra opinión, tratar de clarificar los déficits en el reconocimiento emocional, su alcance y su relación con el funcionamiento cognitivo presenta un doble interés. Por una parte, desde un punto de vista teórico, puede contribuir a una mejor comprensión de las repercusiones funcionales de las al-

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Laura Alonso Recio. Departamento de Psicología Biológica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. Ciudad Universitaria de Cantoblanco. Iván Pavlov, 6. E-28049 Madrid.

E-mail:

laura.alonso@uam.es

Financiación:

Proyecto ref. PSI2009-09067, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Aceptado tras revisión externa: 16.01.12.

Cómo citar este artículo:

Alonso-Recio L, Serrano-Rodríguez JM, Carvajal-Molina F, Loeches-Alonso A, Martín-Plasencia P. Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica. Rev Neurol 2012; 54: 479-89.

© 2012 Revista de Neurología

teraciones en los circuitos cerebrales dopaminérgicos y extradopaminérgicos, que se han descrito en la EP [7]. Dichas alteraciones, que afectan principalmente a las conexiones frontoestriadas, se han relacionado con los problemas ejecutivos y visuoespaciales que muestran estos pacientes [8]. La vinculación entre las posibles alteraciones cognitivas y emocionales puede aportar datos a favor del papel de dichos circuitos frontoestriados en el procesamiento emocional. Por su parte, si el deterioro en el reconocimiento emocional ocurre con independencia del de otros procesos cognitivos, puede indicar la participación de otros circuitos cerebrales. En particular, en la EP se han descrito también cambios degenerativos en circuitos mesolímbicos y que afectan a otros neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina [9,10]. En este mismo sentido, las investigaciones sobre las bases cerebrales de la emoción apuntan, por ejemplo, la importancia de núcleos como la amígdala en la percepción del miedo y de áreas corticales como la ínsula en el caso de la ira y el desagrado [11].

Por otra parte, la determinación de las dificultades reales para reconocer emociones en el rostro puede resultar relevante también desde un punto de vista aplicado, dada la importancia que estos elementos poseen en la interacción social. Las limitaciones en esta capacidad pueden desempeñar un papel importante en las posibilidades de comunicación de los individuos con EP con otras personas, contribuir a su aislamiento y, en definitiva, a la pérdida de calidad de vida durante la enfermedad. De este modo, su correcta valoración y diferenciación de otros posibles deterioros cognitivos puede permitir, en su caso, al diseño de programas de intervención más específicos, que contribuyan a mejorar su desenvolvimiento cotidiano y sus posibilidades de relación.

Con las consideraciones anteriores, este trabajo persigue los siguientes objetivos:

- Resumir el estado actual del conocimiento sobre las alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales en la EP mediante una revisión bibliográfica exhaustiva.
- Analizar algunas de las particularidades de dichos estudios que pueden explicar sus distintos resultados y que se relacionan, sobre todo, con la heterogeneidad en las características de los individuos estudiados.
- Profundizar en la relación entre el deterioro en esta capacidad y el declive que también se ha observado en ciertos procesos cognitivos (en particular, visuoespaciales y ejecutivos).
- Sugerir alguna estrategia alternativa para el de-

sarrollo de estudios que contribuyan a clarificar y distinguir el estado de las capacidades de reconocimiento afectivo y de los procesos cognitivos en la EP.

Desarrollo

Para el desarrollo de nuestros objetivos, llevamos a cabo una búsqueda detallada de la literatura científica a partir de diversas bases de datos (PubMed Services, PsycInfo y Medline) hasta agosto de 2011. La búsqueda se realizó sin límite temporal (año de publicación) con los siguientes términos o palabras clave: 'enfermedad de Parkinson', 'expresión facial' y 'reconocimiento emocional'. Posteriormente, se completó mediante una búsqueda manual a partir de las referencias encontradas. Tras analizar los resúmenes, se localizaron 28 investigaciones originales publicadas entre los años 1984 y 2011, cuyo objetivo principal había sido medir las capacidades de reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con EP, a través de diferentes tareas conductuales. De este conjunto, siete evaluaron exclusivamente la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales, 16 incluyeron adicionalmente otras pruebas para medir el estado psicológico o cognitivo, cuatro midieron la capacidad de reconocimiento como parte del protocolo previo a la intervención para la implantación de electrodos de estimulación profunda y uno de ellos fue un metaanálisis de estudios previos.

Considerando en conjunto todas las investigaciones revisadas, se ponen de manifiesto tres tendencias divergentes sobre la capacidad de reconocer expresiones faciales de emociones en la EP. Un grupo de estudios apoya la existencia de un deterioro generalizado en el reconocimiento emocional; otro conjunto sostiene que se encuentran deficiencias, pero sólo con determinadas emociones; y, por último, un tercer grupo ha encontrado un rendimiento similar al de la población no afectada con la que se les comparó.

Respecto a los que indican una menor capacidad global para reconocer expresiones emocionales en la EP, el estudio pionero de Scott et al [12] fue el primero en encontrar que, en comparación con el grupo control, los pacientes con EP eran menos precisos en su descripción verbal de las emociones de alegría, ira y tristeza, mostradas en forma de dibujos esquemáticos. Curiosamente también, en una de las investigaciones más recientes, Herrera et al [13] han encontrado resultados similares utilizando fotografías en lugar de dibujos, y añadiendo las expresiones

Tabla I. Estudios que informan de deterioro generalizado en la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales en la EP.

	Emociones	Tareas	Resultados
Scott et al (1984) 28 con EP y 28 controles	Alegría, tristeza, ira	Tarea de descripción de caras esquemáticas	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones faciales evaluadas
Beatty et al (1989) 43 con EP y 46 controles	Alegría, tristeza, ira, miedo, asco, sorpresa y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Test de reconocimiento de caras de Benton – MMSE – BDI	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones faciales evaluadas
Jacobs et al (1995) 12 con EP y 30 controles	Alegría, tristeza, ira y miedo	Tarea de discriminación emocional y tarea de correspondencia de imágenes emocionales Otras: tarea de discriminación de la identidad facial	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones faciales evaluadas en tareas de discriminación emocional, pero no de correspondencia de imágenes emocionales
Breitenstein et al (1998) 14 con EP (7 en estadio I y 7 en estadio II) y 2 grupos controles	Alegría, ira, tristeza, miedo y neutra	Tarea de discriminación emocional y tarea de identificación Otras tareas: – Tarea de discriminación de la identidad facial – Semejanzas, figuras incompletas y dígitos de WAIS – Estado de ánimo	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones faciales evaluadas en pacientes en estadio II. Rendimiento normal en pacientes en estadio I
Yip et al (2003) 64 con EP (56 bilaterales y 8 derechos) y 64 controles	Alegría, tristeza, miedo, ira, sorpresa y asco	Tarea de identificación y tarea de discriminación emocional Otras tareas: – Test de organización visual de Hooper (organización visual) – Juicio sobre orientación de líneas (juicio visual) – Test de Ballon (atención visual)	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones faciales evaluadas, en especial para el miedo y la tristeza, en pacientes bilaterales. Deterioro en el reconocimiento de tristeza y asco en pacientes unilaterales. El deterioro en el reconocimiento de las expresiones faciales se mantiene, incluso, tras controlar el efecto de variables visuoespaciales
Dujardin et al (2004a) 18 con EP y 18 controles	Ira, asco, tristeza	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Depresión y ansiedad – Test de los 15 objetos de Pillon – Función ejecutiva: fluidez verbal, Stroop, letras y números, dígitos inversos y <i>tapping</i>	Deterioro en el reconocimiento en todas las expresiones faciales evaluadas. Rendimiento menor en todas las tareas ejecutivas. Correlación significativa entre ambas medidas
Herrera et al 2011 (en prensa) 40 con EP y 19 controles	Alegría, tristeza, ira, sorpresa, asco y miedo	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Funciones ejecutivas: <i>go/no go</i> y TMT-B, fluidez verbal fonológica, semántica y acciones – Memoria: episódica verbal (inmediata y a largo plazo), MT verbal y visual – Atención: TMT-A y búsqueda visual – Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas: contar puntos y cubos VOPS – Lenguaje: denominación de acciones y nombres famosos	Deterioro en el reconocimiento de todas las expresiones evaluadas. Deterioro de las tareas de fluidez verbal semántica y de acciones, en tareas de denominación de acciones y de nombres de famosos, y en tareas de búsqueda visual. El deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales se mantiene tras controlar el efecto del deterioro cognitivo

BDI: escala de depresión de Beck; EP: enfermedad de Parkinson; MMSE: test minimal de Folstein; MT: memoria de trabajo; TMT: *Trail Making Test*; VOPS: *Visual Object and Space Perception test*; WAIS: escala de inteligencia de Wechsler para adultos.

de miedo, asco y sorpresa. En este caso, además, los autores utilizaron una tarea más precisa de identificación verbal, en la que los pacientes debían elegir, entre un conjunto de categorías verbales, aquella que definía mejor la emoción que expresaban los modelos. Esta tarea ha sido la más frecuentemente utili-

zada en este tipo de estudios (Tablas I, II y III). Como puede observarse también en la tabla I, entre las dos investigaciones citadas otras han hallado resultados similares con alguna aportación adicional, como que el deterioro puede relacionarse con un trastorno más general en la percepción de rostros [14] y que pare-

Tabla II. Estudios que informan de deterioro específico en la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales en la EP.

	Emociones	Tareas	Resultados
Kan et al (2002) 18 con EP y 24 controles	Alegría, asco, miedo, tristeza y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de discriminación de la identidad facial – MMSE – Figura compleja de Rey – Escala de depresión de Zung	Deterioro en el reconocimiento de las expresiones de miedo y asco. Sin correlaciones significativas entre reconocimiento de expresiones faciales y el resto de tareas
Sprengelmeyer et al (2003) 36 con EP (20 con medicación y 16 sin medicación) y 40 controles	Alegría, sorpresa, miedo, tristeza, asco e ira	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Reconocimiento del género – Identidad facial de famosos – Identidad facial de no famosos – Percepción de la mirada	Deterioro en el reconocimiento de la expresión de asco en pacientes con EP medicados y no medicados en comparación con controles, aunque significativamente mayor en pacientes sin medicación
Lachenal-Chevallet et al (2006) 12 con EP y 14 controles	Alegría, miedo, ira, asco y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de reconocimiento del género – Mattis – Test de 15 objetos – Fluidez verbal – Ansiedad	Deterioro en el reconocimiento de las expresiones de miedo y asco. Deterioro de la fluidez verbal categorial. Efecto significativo de la ansiedad
Suzuki et al (2006) 12 con EP y 39 controles	Alegría, miedo, ira, asco, tristeza y sorpresa	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de identificación facial y tasación de género – Cociente intelectual – MMSE – Depresión de Zung	Deterioro en el reconocimiento de la expresión de asco
Lawrence et al (2007) 17 con EP y 21 controles	Ira, asco, miedo, tristeza, alegría y sorpresa	Tarea de identificación emocional Otra tarea: test de reconocimiento facial de Benton	Deterioro en el reconocimiento de la expresión de ira
Ariatti et al (2008) 27 con EP y 68 controles	Ira, asco, miedo, tristeza, alegría y sorpresa	Tarea de identificación emocional, tarea de correspondencia imagen-etiqueta y tarea de correspondencia de imágenes emocionales Otras tareas: reconocimiento de identidad facial y selección de identidad facial	Deterioro en el reconocimiento de las expresiones de tristeza y miedo en todas las tareas emocionales

ce afectar paralelamente a la imaginación y la expresión de las mismas emociones [15]. En este último estudio, se utilizó una tarea de discriminación visual que también se ha utilizado con frecuencia en este tipo de trabajos, en la que los individuos deciden si dos rostros mostrados simultáneamente expresan o no la misma emoción.

Otro grupo de investigaciones ha encontrado deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales, pero que afecta solo a determinadas emociones (Tabla II). La expresión emocional que se ha encontrado alterada con más frecuencia es la de desagrado o asco, bien de forma exclusiva [16,17] o bien junto con la de miedo [18,19]. No obstante, otros estudios informan de alteraciones en el reconocimiento de otras expresiones, como las de ira y el miedo (y no de alegría, tristeza y sorpresa [20]) o las de ira y la sorpresa (y no de alegría, desagrado, miedo y tristeza [21]). En todos estos estudios, la

metodología empleada para la evaluación de las capacidades de reconocimiento fue la de identificación emocional antes comentada, y que consistía en la elección de las categorías verbales que mejor describían determinadas emociones expresadas a través del rostro.

Por último, otro conjunto de estudios no han encontrado deterioro en las capacidades para reconocer expresiones emocionales en los pacientes con EP (Tabla III). El primer trabajo en esta línea fue el de Madeley et al [22], utilizando estímulos no validados, como eran las expresiones de los propios participantes. Posteriormente, otros estudios han llegado a conclusiones similares con tareas de reconocimiento más exhaustivas y expresiones validadas. Por ejemplo, Adolphs et al [23] y Pell y Leonard [24] no encontraron problemas en el reconocimiento, tanto con tareas de discriminación como de identificación, que requerían, además, una valoración acer-

Tabla II. Estudios que informan de deterioro específico en la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales en la EP (*cont.*)

	Emociones	Tareas	Resultados
Martins et al (2008) 17 con EP y 20 controles	Alegría, miedo, tristeza, ira y sorpresa	Tarea de identificación emocional	Deterioro en el reconocimiento de las expresiones de miedo e ira
Clark et al (2008) 20 con EP y 23 controles	Ira, asco, miedo, alegría, tristeza, sorpresa y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de identificación de paisajes – Depresión	Deterioro en el reconocimiento de las expresiones de ira y sorpresa, incluso después de controlar el efecto de la depresión. Rendimiento normal en la identificación de paisajes
Assogna et al (2010) 70 con EP y 70 controles	Ira, alegría, tristeza, miedo, asco y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – MMSE – Inventario de depresión de Beck – Memoria: test de Rey de aprendizaje de palabras, figura compleja de Rey – Función ejecutiva: fluidez verbal fonológica, WCST, Stroop	Deterioro en el reconocimiento de la expresión facial de asco. Este rendimiento se relaciona con déficit en algunos dominios neuropsicológicos (memoria verbal y visuoespacial, atención, praxis y fluidez verbal)
Martínez-Corral et al (2010) 31 con EP (12 con apatía y 19 sin apatía) y 16 controles	Alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Tarea de identificación emocional	Deterioro en el reconocimiento de expresiones de miedo, ira y tristeza en pacientes con apatía. Sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales en pacientes con EP sin apatía
Clark et al (2010) 16 con EP y 20 controles	Siete emociones: alegría, tristeza, asco, miedo, ira, sorpresa y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de identificación de paisajes – Tarea de habilidades visuales básicas: agudeza visual y sensibilidad de contraste – Test de reconocimiento de caras de Benton – Tareas de función ejecutiva: TMT y Stroop	Deterioro en el reconocimiento de ira en pacientes izquierdos y sorpresa en derechos. Sin diferencias en el resto de tareas. Sin correlación entre éstas y el reconocimiento emocional

EP: enfermedad de Parkinson; MMSE: test minimal de Folstein; TMT: *Trail Making Test*; WCST: test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.

ca de la intensidad con la que se representaba la emoción. Asimismo, se han encontrado capacidades preservadas en pacientes que iban a someterse a intervenciones para la implantación de electrodos de estimulación cerebral profunda [25-28]. Después de la intervención, los resultados de estos estudios fueron, sin embargo, dispares, ya que en algún caso se observó un mantenimiento de la capacidad para reconocer emociones, mientras que el resto hallaron un deterioro significativo, pero solamente en la identificación de las expresiones de miedo o tristeza (Tabla III).

Factores que pueden intervenir en las discrepancias encontradas sobre la capacidad para el reconocimiento emocional en la EP

Como se ha podido comprobar, los estudios encontrados arrojan resultados dispares en relación con las capacidades de reconocimiento emocional en sujetos con EP. No obstante, la mayor parte de ellos (21 de los 28) señalan alteraciones generalizadas o que afectan a la identificación o discriminación de determinadas emociones. A este respecto, a partir de un

metaanálisis de buena parte de los estudios revisados aquí, Gray y Tickle-Degnen [6] detallan que la única alteración en el reconocimiento que resulta estadísticamente significativa en la EP es la que concierne al reconocimiento de expresiones faciales de emociones negativas. No obstante, antes de dar por válida esta conclusión, hay que matizar que existen notables diferencias entre los estudios, que pueden contribuir a explicar la cierta inconsistencia que se observa en sus resultados. Por ejemplo, estas diferencias se observan cuando se comparan entre ellos el estadio de deterioro de los pacientes estudiados, el origen de los síntomas motores característicos de la enfermedad (unilateral o bilateral), el tratamiento farmacológico al que estaban siendo sometidos o el estado psicológico (presencia o no de depresión). Como se detalla a continuación, las variaciones en los estudios en cuanto a estas características han dado también lugar a conclusiones distintas y ello, a su vez, puede contribuir al conocimiento sobre las circunstancias precisas en las que el reconocimiento emocional puede verse afectado en la EP.

En concreto, respecto a la influencia del estadio de deterioro en el que se encuentran los pacientes,

Tabla III. Estudios que informan de capacidades preservadas en el reconocimiento de expresiones faciales en la EP.

	Emociones	Tareas	Resultados
Madeley et al (1995) 9 con EP		Tarea de producción emocional Tarea de identificación emocional	Deterioro en la producción de expresiones faciales. Sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales
Adolphs et al (1998) 17 con EP y 13 controles	Alegría, sorpresa, miedo, ira, asco y tristeza	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Tarea de reconocimiento facial de Benton – Inventario de depresión de Beck – NART	Sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales. Sin correlación entre el rendimiento en la tarea de identificación emocional y las tareas de Benton, NART e inventario de depresión de Beck
Dujardin et al (2004b) 12 con EP quirúrgicos y 12 controles	Asco, ira y tristeza	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Depresión y ansiedad – Test de los 15 objetos de Pillon – Función ejecutiva: fluidez verbal, Stroop, letras y números, dígitos inversos y <i>tapping</i>	Antes de la intervención, sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales en los pacientes antes de la cirugía. Además, deterioro en las tareas de función ejecutiva. Después de la intervención, deterioro en el reconocimiento de las expresiones de ira y tristeza
Biseul et al (2005) 15 con EP quirúrgicos	Alegría, tristeza, miedo, sorpresa, asco, ira y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Test de reconocimiento de caras de Benton – Mattis – MMSE – Función ejecutiva: WCST, fluidez verbal fonológica y semántica, y Stroop	Sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales
Pell y Leonard (2005) 21 con EP y 21 controles	Alegría, sorpresa, tristeza, ira y asco	Tarea de discriminación emocional y tarea de identificación emocional Otras tareas: – Test de discriminación de la forma – Test de reconocimiento de caras de Benton – Función ejecutiva: dígitos inversos, test del trazo de color, WCST, atención de la escala de Mattis – Depresión	Sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales. Rendimiento normal en tareas de función ejecutiva. Sin correlación entre ambas medidas. Mayores niveles de depresión en EP
Le Jeune et al (2008) 13 con EP quirúrgicos y 30 controles	Alegría, tristeza, miedo, sorpresa, asco, ira y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Test de reconocimiento facial de Benton – Mattis – Función ejecutiva: WCST, TMT, Stroop, fluidez verbal fonológica y semántica	Antes de la cirugía, sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales. Además, mayor número de errores en el WCST. Después de la cirugía, deterioro en el reconocimiento de la expresión facial de miedo
Cohen et al (2010) 31 con EP y 30 controles	Ira, miedo, alegría, tristeza y asco	<i>Experimento 1:</i> tarea de identificación emocional <i>Otra tarea:</i> tarea de identificación de objetos <i>Experimento 2:</i> tarea <i>n-back</i> emocional <i>Otra tarea:</i> tarea <i>n-back</i> de objetos	<i>Experimento 1:</i> sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales <i>Experimento 2:</i> sin deterioro en tareas <i>n-back</i> , aunque los pacientes con EP son más lentos que los controles
Peron et al (2010) 2 grupos de EP (24 quirúrgicos y 20 con apomorfina) y 30 controles	Alegría, tristeza, miedo, sorpresa, asco, ira y neutra	Tarea de identificación emocional Otras tareas: – Test de reconocimiento facial de Benton (control) – Mattis – Función ejecutiva: WCST, TMT, Stroop, fluidez verbal fonológica y semántica	Antes de la cirugía, sin deterioro en el reconocimiento de expresiones faciales. Rendimiento normal en el resto de tareas. Después de la cirugía, deterioro en el reconocimiento de expresiones de miedo y tristeza

EP: enfermedad de Parkinson; MMSE: test minimal de Folstein; NART: *National Adult Reading Test*; TMT: *Trail Making Test*; WCST: test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.

algunos estudios informan de que las alteraciones en el reconocimiento emocional se observan desde fases iniciales de la enfermedad [29]. Sin embargo, Breitenstein et al [30], diferenciando entre individuos que se encontraban en estos estadios iniciales (estadio I frente a II, siguiendo la escala de Hoehn y Yahr [31]), sólo observaron deterioro en los que se encontraban en el estadio II. A estos resultados hay que contraponer, además, los que han encontrado capacidades preservadas en distintas etapas de la enfermedad (Tabla III). Una indefinición semejante arrojan los estudios que han controlado la influencia en el reconocimiento emocional del origen unilateral (derecho-izquierdo) o bilateral de los síntomas motores en el reconocimiento emocional. Los pocos estudios que han controlado este efecto han hallado diferentes relaciones entre el origen de la sintomatología motora y las alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales [32,33].

En relación con la influencia de la medicación antiparkinsoniana, los estudios que han comparado pacientes medicados y no medicados observan que la ausencia de tratamiento produce un deterioro más acusado en el reconocimiento emocional, tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad [29,34,35]. No obstante, otros trabajos realizados sólo con grupos de pacientes sometidos a tratamiento farmacológico también han encontrado deterioro, aunque en estos casos no se detalló o no se diferenció el efecto en relación con el estadio de desarrollo de la enfermedad [14,18,20,21,32]. Considerando, en conjunto, tanto el efecto de la medicación como el estadio de desarrollo de la enfermedad, la revisión de los estudios deja entrever que la manifestación de alteraciones en el reconocimiento aumenta tanto con la gravedad de los síntomas como con la ausencia de medicación, si bien esta sola constatación aporta escasa información adicional en el contexto de un trastorno con manifestaciones clínicas que son progresivamente más graves e incapacitantes.

En cuanto a la posible influencia del estado de ánimo general de los pacientes (síntomas depresivos, de ansiedad, apatía, etc.), también los resultados son algo divergentes. Algunos estudios han encontrado alteraciones en el reconocimiento emocional en pacientes que cumplían criterios de depresión o correlaciones positivas entre el estado de ánimo y el deterioro en el reconocimiento emocional [14,19,29]. En esta línea, Martínez-Corral et al [36] encontraron también que la presencia de apatía de los pacientes con EP se relacionaba con el deterioro selectivo en el reconocimiento de rostros de miedo, ira y tristeza. Por el contrario, otros han observado

un peor reconocimiento en pacientes sin sintomatología depresiva [17,30] o ausencia de relación entre ambas medidas [18].

De la disparidad que se observa entre los estudios al valorar los efectos de estos factores que pueden influir en el reconocimiento emocional, se desprenden pocas conclusiones firmes. Si acaso, se apunta una casi obvia tendencia a que la gravedad de la sintomatología hace más probable la aparición de un deterioro en el reconocimiento emocional. Por ello, tal vez la conclusión principal que se deriva de ellos es la necesidad de desarrollar diseños de investigación que hagan más homogéneas las características de los grupos de EP, en cuanto a los factores mencionados y a otros que puedan introducir variabilidad en las muestras.

Relación entre el deterioro cognitivo y el reconocimiento de expresiones faciales

Aparte de la variabilidad en las características de los grupos de individuos con EP, de la revisión de los estudios sobre reconocimiento emocional se desprende otra posible fuente de explicación de las diferencias en sus resultados, que en nuestra opinión puede ser de notable relevancia. En concreto, nos referimos a la incidencia que sobre dicho reconocimiento tiene el nivel de funcionamiento de las capacidades cognitivas y que suele verse afectado en diferentes facetas en el curso de la enfermedad. Como se ha mencionado, se han empleado básicamente dos tareas para evaluar las capacidades de reconocimiento de emociones: de discriminación y de identificación (incluyendo o no una valoración de la intensidad emocional). Gray y Tickle-Degnen [6], a partir de su revisión de estudios, señalan diferencias entre ellas en cuanto a su sensibilidad para detectar deterioro en el reconocimiento de los individuos con EP. Dichas diferencias atribuibles a la tarea utilizada pueden explicarse por su distinta dificultad y, en definitiva, remiten a que cada una de ellas puede estar poniendo en funcionamiento distintos procesos y capacidades cognitivas, que interactúan con las propias del reconocimiento emocional. En otras palabras, cabe la posibilidad de que el grado de operatividad de los procesos cognitivos no estrictamente emocionales, pero que son necesarios para la identificación y para la discriminación del contenido afectivo de los rostros, desempeñe un papel relevante en la explicación de los resultados encontrados. Se trata, en suma, de precisar si el deterioro en el reconocimiento emocional es consecuencia de (o interactúa con) un declive cognitivo más global o si, por el contrario, es un fenómeno

independiente del deterioro cognitivo y una característica distintiva a la que debe prestarse una atención principal.

Del conjunto de alteraciones cognitivas descritas en la EP destacan dos aspectos del funcionamiento cognitivo que sobresalen en cuanto a su posible implicación en el reconocimiento de expresiones faciales: por una parte, la capacidad perceptiva visuoespacial, en relación con la tarea de discriminación; y, por otra, los procesos ejecutivos (en particular, de memoria de trabajo, atención y categorización), que parecen necesarios en la resolución de la tarea de identificación emocional. Con respecto a las tareas de discriminación de expresiones, se trata de una prueba en la que el individuo se confronta con dos expresiones faciales presentadas de forma simultánea, debiendo explorar con detalle los rasgos relevantes que configuran cada una de ellas, para juzgar su similitud o diferencia. Las expresiones faciales se caracterizan por ser estímulos en los que las relaciones espaciales entre los rasgos faciales proporcionan las claves más relevantes para el reconocimiento, por encima, en muchos casos, de características aisladas del rostro [37]. De ello, se deduce que para los juicios de discriminación no basta con el contraste de detalles parciales de ambos rostros, sino llevar a cabo una exploración pormenorizada de ambas expresiones. Por ello, parece coherente pensar que una posible alteración que afecte a la manera en la que el individuo examina activamente el espacio visual influya en esta tarea de discriminación de expresiones.

En relación con la integridad de las capacidades visuoespaciales en estudios sobre discriminación emocional, hemos localizado únicamente un estudio que haya considerado la posible relación entre ambos aspectos. En concreto, Yip et al [33] administraron un conjunto de tareas de organización, juicio y atención visuoespacial, junto con las de discriminación emocional. A través de un análisis de regresión, concluyeron que el deterioro en la discriminación de expresiones faciales que encontraron no parecía afectado por el estado de las funciones visuoespaciales. En todo caso, antes de concluir que no existe esa relación entre ambos aspectos, hay que remarcar que se trata de un único estudio en el que, además, no se informó de si el grupo con EP realizó peor las pruebas visuoespaciales que el grupo control. De forma añadida, hay que señalar que los tests utilizados para evaluar estas capacidades fueron completamente diferentes de los que se utilizaron para medir el reconocimiento emocional, lo que presumiblemente limita la interpretación de sus resultados. Esto es, la distinta naturaleza de las

pruebas impide conocer si son precisamente los mismos procesos perceptivos visuoespaciales los que se ponen en funcionamiento en ambas.

Respecto a la tarea de identificación emocional empleada en la mayoría de los estudios sobre reconocimiento emocional, como se indicó anteriormente, se trata de una prueba en la que el mantenimiento de determinados componentes de la función ejecutiva puede desempeñar un papel relevante. En ella, los individuos para resolver la tarea deben establecer la relación entre la imagen de una expresión facial y su significado afectivo a través del acceso a sus almacenes de memoria y, seguidamente, tomar la decisión sobre la etiqueta verbal que se corresponde con dicha expresión. Es presumible que esta secuencia requiera la puesta en funcionamiento de procesos ejecutivos como la memoria de trabajo, la atención, la capacidad de categorización y de toma de decisiones, por señalar los más evidentes [38]. Por tanto, parece muy conveniente descartar la posibilidad de que una posible alteración en alguna de estas funciones ejecutivas esté influyendo en el reconocimiento emocional, cuando se emplean tareas de identificación.

Algunos estudios han considerado esta posibilidad correlacionando las puntuaciones de los tests de función ejecutiva y las pruebas de identificación de expresiones faciales. De hecho, varios estudios han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en individuos con EP, cuando tanto el reconocimiento de expresiones como la función ejecutiva se encontraban deteriorados en comparación con los individuos sanos [13,16,19,29]. También otro estudio ha encontrado correlación entre ambas en pacientes que mostraron deterioro en el reconocimiento emocional y un rendimiento ejecutivo comparable al del grupo control [32]. Incluso, Le Jeune et al [27] hallaron deterioro en una medida ejecutiva (número de errores del test de clasificación de cartas de Wisconsin) con capacidades de reconocimiento emocional preservadas.

Al margen de los distintos resultados encontrados, y en la línea de lo expresado anteriormente, resulta difícil interpretar el significado de la presencia o ausencia de correlaciones entre el rendimiento en pruebas estandarizadas de función ejecutiva y las específicamente diseñadas para medir la identificación emocional. Las correlaciones en estos casos proporcionan sólo un indicio de la implicación de ciertos procesos ejecutivos que es probable que sean compartidos por ambas tareas. Sin embargo, además de que es igualmente probable que difieran en otras de las capacidades necesarias para la resolución de cada una de ellas, tampoco permiten es-

pecificar qué procesos ejecutivos son los que están explicando esa relación. En suma, la correspondencia que se encuentra entre pruebas que son netamente distintas indica sólo una medida indirecta, que no precisa y valora todos los procesos cognitivos que se ponen en funcionamiento en ambas.

Como una forma de avanzar y profundizar sobre esta limitación, dos estudios muy recientes han analizado, desde una perspectiva complementaria, la relación entre el reconocimiento emocional y el funcionamiento ejecutivo en pacientes con EP. Para ello, han optado por utilizar una sola prueba para evaluar simultáneamente el funcionamiento ejecutivo y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. En primer lugar, Cohen et al [39] analizaron el reconocimiento con tareas de categorización (de expresiones faciales y de objetos) y de memoria de trabajo (expresiones faciales y objetos, mediante una tarea *n-back*). Los individuos con EP fueron igual de precisos que los controles tanto al categorizar como al reconocer expresiones faciales y objetos presentados previamente, si bien fueron más lentos con ambos tipos de estímulos en las tareas de memoria de trabajo. De estos resultados, cabe resaltar únicamente que la velocidad de ejecución o de procesamiento de información debe ser considerada como un factor adicional importante en los estudios de este tipo, al juzgar el posible deterioro en las capacidades cognitivas o de reconocimiento emocional.

Por su parte, García-Rodríguez et al [40] analizaron la influencia de la atención dividida en el reconocimiento emocional mediante dos tareas, una de reconocimiento emocional y otra de tipo ejecutivo (bloques de Corsi). Sus resultados mostraron que los pacientes con EP identificaron peor las expresiones faciales que los controles, cuando se exigía prestar atención simultánea a ambas. Este estudio indica, por tanto, que el deterioro en el reconocimiento emocional se produce en unas condiciones que exigen un esfuerzo ejecutivo adicional (atencional), indicando que, al menos en estos casos, los recursos atencionales limitan la capacidad de reconocimiento emocional de los individuos con EP en relación con los del grupo control.

Conclusiones

A lo largo de esta revisión de estudios, hemos tratado de poner de manifiesto las dificultades para comparar los estudios sobre reconocimiento de expresiones faciales de emociones y extraer de ellos conclusiones firmes. Las diferencias en los diseños y en las características de los individuos con EP es-

tudiados en cuanto a la gravedad y origen de sus síntomas, el estatus de medicación y el estado de ánimo pueden explicar sus diferentes conclusiones. Por ello, una recomendación básica para futuros estudios en este ámbito es la de procurar una selección de los grupos de pacientes que sea lo más homogénea posible. En todo caso, conviene señalar que esta diversidad en los resultados no es del todo sorprendente si se compara con las que también muestran los estudios que han abordado en profundidad otros aspectos del funcionamiento cognitivo en la EP. Por ejemplo, en relación directa con los presuntos procesos cognitivos implicados en el reconocimiento emocional, puede señalarse que hoy en día no existe un consenso pleno sobre qué procesos ejecutivos están específicamente alterados en la EP [3,41]. Es posible que la variabilidad en el grado de deterioro de ciertos aspectos del funcionamiento cognitivo sea un aspecto consustancial a la enfermedad, pero, en todo caso, indica la necesidad de investigar con mayor profundidad y precisión estas consecuencias funcionales (cognitivas y emocionales) del deterioro cerebral en la EP.

Por este motivo, y, sobre todo, para conocer el estado real de las capacidades en la EP, parece necesario conocer y poner en relación el estado de funcionamiento de los procesos cognitivos (en especial, visuoespaciales y ejecutivos) con los implicados en el reconocimiento emocional. La vinculación entre estos aspectos se ha basado en la mayor parte de los estudios en el establecimiento de correlaciones entre tareas cognitivas y emocionales claramente distintas. Alternativamente, una forma más precisa de estudiar esta relación es la utilización de diseños de investigación, en los que se empleen pruebas similares para evaluar el funcionamiento cognitivo y el reconocimiento emocional. De esta forma, pueden obtenerse medidas directas y comparables del rendimiento cognitivo con estímulos no emocionales y con expresiones faciales emocionales. Incluso, permiten variar la dificultad de las tareas y, con ello, su exigencia cognitiva, con el fin de determinar las circunstancias precisas en las que pueden manifestarse los posibles deterioros en el reconocimiento emocional. Hasta el momento, sólo dos estudios muy recientes [39,40] se han enfocado en esta línea, si bien tratando aspectos muy concretos del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo y atención dividida, respectivamente). Sus resultados apuntan a que las relaciones pueden ser complejas, puesto que pueden estar, a su vez, mediadas por otros aspectos, como la velocidad de ejecución o procesamiento y la dificultad de las tareas. Ello invita a continuar investigando en el papel que pueden de-

sempeñar estos y otros procesos ejecutivos y visuo-espaciales, por ejemplo, de atención selectiva, inhibición y toma de decisiones, que también pueden estar vinculados al reconocimiento emocional.

El interés de este tipo de investigaciones puede contribuir al conocimiento sobre los mecanismos cerebrales subyacentes a la enfermedad y los implicados en el reconocimiento emocional. Además, puede aportar información valiosa desde el punto de vista del abordaje de la EP en contextos clínicos, lo cual resulta de especial interés si se considera el valor comunicativo y facilitador de la interacción que posee la expresión facial emocional y, por tanto, su potencial repercusión en la actividad social cotidiana de los individuos con EP.

Bibliografía

- Foltnie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550-60.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 126-61.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1200-13.
- Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 84-94.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-45.
- Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 176-91.
- Baev KV, Greene KA, Marciano FF, Samanta JES, Shetter AG, Smith KA, et al. Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops: theoretical and practical aspects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 771-804.
- Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In Boller F, Cappa S, eds. *Aging and dementia*. Vol. 6. Amsterdam: Elsevier Science; 2001. p. 311-71.
- Deblieck C, Wu AD. Neuroimaging of nonmotor features of Parkinson's disease. *Rev Neurol Dis* 2008; 5: 125-33.
- Rodríguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-39.
- Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 583-9.
- Scott S, Caird FI, Williams BO. Evidence for an apparent sensory speech disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 840-3.
- Herrera E, Cuetos F, Rodríguez-Ferreiro J. Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Neurol Sci* 2011; 310: 237-40.
- Beatty W, Goodkin D, Weir W, Staton R, Beatty PA. Affective judgments patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bull Psychol Soc* 1989; 27: 361-4.
- Jacobs DH, Shuren J, Bowers D, Heilman KM. Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1696-702.
- Assogna F, Pontieri FE, Cravello L, Peppe A, Pierantozzi M, Stefani A, et al. Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 867-76.
- Suzuki A, Hoshino T, Shigemasa K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 707-17.
- Kan Y, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Nakamura K. Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 2002; 38: 623-30.
- Lachenal-Chevallet K, Bediou B, Bouvard M, Thobois S, Broussolle E, Viguette A, et al. Troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la maladie de Parkinson. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006; 4: 61-7.
- Martins A, Muresan A, Justo M, Simao C. Basic and social emotion recognition in patients with Parkinson disease. *J Neurol Sci Turkish* 2008; 55: 247-57.
- Clark US, Neargarder S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2300-9.
- Madeley P, Ellis A, Mithdam R. Facial expressions and Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1995; 8: 115-9.
- Adolphs R, Schul R, Tranel D. Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1998; 12: 253-8.
- Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 327-40.
- Biseul I, Sauleau P, Haegelen C, Trebon P, Drapier D, Raoul S, et al. Fear recognition is impaired subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1054-9.
- Dujardin K, Blairy S, Dedefvire L, Krystkowiak P, Hess U, Blond S, et al. Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 202-8.
- Le Jeune F, Péron J, Biseul I, Fournier S, Sauleau P, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotion recognition: a PET study. *Brain* 2008; 131: 1599-608.
- Péron J, Biseul I, Leray E, Vicente S, Le Jeune F, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects fear and sadness recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 1-8.
- Dujardin K, Blairy S, Dedefvire L, Duhem S, Noël Y, Hess U, et al. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004; 42: 239-50.
- Breitenstein C, Daum I, Ackermann H. Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behav Neurol* 1998; 11: 29-42.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- Clark US, Neargarder S, Cronin-Golomb A. Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1901-13.
- Yip JTH, Lee TMC, Ho S, Tsang K, Li LSW. Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1115-20.
- Lawrence AD, Goerendt IK, Brooks DJ. Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* 2007; 45: 65-74.
- Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Büttner T, et al. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1047-57.
- Martínez-Corral M, Pagonagarraga J, Llebaria G, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A, et al. Facial emotion recognition impairment in patients with Parkinson's disease and isolated apathy. *Parkinsons Dis* 2010; 2010: 930627.
- Calder AJ, Young AW, Keane J, Dean M. Configural information in facial expression perception. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2000; 26: 527-51.
- Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. The

- recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 835-48.
39. Cohen H, Gagné M, Hess U, Pourcher E. Emotion and object processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2010; 72: 457-63.
40. García-Rodríguez B, Casares-Guillén C, Molina J, Rubio G, Jurado-Barba R, Morales I, et al. Efectos diferenciales de la doble tarea en el procesamiento emocional en pacientes con enfermedad de Parkinson no medicados. *Rev Neurol* 2011; 53: 329-36.
41. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 268-77.

Recognition of facial expression of emotions in Parkinson's disease: a theoretical review

Introduction. Emotional facial expression is a basic guide during social interaction and, therefore, alterations in their expression or recognition are important limitations for communication.

Aim. To examine facial expression recognition abilities and their possible impairment in Parkinson's disease.

Development. First, we review the studies on this topic which have not found entirely similar results. Second, we analyze the factors that may explain these discrepancies and, in particular, as third objective, we consider the relationship between emotional recognition problems and cognitive impairment associated with the disease. Finally, we propose alternatives strategies for the development of studies that could clarify the state of these abilities in Parkinson's disease.

Conclusions. Most studies suggest deficits in facial expression recognition, especially in those with negative emotional content. However, it is possible that these alterations are related to those that also appear in the course of the disease in other perceptual and executive processes. To advance in this issue, we consider necessary to design emotional recognition studies implicating differentially the executive or visuospatial processes, and/or contrasting cognitive abilities with facial expressions and non emotional stimuli. The precision of the status of these abilities, as well as increase our knowledge of the functional consequences of the characteristic brain damage in the disease, may indicate if we should pay special attention in their rehabilitation inside the programs implemented.

Key words. Cognitive decline. Emotion recognition. Executive function. Facial expression. Parkinson's disease. Visuospatial abilities.

Anexo II: Estudio 2

A holistic analysis of relationships between executive function and memory in Parkinson's disease

Laura Alonso Recio¹, Pilar Martín¹, Fernando Carvajal¹, Miguel Ruiz²,
and Juan Manuel Serrano¹

¹Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

²Departamento de Psicología Social y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Apart from motor symptoms, Parkinson's disease is characterized by executive and memory problems that have been observed from early stages of the disease. This study explores the possible relationships between these cognitive impairments in a group of 23 individuals with Parkinson's disease (PD) in comparison to a group of 18 healthy individuals. Compared with young individuals, normal aging is characterized by an increased association between executive function and episodic memory, especially with verbal material. We hypothesize that this association between verbal episodic memory and executive function may be weaker in PD as a consequence of the decline in these two cognitive abilities. To test this hypothesis, three categories of standardized tests were administered to both groups: (a) tests for executive function, (b) tests for visuospatial episodic memory, and (c) tests for verbal episodic memory. Performance outputs were analyzed using factor analysis, canonical regression, and structural equation modeling to obtain a holistic perspective of the linkage of these processes and to compare the differences between groups. In general, PD patients performed worse than controls in both executive function and episodic memory (with verbal and visuospatial material). Moreover, we found that relationships between executive function and visuospatial memory scores were high and quite similar in both groups. However, the relationship between verbal episodic memory and executive function was weaker in PD than in healthy individuals. These results suggest that a different brain mechanism could explain executive and verbal memory impairments in PD.

Keywords: Cognition; Executive function; Parkinson's disease; Visuospatial memory; Verbal memory.

INTRODUCTION

In addition to being characterized by motor changes (bradykinesia, resting tremor, rigidity, and altered muscle tone), Parkinson's disease (PD) is associated with cognitive impairments, especially in executive and mnemonic performance (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). The impairment in executive function has been associated with a reduction in dopaminergic neurons and a decline in frontostriatal circuits—in particular, those connecting the caudate nucleus and the dorsolateral prefrontal

and orbitofrontal cortex (Lewis, Dove, Robbins, Barker, & Owen, 2003). Regarding the mnemonic deficit, this has been associated with a loss of cholinergic neurons in the hippocampus and other limbic areas (Jokinen et al., 2009). These cognitive problems are heterogeneous, probably due to the variable effects of dopaminergic and cholinergic deficits (Kehagia et al., 2010; Lewis & Barker, 2009). Furthermore, considering the early prominent cognitive impairment observed, it has been suggested that different subtypes of progress in the disease can be distinguished. In particular,

This study was supported by a grant from the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI2009-09067). We thank the Asociación Parkinson Alcorcón (Madrid, Spain) and the Centro de Mayores El Soto de Móstoles (Madrid, Spain) for their collaboration in this study. We also thank the anonymous reviewer for their suggestion in order to improve the manuscript.

Address correspondence to Laura Alonso, Ciudad Universitaria de Cantoblanco. C/Ivan P.Pavlov, 6. 28049 Madrid, Spain (E-mail: laura.alonso@uam.es).

prodromal deficits in executive processes could be associated with mild cognitive impairment, while mnesic deficits appear to be related to dementia in advanced PD (Kehagia et al., 2010; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007).

Executive functions are a group of skills related to the control of behavior and its orientation towards complex goals or objectives. These skills are required for initiating, planning, assessing, and adapting our behavior and for decision making and problem solving. There are several underlying processes involved, including working memory, attention, motivation, and emotion, which make it difficult to give an overall accurate assessment of them separately. Impairments in these functions interfere, for example, with organizational skills, concentration, and information-retaining tasks, so daily individual and social activities can be seriously affected. Although there is considerable evidence to support executive impairment in patients with PD, there are still some discrepancies about which components are predominantly affected, how they evolve, and to what extent they are related. Thus, selective and variable executive alterations have been found in working memory (Siegert, Weatherall, Taylor, & Abernethy, 2008), planning and decision making (Perfetti et al., 2010), inhibition (Gauggel, Rieger, & Feghoff, 2004), category learning (Price, Filoteo, & Maddox, 2009), or verbal fluency (Henry & Crawford, 2004). This group of alterations suggests that PD may be characterized as a frontostriatal syndrome that gives rise to deficits that are particularly apparent when patients need to generate behavior on the basis of internal rather than external cues and when they need to flexibly switch between well-learned tasks (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2003; Kehagia, Cools, Barker, & Robbins, 2009).

Regarding memory, deficits have been found in relation to semantic (referring to memory of general knowledge about words) and episodic memory (referring to memory of happenings in a particular place at particular times, or about “what,” “where,” and “when”). In relation to the latter, this has been studied both with verbal (e.g., word lists and histories; Higginson et al., 2003; Lee, Chan, Ho, & Li, 2005) and visuospatial material (e.g., geometric forms and objects; Gawrys et al., 2008; Panegyres, 2004; Rilling, 2003). However, while visuospatial episodic memory impairment seems to be commonly observed (Gawrys et al., 2008; Panegyres, 2004), verbal episodic memory has been found to be more heterogeneously impaired in PD. While some research has found impairments, other studies did not find any evidence of deficits (Faglioni, Saetti, & Botti, 2000;

Higginson, Wheelock, Carroll, & Sigvardt, 2005; Knoke, Taylor, & Saint-Cyr, 1998; McKinlay, Grace, Dalrymple-Alford, & Roger, 2010; Muñiz-Casado & Rodriguez-Fernandez, 2007; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Ocic, & Markovic, 2001; van Spaendonck, Berger, Horstink, Borm, & Cools, 1996; Zakharov, Akhutina, & Yakhno, 2001).

Apart from the delimitation of executive and episodic memory problems, another interesting aspect is the possible existence of a relationship between these two deficits in PD. In normal aging, it has been shown that executive function and episodic memory performance are more closely related than in younger individuals. More specifically, while visuospatial episodic memory (measured by standardized tests such as the Rey–Osterrieth Complex Figure Test) has been found to be associated with executive function both in young and older adults, verbal episodic memory tasks seem to be more closely correlated in older adults than in young adults (Miyake, Friedman, Rettinger, Shah, & Hegarty, 2001; Spreng, Wojtowicz, & Grady, 2010; Watanabe et al., 2005). It has been suggested that this could be a compensatory mechanism to cope with memory tasks and seems to be related to an increased activity in prefrontal areas (Buckner, 2004; Grady, McIntosh, & Craik, 2005; Morcom & Friston, 2012). In PD, the relationship between executive and episodic memory has been studied, with both visuospatial and verbal material.

Regarding the association between executive function and visuospatial episodic memory, we have only found one study that analyzes this question. In this study, Rilling (2003) observed in PD patients that the use of external planning strategies in a visuospatial episodic memory task (Rey–Osterrieth Complex Figure) improved their performance to a greater extent than in healthy subjects. These results could not be attributed to memory problems but to impaired executive planning strategies and seemed to agree with the results of Busch et al. (2005) in patients with executive disorders as a consequence of traumatic brain injuries. They found that executive functions played a role in visual memory but not in verbal performance (see also, Simard, Rouleau, Brosseau, Laframboise, & Bojanowsky, 2003; Westervelt, Somerville, Tremont, & Stern, 2000).

Regarding the association between executive function and verbal episodic memory, Higginson et al. (2003), for example, observed significant correlations between some executive function measures (highlighting working memory) and verbal episodic memory tasks. Other authors have analyzed this relationship using memory tasks with different involvement of executive processes (free recall, cued

recall, and recognition). With this approach, some authors have observed a general impairment in these three tasks, suggesting that material was not successfully encoded into memory and that the problem is related to mnemonic dysfunction “per se” (Faglioni et al., 2000; Higginson et al., 2005; Muñoz-Casado & Rodríguez-Fernández, 2007). Other researchers reported an inability for free recall but a preserved ability to remember after the provision of cues or recognition. This suggests that material was successfully encoded into memory to some degree and that the problem is related to the ability to generate (own) internal executive strategies to retrieve the information (Knoke et al., 1998; Stefanova et al., 2001; van Spaendonck et al., 1996; Zakharov et al., 2001). In summary, it is difficult to determine whether the executive and the verbal episodic memory dysfunction are related in PD.

It is, therefore, also difficult to draw any solid conclusions about the relationship between executive function and verbal episodic and visuospatial memory in PD. While there appears to exist a relationship between executive function and visuospatial memory (although few studies have addressed this question), the case regarding verbal memory is more controversial. We consider it of interest to clarify this matter in order to explain the possible heterogeneity in cognitive impairment and to predict the course of the disease, as mentioned above. Hence, a relationship between performances in these cognitive domains could suggest that they are also related to a similar brain mechanism. Conversely, the lack of any association could suggest that different subtypes of cognitive decline exist and also that distinct underlying brain impairments may be distinguished in the disease. In short, a relationship between impairments could imply a possible involvement of the frontostriatal circuits in both executive and memory processes. On the other hand, no relationship could suggest the involvement not only of frontostriatal areas, but also of other circuits and posterior brain regions.

Considering these questions, the aim of this paper is to advance our understanding of the relationship between executive function and episodic memory (distinguishing between verbal and visuospatial memory) and to verify the possible impairment of such processes in early PD. For this purpose, we use a large battery of standardized tests to assess their performance in different executive processes (categorization, working memory, problem solving, planning, attention, and inhibition) and episodic memory (with both verbal and visuospatial material). Data obtained are analyzed by means of a sequence of factor analysis, canonical regression, and structural

equations modeling. On the one hand, we aim to identify the dimensions that synthesize episodic memory and executive functioning, to obtain an overview of the relative contribution of each one to the possible relationships between them. On the other hand, we endeavor to compare differences between specific aspects of executive and memory functioning in PD and healthy individuals. We also aim to study possible differences in performance depending on the stage of the disease.

METHOD

Participants

The sample was composed of a group of 23 patients with idiopathic PD and a control group composed of 18 neurologically healthy community-dwelling participants. Both groups were matched for age and educational level. The diagnosis of PD was made by neurologists specialized in movement disorders. According to the PD Severity Scale of Hoehn and Yahr (1967), all individuals were in initial stages of the disease (I and II), with a mean duration of 6.51 years ($SD = 4.29$). All patients were being treated with Levodopa, presented a stable response to the medication, and were assessed in the morning after the first dose of the day. In order to exclude cases of PD with possible dementia, we administered the *Mini-Mental Parkinson* (MMP) questionnaire (Mahieux et al., 1995). All participants scored above the cutoff value of 24 points, indicating that no evidence of dementia was present. The Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition (WAIS-III; Wechsler, 2001) was also applied to establish the intellectual functioning of both groups. The mood state was determined by administering the Spanish version of Beck’s Depression Inventory (Sanz, Perdigón, & Vázquez, 2003).

Participants were informed of the confidential and anonymous treatment of their data and signed the informed consent. The study was completed in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Ethical Committee of the Universidad Autónoma de Madrid.

Instruments and procedure

The neuropsychological tests administered were categorized into three groups: (a) tests purported to be sensitive to different executive processes; (b) tests of verbal episodic memory; and (c) tests of visuospatial episodic memory. The rationale for including the different neuropsychological tests,

along with relevant prior research findings, was their psychometric characteristics. Each participant was tested individually in a quiet room at the reference center by the same examiner.

To study executive function we used the Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtis, 2001) and a Semantic Fluency Task (SF) for categorization (Benton & Hamsher, 1978); Direct Digit Span of WAIS-III (Wechsler, 2001) to assess attention span, the Key Search (KS) subtest of the Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS; Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996) for problem-solving skills; the Phonemic Fluency task (PF; Benton & Hamsher, 1978) to assess planning of verbal material and the BADS Zoo Map subtest (ZM; Wilson et al., 1996) for visuospatial material; the Backward Digit Span and the Letters and Numbers Sequencing of the WAIS-III (Wechsler, 2001) to measure working memory; the Stroop Color-Word Test (Stroop; Golden, 2001) to measure inhibition; and the Trail Making Test (TMT) (Reynolds, 2002) to assess alternating attention. In the last two cases, these were adjusted to minimize a possible effect of motor slowing in PD patients, by considering interference trial (Trial 3) and color naming trials (Trials 1 and 2) in Stroop and Trial B-Trial A in TMT.

Episodic memory was assessed with both verbal and visuospatial material, by two complementary tests in each case. Verbal episodic memory was assessed using the Logical Memory subtests (LM I and II) of the Wechsler Memory Scale (WMS-III) (Wechsler, 2004) and the Spain-Complutense Verbal Learning Test (Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, TAVEC; Benedet & Alexandre, 1998), and visuospatial episodic memory was assessed using the Visual Reproduction subtests (VR I and II) of the WMS-III (Wechsler, 2004) and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCF I and II; Rey, 1997).

Analyses

After describing the sample, Student *t* tests for independent groups were used to compare the PD and control samples in relation to sociodemographic variables (age, socioeconomic level), intellectual functioning (WAIS and MMP), and overall mood state (Beck Depression Inventory; BDI), with the purpose of checking that no differences between samples existed and that they could be considered as comparable.

In order to report the existing univariate differences, individual *t* tests comparing PD and control

groups are presented. Group mean values and standard deviations are also shown. In an attempt to analyze possible differences between different initial stages of PD, nonparametric tests (Mann-Whitney *U*) that compared patients in Stages I and II were performed.

Given that the battery of tests used is extensive and that our main concern is to study any associations between variables, exploratory factor analysis (EFA) was used as a multivariate dimension reduction technique. The main objective is to summarize the neuropsychological measures used into a smaller number of variables (dimensions or factors) with high correlations within each group of measurements. Three separate EFA were carried out: one with the set of executive function measures, another with the verbal episodic memory measures, and a third one with the visuospatial episodic memory measures. Principal components analysis was selected as the extraction method, and oblique oblimum method was used for rotation. Kaiser-Guttman K1 rule, scree test, and proportion of accounted variance were employed to determine the adequate number of factors. Factor scores were computed using the simple average of scores for measures loading in the dimension and were rescaled to 0-10 metric.

Once the grouping of variables was accomplished, existing relationships between executive function and the variables of episodic memory processes were explored using a canonical regression analysis. By employing this technique it is possible to discover whether each executive function is related to a particular episodic memory process or, rather, the combined activation of executive functions is related to the combination of episodic memory processes. Estimates of the regression weights needed to maximize the correlation between the predictor set and the criterion set were obtained, along with the proportion of variance explained within each variable set and the proportion of variance accounted for in the group of criterion set using the predictor set. Executive function dimensions were included in the predictor set, and verbal plus visuospatial episodic memory dimensions were included in the criterion set. Given that slope differences between groups could exist, separate estimates were obtained for the PD and the control group. Since the relationships observed within each set of variables could be different between groups (or even have different signs), the comparison of mean values may be meaningless. A study of the existing pattern of relationships could be considered to have a similar purpose to an analysis of covariance (ANCOVA) model, but taking into account a large number of

variables, both in the predictor and criterion set. Unlike ANCOVA, the proposed model attempts to explain the relationships existing between variables in each set, instead of partialing them out in order to study mean differences between the groups.

Once the relationships between the variables had been disentangled, the overall comparison between groups was accomplished by considering all the relationships in a single structural model. A structural equation model with latent means was used as a confirmatory tool to compare PD and control groups by their true mean scores (after discarding measurement errors) for the executive function and sets of episodic memory processes. This model was an extension of the MIMIC model (Muthén, 1989) proposed by Kano (2001). Primarily, it focuses on estimating the effect (γ) of the dummy variable *diagnosis* (Parkinson = 1, control = 0) on the mean values of the latent variables, accompanied by estimates of the relative importance of indicator variables in gauging the latent score (λ) and the measurement error variances (θ_ε). Along with the significance of the estimated group effect on structural means (γ), standard model goodness of fit statistics were assessed, following the recommendations proposed by Schreiber, Nora, Stage, Barlow, and King (2006): χ^2 (nonsignificant), χ^2/df (<2), comparative fit index (CFI > .90), Tucker–Lewis Index (TLI > .96), and root mean square error approximation (RMSEA < .06).

With a sample size of 41 individuals, a significance level $\alpha = .05$, and a power of $1 - \beta = .80$, we should be able to detect medium to large effect sizes ($f^2 = .255$) for estimated regression weights (Cohen, 1977).

All statistical computations were carried out using IBM SPSS Statistics 19 for Windows and AMOS 18.0 software (SPSS, Chicago).

RESULTS

Sociodemographic, affective, and cognitive performance of PD patients and the control group

Comparisons of sociodemographic variables and general cognitive functioning revealed no significant differences between PD and control groups ($p > .05$), except for depression ($p = .038$; see Table 1). However, a comparison of the sample average with the population standards indicated that the level of depression in the PD sample was mild. This inflated depression score in the PD group could be due to the somatic items, in which patients

TABLE 1
Sociodemographic characteristics and general cognitive/affective performance

Variable	PD group (<i>n</i> = 23)		Control group (<i>n</i> = 18)		<i>p</i>
	Average	SD	Average	SD	
Age	65.48	6.73	65.06	6.52	.841
Education	15.52	3.58	14.61	3.33	.410
MMP	30.53	1.64	31.44	1.34	.089
WAIS-III					
IQt	106.26	16.34	113.67	12.44	.206
IQv	102.65	18.73	110.50	11.76	.110
IQp	109.13	16.37	115.00	11.62	.119
BDI	13.21	8.74	7.25	7.27	<.05

Note. Comparison between PD (Parkinson's disease) and control groups (*t*-test significance). MMP: Mini-Mental Parkinson; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale; IQt: Total Intelligence Quotient; IQv: Verbal Intelligence Quotient; IQp: Procedural Intelligence Quotient; BDI: Beck Depression Inventory.

with PD would score higher than controls because of their PD rather than their mood. In any case, although some studies have reported a relationship between depression and cognitive impairment in PD patients (see Norman, Tröster, Fields, & Brooks, 2002), more recently other studies have shown that this relationship is only observed when depression is severe (Klepac, Trkulja, & Relja, 2008). In this regard, Costa, Peppe, Carlesimo, Pasqualetti, and Caltagirone (2006) analyzed the relationship between major depression, minor depression, and neuropsychological deficits in PD patients and found that only patients with major depression performed worse in several of the cognitive tasks administered.

Comparisons of specific cognitive performance (Table 2) revealed some significant differences between PD and control groups ($p < .05$). Specifically, we found that PD patients had a poorer performance than healthy controls in all visuospatial episodic memory variables, in a verbal episodic memory variable, and in several executive functioning variables.

Comparisons of performance between patients in Stages I and II showed no significant differences either ($p > .05$).

Data reduction of executive function and episodic memory measures

The results of the factor analysis are shown in Table 3. The first EFA, which included the five variables related to the learning of verbal material, resulted in a final solution of two factors that

TABLE 2
Comparison of performance of PD and control groups on neuropsychological tests

Function/variable name	Test	PD group (n = 23)		Control group (n = 18)		p ^a
		M	SD	M	SD	
Executive function						
Categorization	WCST	4.56	1.65	5.28	0.96	.11
	SF	54.87	12.95	64.28	11.56	.02
Attention span	DD	8.09	1.67	7.83	2.33	.69
Alternating attention	TMT (TMT B – A)	–93.43	60.38	–77.28	47.43	.36
Inhibition	Stroop	2.79	8.29	2.44	7.56	.89
Problem solving	KS	1.35	0.81	2.56	1.15	<.001
Planning						
Verbal	PF	37.65	12.02	40.61	10.74	.42
Visuospatial	ZM	2.36	1.02	3.05	0.54	.01
Working memory						
	BD	5.17	1.40	5.00	1.33	.69
	LNS	8.00	2.81	8.78	3.40	.43
Memory						
Verbal memory						
	LM I	23.78	7.98	24.78	5.89	.66
	LM II	18.43	7.82	20.05	6.61	.49
	TAVEC I	44.90	8.83	48.50	10.04	.16
	TAVEC II	9.56	2.89	10.83	3.11	.18
	TAVEC III	13.87	1.60	14.94	0.87	.01
Visuospatial memory						
	VR I	27.61	6.83	33.11	5.06	.01
	VR II	20.43	9.96	27.39	8.81	.02
	RCF I	11.79	7.93	17.83	4.45	.01
	RCF II	11.16	7.64	17.28	5.74	.01

Note. PD: Parkinson's disease; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SF: Semantic Fluency task; DD: Direct Digit; TMT: Trail Making Test; Stroop: Stroop Color–Word Test; KS: Key Search; PF: Phonemic Fluency task; ZM: Zoo Map; BD: Backward Digit; LNS: Letters and Numbers; LM I: Logical Memory Immediate Recall; LM II: Logical Memory Delayed Recall; TAVEC I: Test de Aprendizaje Verbal España–Complutense Immediate Recall; TAVEC II: TAVEC Delayed Recall; TAVEC III: TAVEC Recognition; VR I: Visual Reproduction Immediate Recall; VR II: Visual Reproduction Delayed Recall; RCF I: Rey Complex Figure Immediate Recall; RCF II: Rey Complex Figure Delayed Recall.

^at-test significance level with 39 degrees of freedom.

accounted for 81.5% of the variance, called *Word list learning* (45.6%) and *Story recall* (35.9%). The EFA of the 4 variables related to *Visuospatial memory* resulted in a final solution of a single factor that explained 65.6% of the variance. Finally, the third EFA with the 10 variables related to executive functioning gave rise to a final solution of three factors that explained 63.4% of the variance, which were called *Working memory*, *attention*, and *planning* (30.9%), *Categorization and problem solving* (20.4%), and *Inhibition* (12%).

Association between executive function and episodic memory

The canonical regression model for the control group obtained only one significant canonical variate, of .706 (see Table 4). The first canonical variate in the predictor set estimated a dominant weight for Working Memory, Attention, and Planning ($a_{11} = .967$) and to a lesser extent Categorization and Problem Solving ($a_{12} = .282$),

and a somewhat lower weight for Inhibition ($a_{13} = -.216$). The weighted combination of predictor variables accounted for 41% of the variance available in this set. The combination of variables in the criterion set gave similar weight to Visuospatial Memory ($b_{13} = .653$) and Story Recall ($b_{11} = .648$), while Word List Learning received a relatively lower weight ($b_{12} = -.237$). Up to 32% of the variance available in the criterion set was accounted for by the linear combination of variables in this set, while the percentage of variance explained by the predictor set was 21%.

In the PD group, one single canonical variate was significant with a correlation of .745 between sets. In the predictor set, Working Memory, Attention, and Planning obtained the greatest weight ($a_{11} = .823$), while Categorization and Problem Solving ($a_{12} = .383$) and Inhibition ($a_{13} = .192$) received a relatively smaller weight. In the criterion set, a significant weight was attained by the Visuospatial Memory variable ($b_{13} = .930$) compared to the relatively small weight received by Story Recall

TABLE 3
Exploratory factor analysis of executive function and memory measures

<i>Analysis</i>	<i>Variables</i>	<i>Pattern matrix</i>		
EFA 1		Factor I	Factor II	
		Word List Learning	Story Recall	
	TAVEC I	.82		
	TAVEC II	.76		
	TAVEC III	.69		
	LM I		.82	
	LM II		.81	
% Variance		45.6	35.9	
EFA 2		Factor I		
		Visuospatial Memory		
	RCF I	.87		
	RCF II	.84		
	VR I	.79		
	VRI I	.73		
% Variance		65.6		
EFA 3		Factor I	Factor II	Factor III
		Working Memory, Attention, and Planning	Categorization and Problem Solving	Inhibition
	LNS	.85		
	TMT	.79		
	DD	.66		
	BD	.65		
	PF	.64		
	ZM	.53		
	SF		.66	
	WCST		.62	
	KS		.49	
	Stroop		.85	
% Variance	30.9	20.4	12.0	

Note. EFA = exploratory factor analysis. TAVEC I: Test de Aprendizaje Verbal España–Complutense Immediate Recall; TAVEC II: TAVEC Delayed Recall; TAVEC III: TAVEC recognition; LM I: Logical Memory Immediate Recall; LM II: Logical Memory Delayed Recall; RCF I: Rey Complex Figure Immediate Recall; RCF II: Rey Complex Figure Delayed Recall; VR I: Visual Reproduction Immediate Recall; VR II: Visual Reproduction Delayed Recall; LNS: Letters and Numbers; TMT: Trail Making Test; DD: Direct Digit; BD: Backward Digit; PF: Phonemic Fluency task; ZM: Zoo Map; SF: Semantic Fluency task; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; KS: Key Search; Stroop: Stroop Color–Word Test.

($b_{11} = .303$) and Word List Learning ($b_{12} = -.199$). In this group, the proportion of variance accounted for was 39.6% both in the predictor set and in the set of criterion variables, while the percentage of variance of the criterion set explained by the predictor set was 22%. Therefore, the main difference when comparing both groups is that, in PD, visuospatial episodic memory was mainly explained by working memory, attention and planning, while episodic verbal memory was not explained to a similar extent (although in the control group the executive variables did contribute to explaining verbal memory). Unfortunately, due to the small sample size it is not advisable to trust regression weights lower than .3, so the sign inversion for inhibition in the control group should be considered as unreliable.

Differences between PD and control groups

The estimated structural equation model testing for mean true differences between groups (see Figure 1) attained appropriate goodness of fit values $\chi^2 = 13.4$ ($df = 23$, $p = .340$); $\chi^2/df = 1.12$; CFI = 0.958; TLI = 0.972; and RMSEA = 0.054. All parameters were significantly different from zero ($p < .05$), except for the measurement recorded for inhibition of the executive function dimension ($p = .60$). The rectangle named diagnosis represents a dummy variable (1 = PD, 0 = control) affecting the two latent cognitive functions (or dimensions): executive function and memory. The proportion of PD patients in the sample is reported on top of the diagnosis rectangle (.56). The estimated reduction for the PD group was

TABLE 4
Canonical regression analysis results for the first canonical variate

Canonical Variate	Control group (<i>n</i> = 18)	PD group (<i>n</i> = 23)
Canonical correlation	.706	.745
Predictor Set		
• Working Memory, Attention, and Planning	.967	.823
• Categorization and Problem Solving	.282	.383
• Inhibition	-.216	.192
Accounted variance	.413	.396
Criterion Set		
• Word List Learning	-.237	-.199
• Story Recall	.648	.303
• Visuospatial Memory	.653	.930
Accounted variance	.319	.396
Percentage of criterion variance explained by the predictor set	22	21

Note. PD = Parkinson's disease. Reported values are standardized canonical weights for each one of the dimensions in the predictor set (executive function) and in the criterion set (memory), along with the proportion of variance accounted by the estimated canonical variate.

-1.62 ($p < .001$) in the memory dimension mean value and -0.67 ($p = .009$) in the executive function dimension mean value. Consequently, the PD group exhibited a poorer performance in the executive function dimension (except for Inhibition) and in the memory dimension (both verbal and visuospatial). Executive function and memory are related ($r = .63$), reflecting a simultaneous reduction in both dimensions. Rectangles containing the factor names extracted in the EFA represented regression factor scores, and values above them represent the average score for the control group. Path arrows going from cognitive dimensions to factor scores represent the measurement capabilities of each factor score. It can be observed that Working Memory, Attention, and Planning and Categorization and Problem Solving factors are better indicators of the executive function dimension than Inhibition (the latter is a poor indicator). Considering the memory dimension, the best indicator is Visuospatial Memory, while the other two (Word List Learning and Story Recall) are weaker indicators. Variables named e1 to e6 represent measurement errors of the corresponding factor score and are accompanied by an estimate of their variance. Variables named z1 and z2 represent prediction errors of the dimensions and are also accompanied by an estimate of their variances. It is worth noting that the main objective of the

present model is to obtain an accurate estimate of the reduction in cognitive dimensions due to PD, and the accompanying parameters are needed to obtain this estimate. We can conclude that a significant reduction in executive function and memory is experienced by PD patients, and both declines are related.

DISCUSSION

In this work, we have addressed the relationships between different executive function processes and episodic memory (both with verbal and with visuospatial material) in PD patients and healthy individuals, using factor analysis, canonical regression, and structural equation modeling. A relatively new feature of this approach is that it can be used to observe the complete set of relationships between these processes, as well as to estimate the relative contribution of each one of the processes to the existing variability. Thus, we have not only a qualitative view of the existence or not of significant relationships, but also a quantitative measure of the contribution of each factor to these relationships. Comparing in this way the executive and episodic memory factors, we have verified that these relationships are different in the two groups studied, and that PD group performance was, in general, inferior to that of the control group. These impairments seem to be present from early stages of the disease, since no differences were found in scores of executive function and episodic memory tests between patients in Stages I and II, according to the Hoehn and Yahr scale. Below, we discuss these results in detail and some of their possible implications.

First, with the canonical regression we can observe a global link between the set of executive function factors and the set of memory factors we extracted, both in PD and in healthy individuals. In both groups, the executive function factor that predicted more of the memory factor scores was the one composed of Working Memory, Attention, and Planning scores. However, we also found a significant difference in the relationships between the groups: In the control group, executive function variables were highly correlated, both with the visuospatial memory factor and with one of the verbal memory factors (Story Recall). In contrast, the PD group executive function and memory correlation was only elevated with respect to visuospatial memory, and to a significantly lesser extent with verbal memory factors. Hence, in the PD group we found only a weak association between executive function processes and verbal episodic memory, in comparison to the relationship found between

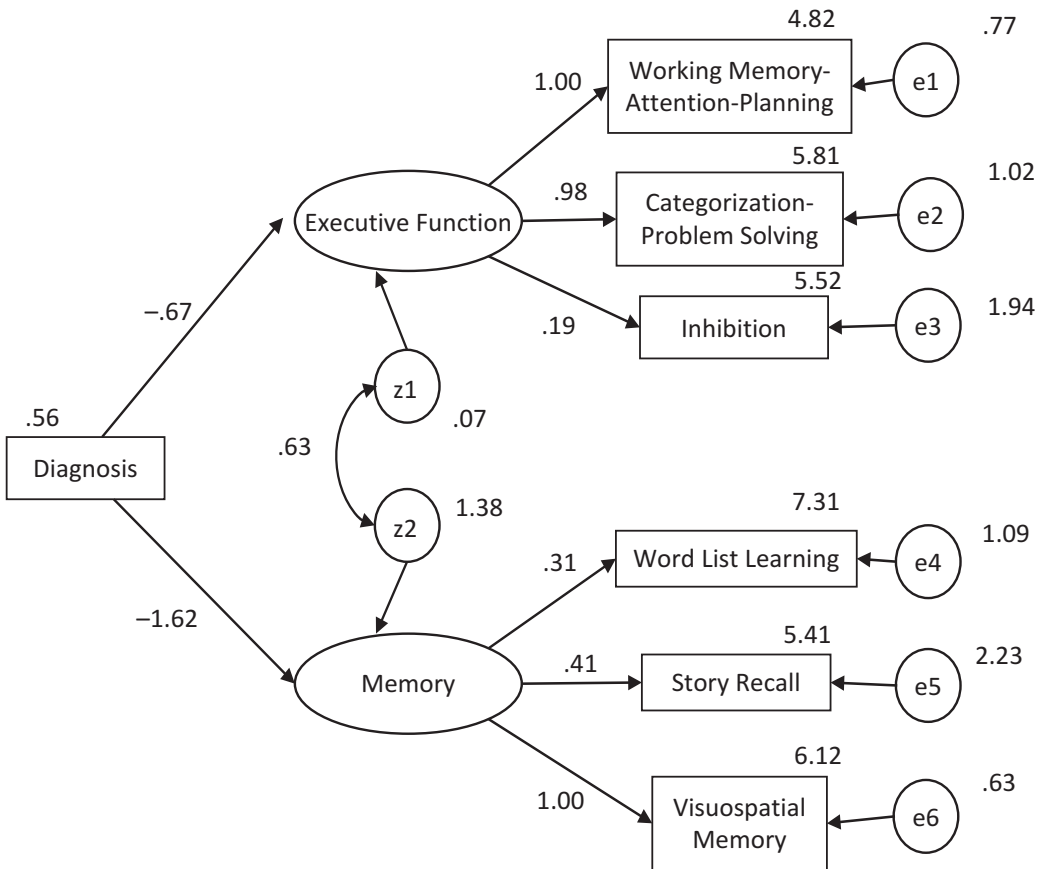


Figure 1. Effect of the Parkinson's Disease on the memory and executive function mean true scores model (Raw estimates). Values above observed variables (rectangles, e.g.; Working memory, attention and planning) represent observed mean scores. Effects from Diagnosis towards latent true dimensions (Executive function and Memory ovals) represent estimates on the reduction of true mean scores due to Parkinson's Disease. Weights above arrows pointing from latent true dimensions towards observed variables represent relative importance of the variable in the dimension. Unobserved variables e1 to e6 represent measurement errors; and z1 to z2, prediction errors. Scores accompanying measurement errors represent error variances.

Note: Diagnosis (1 = PD, 0 = control group). All estimates are significant ($p < .01$), except for inhibition.

these executive function processes and visuospatial episodic memory. This relationship was also weaker than that observed in the control group.

In our opinion, when trying to explain differences in executive function and episodic memory relationships between the groups, we must also take into account the evidence for a decline in these processes in PD. In this sense, we intended to go beyond specific differences in the large and varied battery of tests administered by estimating a structural equation model through factorial scores. We found that the PD group scored lower than the control group, both in executive function and in episodic memory variables.

In particular, there were two executive function variables contributing to these significant differences: Working Memory/Attention/Planning, and Categorization/Problem Solving. With regard to memory factors, the highest contribution to differences between the groups came from the Visuospatial Memory factor, although verbal memory variables (Word List Learning and Story Recall) were also significantly lower in the PD than in the control group. Considering together the relationships (canonical regression results) and the impairments (structural equation model results) found in PD, we may hypothesize that while executive and visuospatial episodic memory deficits

seem to be closely related, impaired verbal episodic memory appears to be less associated with executive impairment.

Regarding the relationship found between executive function and visuospatial episodic memory, our results are in accordance with a previous study in PD in which patients' performance in visuospatial episodic memory is related with planning strategies, an executive function ability (Rilling, 2003). Also, they are in line with those obtained with other clinical populations, which found a close relationship between visuospatial episodic memory tasks and executive impairment (Busch et al., 2005; Simard et al., 2003; Westervelt et al., 2000).

Apart from this study, and also in relation to PD individuals, other authors have found a close relationship between deficits in visuospatial perceptible abilities and executive functions such as planning, sequencing, and problem solving (see, for example, McKinlay et al., 2010; Ogden, Growdon, & Corkin, 1990; Stern, Mayeux, Rosen, & Ilson, 1983). However, we should also mention that other studies have argued the opposite case. For example, Williams-Gray et al. (2009) and Williams-Gray et al. (2007) found that visuospatial performance of PD was relatively independent of executive functioning. It has also been found that visuospatial impairments are more related to posterior than to anterior (frontostriatal) damage, which is usually related to executive problems (Cronin-Golomb & Braun, 1997). In this respect, we should mention that our study did not analyze visuospatial perceptible abilities, but only visuospatial memory ones. In this sense, our results refer to specific episodic visuospatial memory deficits, which seem to be linked to the decline in executive processes such as Working Memory, Attention, and Planning.

In contrast to findings relating to visuospatial episodic memory, and also taking into account the results recorded for the control sample, individuals with PD showed a decline in the verbal episodic memory factor, which was not closely correlated with executive processes. This seems to advocate that verbal memory impairment could have a somewhat different explanatory mechanism than that proposed for visuospatial memory. In any case, given that the weaker relationship found between verbal memory and executive function does not necessarily imply that these are independent, we propose a dual interpretation, with complementary arguments to account for the verbal memory results found in the PD sample.

In the first place, in normal aging, compared with young subjects, a stronger association has been found between the executive function and episodic memory, especially when verbal material

is employed. More specifically, a significant number of studies have suggested an involvement of executive strategies and processes in verbal episodic memory tasks (Spreng et al., 2010). A neurofunctional correlate of this correspondence (evidenced by functional magnetic resonance imaging, fMRI) is the increased activation of prefrontal regions related to executive processes during the performance of verbal episodic memory tasks (Buckner, 2004; Morcom & Fristen, 2012). This and other evidence has been interpreted as an indication that the mild cognitive decline that may occur during normal aging activates a series of compensatory executive mechanisms (Hedden & Gabrieli, 2005).

In the case of PD, because the frontostriatal circuits are precisely those most affected by the disease, this compensatory executive activity may be seriously compromised. In other words, the decline in executive function and underlying brain circuits may affect the contribution they made in verbal episodic memory tasks. One consequence could be that the relationship between executive processes and verbal episodic memory is reduced in individuals with PD, compared with healthy individuals, as we found in our case. However, this interpretation does not explain the episodic memory impairment we found.

Therefore, in the second place, this mnemonic decline seems to suggest that at least verbal episodic memory could also be affected by other mechanisms different from those involved in visuospatial episodic memory decline. So, in the course of the disease it has been reported that, along with frontostriatal involvement, other areas more specifically related to memory can also be affected. Specifically, it has been suggested that dopaminergic mesolimbic circuits involving medial temporal areas traditionally associated with memory consolidation may also be affected. For example, Weintraub et al. (2011) have found that in PD without dementia, there is a correlation between memory-encoding performance and hippocampal volume. Moreover, it has been pointed out that this mnemonic dysfunction related to medial temporal areas may be distinguished from executive impairments associated with frontostriatal circuits. More specifically, executive dysfunction predicts a more likely onset of mild cognitive impairment, and early mnemonic dysfunction predicts a more likely onset of dementia in later PD (Kehagia et al., 2010; Williams-Gray et al., 2007). Considering our behavioral data, we can suggest that early verbal episodic memory dysfunction, which is not closely related to executive functions, could be more predictive of dementia in PD than visuospatial memory impairments. Visuospatial memory, which seems to be highly

related to executive function, may not be so predictive of cognitive decline in PD.

Nevertheless, the possibility that the mesolimbic alteration is responsible for the verbal episodic memory impairment found is controversial and difficult to assess considering the aim and scope of our study. Some studies have indicated that the possible loss of mesolimbic functionality may be a collateral effect of the medication in early and moderate stages of the disease (Kulisevsky, 2000). It has been argued that less deteriorated mesolimbic dopaminergic circuits (in comparison to frontostriatal ones) may suffer a hyperdosage of dopamine that produces memory alterations in PD (Rowe et al., 2008). Thus, it cannot be ruled out completely that the deficits we found are a consequence of excess dopamine in less deteriorated brain circuits and areas. Whatever the case may be, the differential effect of each type of medication on each of the cognitive processes in PD, and at different stages in the course of the disease, is a controversial matter of research in this area today (Cools, 2006; Zgaljardic, Foldi, & Borod, 2004).

In summary, this study allows us to obtain a global perspective of the possible relationship between executive and episodic memory in PD (distinguishing between verbal and visuospatial material) and to identify in which specific aspect PD subjects differ from healthy individuals. All of this provides a novel statistical approach that can reduce the dimensionality of the neuropsychological variables measured and assess the relationship between them and the possible impairment, taking into account the true scores of the subjects (after removing the measurement error). Nevertheless, we look forward to replicating the proposed models with larger samples in order to validate the values obtained for the parameters, and the results of the present work should be considered with caution until new estimates are available for comparison.

Based upon these and other results, one practical repercussion is that neuropsychological assessment using only a small number of behavioral tests can produce equivocal interpretations of cognitive function in PD. Furthermore, over the past few years several studies have shown that this heterogeneity can reflect that, in fact, PD is not one single construct but that different subtypes can be identified in relation to a pattern of cognitive impairment, even in initial stages of the disease (Williams-Gray et al., 2009). In this line, it may be interesting to explore relationships by establishing a priori subdivisions according to their mnemonic and/or executive performance. Moreover, it may be relevant to contrast PD individuals in different stages of the disease. Our work has focused on the study

of initial PD patients, with no differences between patients in Stages I and II of the disease. However, the sample size in each of the two stages analyzed was small (11 in Stage I and 12 in Stage II), which is a limitation to exploring the possible progression of cognitive impairments. Moreover, the assessment of individuals in more advanced stages may show a more complete view of the episodic memory and executive function relationship and whether this changes as the disease progresses (Whittington, Podd, & Kan, 2000; Whittington, Podd, & Stewart-Williams, 2006). Until other complementary measures, such as genetic markers or those associated with high temporal resolution functional neuroimaging techniques (e.g., magnetoencephalography) are more widely available, neuropsychological assessment will remain a useful instrument to explore brain and cognitive processes relationships in PD.

Original manuscript received 24 January 2012

Revised manuscript accepted 7 December 2012

First published online 7 January 2013

REFERENCES

- Benedet, M. J., & Alexandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. [Spain-Complutense Verbal Learning Test]. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1978). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*, 195–208.
- Busch, R. M., Booth, J. E., McBride, A., Vanderploeg, R. D., Curtiss, G., & Duchnick, J. J. (2005). Role of executive functioning in verbal and visual memory. *Neuropsychology*, *19*, 171–180.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function—Implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*, 1–23.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*, 1431–1441.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Pasqualetti, P., & Caltagirone, C. (2006). Major and minor depression in Parkinson's disease: A neuropsychological investigation. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *13*, 972–980.
- Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *11*, 44–52.

- Faglioni, P., Saetti, M. C., & Botti, C. (2000). Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *14*, 456-470.
- Gauggel, S., Rieger, M., & Feghoff, T. A. (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*, 539-544.
- Gawrys, L., Szatkowska, I., Jamrozik, Z., Janik, P., Friedman, A., & Kaczmarek, L. (2008). Nonverbal deficits in explicit and implicit memory of Parkinson's disease patients. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *68*, 58-72.
- Golden, C. J. (2001). *Test de Colores y Palabras Stroop*. [Stroop Color and Word Test]. Madrid, Spain: TEA.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, *43*, 1466-1481.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (2001). *WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. [Wisconsin Card Sorting Test]. Madrid, Spain: TEA.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2005). Healthy and pathological processes in adult development: New evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current Opinion in Neurology*, *18*, 740-747.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *10*, 608-622.
- Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *52*, 343-352.
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: Evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*, 516-528.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442.
- Jokinen, P., Bruck, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., & Rinne, J. O. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*, 88-93.
- Kano, Y. (2001). Structural equation modeling for experimental data. In R. Cudeck, S. du Toit, & D. Sörbom (Eds.), *Structural equation modeling: Present and future* (pp. 381-402). Lincolnwood, IL: Scientific Software International.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *9*, 1200-1213.
- Kehagia, A. A., Cools, R., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2009). Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*, 1117-1127.
- Klepac, N., Trkulja, V., & Relja, M. (2008). Nondemented Parkinson disease patients: Is cognitive performance associated with depressive difficulties? *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *21*, 87-91.
- Knoke, D., Taylor, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (1998). The differential effects of cueing on recall in Parkinson's disease and normal subjects. *Brain and Cognition*, *38*, 261-274.
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: Implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs & Aging*, *16*, 365-379.
- Lee, T. M., Chan, C. C., Ho, S. L., & Li, L. S. (2005). Prose memory in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *11*, 453-458.
- Lewis, S. J., & Barker, R. A. (2009). Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *16*, 620-625.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *23*, 6351-6356.
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificac, M. J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A. (1995). Mini-mental Parkinson: First validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *8*, 15-22.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *16*, 268-277.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*, 321-340.
- Morcom, A. M., & Friston, K. J. (2012). Decoding episodic memory in ageing: A Bayesian analysis of activity pattern predicting memory. *NeuroImage*, *59*, 1772-1782.
- Muñiz-Casado, J. A., & Rodriguez-Fernandez, R. (2007). Deficit de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. [Memory deficits in patients with early Parkinson's Disease]. *Mapfre Medicina*, *18*, 39-45.
- Muthén, B. O. (1989). Latent variable modeling in heterogeneous populations. *Psychometrika*, *54*, 557-586.
- Norman, S., Tröster, A. I., Fields, J. A., & Brooks, R. (2002). Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*, 31-36.
- Ogden, J. A., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1990). Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *3*, 125-139.
- Panegyres, P. K. (2004). The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, *97*, 555-567.

- Perfetti, B., Varanese, S., Mercuri, P., Mancino, E., Saggino, A., & Onofrij, M. (2010). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease without dementia: A comparison with other clinical executive tasks. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*, 46–50.
- Price, A., Filoteo, J. V., & Maddox, W. T. (2009). Rule-based category learning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*, 1213–1226.
- Rey, A. (1997). *Figura de Rey. Test de Copia de una Figura Compleja*. [Rey Figure. Copy Test of a Complex Figure]. Madrid, Spain: TEA.
- Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive trail-making test. Examiner's manual*. Austin, TX: PRO-ED.
- Rilling, L. M. (2003). Complex figure performance in patients with Parkinson's disease: The role of planning and strategy in visuoconstruction and visuospatial memory. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, *63*, 4922.
- Rowe, J. B., Hughes, L., Ghosh, B. C., Eckstein, D., Williams-Gray, C. H., Fallon, S., . . . Owen, A. M. (2008). Parkinson's disease and dopaminergic therapy—differential effects on movement, reward and cognition. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*, 2094–2105.
- Sanz, J., Perdigón, A. L., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck–II (BDI–II): 2. Propiedades psicométricas en población general [Spanish adaptation of Beck Depression Inventory–II (BDI–II). 2. Psychometric properties in general population]. *Clinica y Salud*, *14*, 249.
- Schreiber, J. B., Nora, A., Stage, F. K., Barlow, E. A., & King, J. (2006). Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: A review. *The Journal of Educational Research*, *99*, 323–337.
- Siebert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *22*, 450–461.
- Simard, S., Rouleau, I., Brosseau, J., Laframboise, M., & Bojanowsky, M. (2003). Impact of executive dysfunctions on episodic memory abilities in patients with ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Brain and Cognition*, *53*, 354–358.
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*, 1178–1194.
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L. J., Ocic, G. G., & Markovic, M. (2001). Declarative memory in early Parkinson's disease: Serial position learning effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*, 581–591.
- Stern, Y., Mayeux, R., Rosen, J., & Ilson, J. (1983). Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: A deficit in sequential and predictive voluntary movement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *46*, 145–151.
- Temple, R. O., Davis, J. D., Silverman, I., & Tremont, G. (2006). Differential impact of executive function on visual memory tasks. *The Clinical Neuropsychologist*, *20*, 480–490.
- van Spaendonck, K. P., Berger, H. J., Horstink, M. W., Borm, G. F., & Cools, A. R. (1996). Memory performance under varying cueing conditions in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *34*, 1159–1164.
- Watanabe, K., Ogino, T., Nakano, K., Hattori, J., Kado, Y., Sanada, S., & Ohtsuka, Y. (2005). The Rey–Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain and Development*, *27*, 564–569.
- Wechsler, D. (2001). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos–III (WAIS–III)*. [Wechsler Adult Intelligence Scale–III (WAIS–III)]. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de Memoria de Wechsler (WMS–III)*. [Wechsler Memory Scale (WMS–III)]. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., . . . Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *68*, 1562–1568.
- Westervelt, H. J., Somerville, J., Tremont, G., & Stern, R. A. (2000). The impact of organizational strategy on recall of the Rey–Osterrieth complex figure. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*, 684.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, *14*, 233–246.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*, 738–754.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*, 2958–2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*, 1787–1798.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Zakharov, V. V., Akhutina, T. V., & Yakhno, N. N. (2001). Memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *31*, 157–163.
- Zgaljardic, D. J., Foldi, N. S., & Borod, J. C. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: Neurochemical and clinicopathological contributions. *Journal of Neural Transmission*, *111*, 1287–1301.

Anexo III:

Estudio 3



Discrimination and categorization of emotional facial expressions and faces in Parkinson's disease

Laura Alonso-Recio*, Pilar Martín, Sandra Rubio and Juan M. Serrano

Department of Biological and Health Psychology, Faculty of Psychology, Autonomous University of Madrid, Spain

Our objective was to compare the ability to discriminate and categorize emotional facial expressions (EFEs) and facial identity characteristics (age and/or gender) in a group of 53 individuals with Parkinson's disease (PD) and another group of 53 healthy subjects. On the one hand, by means of discrimination and identification tasks, we compared two stages in the visual recognition process that could be selectively affected in individuals with PD. On the other hand, facial expression versus gender and age comparison permits us to contrast whether the emotional or non-emotional content influences the configural perception of faces. In Experiment I, we did not find differences between groups, either with facial expression or age, in discrimination tasks. Conversely, in Experiment II, we found differences between the groups, but only in the EFE identification task. Taken together, our results indicate that configural perception of faces does not seem to be globally impaired in PD. However, this ability is selectively altered when the categorization of emotional faces is required. A deeper assessment of the PD group indicated that decline in facial expression categorization is more evident in a subgroup of patients with higher global impairment (motor and cognitive). Taken together, these results suggest that the problems found in facial expression recognition may be associated with the progressive neuronal loss in frontostriatal and mesolimbic circuits, which characterizes PD.

Basal ganglia are known to play a role in regulating movement and cognition, and are also involved in emotional processes. This role can be associated with the functionality of the basal connections with the frontal lobe, related to cognitive–emotional control, and also with neural circuits that communicate these basal ganglia with the limbic system, associated with the expression and recognition of emotions (Adolphs, 2002; Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Bonelli & Cummings, 2007; Heimer & Van Hoesen, 2006). Concerning the recognition of emotions, neuroimaging studies from healthy controls (HCs; Fusar-Poli *et al.*, 2009; Vuilleumier & Pourtois, 2007) and from individuals with basal ganglia damage, such as Huntington or Wilson disease, have supported this role (Johnson *et al.*, 2007; Sprengelmeyer, Schroeder, Young, & Epplen, 2006; Wang, Hoosain, Yang, Meng, & Wang, 2003).

One of the clinical populations most studied in this context corresponds to individuals with Parkinson's disease (PD). PD is characterized by a degeneration of the substantia nigra (*pars compacta*), leading to severe dopamine depletion in nigrostriatal pathways

*Correspondence should be addressed to Laura Alonso-Recio, Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/Ivan P.Pavlov, 6, 28049 Madrid, Spain (e-mail: laura.alonso@uam.es).

and several frontal sites (Nurmi *et al.*, 2001). Other circuits and neurotransmitter systems also seem to be deteriorated (e.g., acetylcholine) affecting basal ganglia connections with limbic system areas (Meyer *et al.*, 2009). Together with the characteristic motor alterations (bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability), there is considerable evidence of cognitive impairments (e.g., in memory, visuospatial perception, and executive function) from early stages of the disease (Alonso-Recio, Martín, Carvajal, Ruiz, & Serrano, 2013; Barone *et al.*, 2011; Jankovic, 2008; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010).

Regarding emotion, alterations have also been described both in prosodic and emotional facial expression (EFE) recognition in PD patients (Ariatti, Benuzzi, & Nichelli, 2008; Dara, Monetta, & Pell, 2008; Schröder *et al.*, 2006; Simons, Ellgring, & Pasqualini, 2003). While most studies point to impairments in perceiving emotional prosody, a possible decline in the ability to recognize EFEs has not been completely established. Some authors have reported preserved EFE recognition abilities (Adolphs, Schul, & Tranel, 1998; Cohen, Gagne, Hess, & Pourcher, 2010; Pell & Leonard, 2005), others have found a widespread impairment for all the EFEs studied (Beatty *et al.*, 1989; Breitenstein, Daum, & Ackermann, 1998; Dujardin *et al.*, 2004; Herrera, Cuetos, & Rodriguez-Ferreiro, 2011; Yip, Lee, Ho, Tsang, & Li, 2003), and finally, others have reported selective impairments in the recognition of some EFEs (Assogna *et al.*, 2010; Kan, Kawamura, Hasegawa, Mochizuki, & Nakamura, 2002; Lachenal-Chevallet *et al.*, 2006; Suzuki, Hoshino, Shigemasu, & Kawamura, 2006).

To assess such abilities, most studies have employed discrimination or identification tasks (Alonso-Recio, Serrano-Rodriguez, Carvajal-Molina, Loeches-Alonso, & Martin-Plasencia, 2012; Gray & Tickle-Degnen, 2010). Facial discrimination tasks require decisions to be taken about similarities and/or differences between two stimuli that occur simultaneously. In facial identification tasks, individuals must choose from a set of verbal category labels the one that best describes the emotion displayed by the face.

According to theoretical neurocognitive models of facial perception, these discrimination or categorization abilities may reflect the functioning of two stages in the visual recognition process (Adolphs, 2002; Bruce & Young, 1986; Humphreys & Bruce, 1989). On the one hand, a discrimination task requires a basic structural representation of the faces, based upon visuospatial exploration, and seems to be related to an early perceptive processing stage. On the other hand, for facial identification tasks, the structural perception of the face is contrasted with our knowledge about the corresponding emotion; therefore, an emotional categorization process is needed to make a decision about the label that best describes the expression observed. Following this line of reasoning, the discrepancy found in the recognition of facial expressions by individuals with PD could be caused by an alteration in the basic perceptive processes involved in discrimination and/or categorization as a consequence of the disease. In PD, cognitive impairment tends to occur heterogeneously and over a prolonged period of time (Kehagia *et al.*, 2010; Lewis & Barker, 2009). Therefore, the influence of basic abilities to discriminate or categorize stimuli in the specific recognition of EFEs may also be variable.

Nevertheless, some of these studies have addressed a possible influence of perceptive impairment in PD, comparing the ability to discriminate or categorize EFEs and other non-emotional stimuli. For example, Clark, Nearing, and Cronin-Golomb (2008) found that patients with PD who preserved their ability to categorize landscapes showed problems classifying EFEs. By contrast, Cohen *et al.* (2010) compared EFEs and object (animals, fruit, vegetables, and pieces of clothing) categorization, and did not find differences between the performance of PD and healthy individuals (measured by

reaction times) with any of the stimuli used. Apart from the discrepancy between these results, both studies contrasted stimuli with very different features. It is, therefore, difficult to draw any conclusions about the influence of a possible global inability to categorize EFEs in PD.

With PD individuals, a few studies have compared the discrimination and identification of EFEs with other similar non-emotional stimuli, such as faces. Specifically, Pell and Leonard (2005) found limited evidence for differences between participants with PD and controls in the processing of both emotional (EFE) and non-emotional faces (showing mouth changes by the pronunciation of several vowels and consonants). However, in this study, it is worth noting that the discrimination and identification of both types of stimuli may not imply a similar perceptive scanning of the faces. Therefore, while EFE discrimination and identification probably convey the perception of spatial relations among different facial features, speech gestures could be perceived by only attending to an isolated facial change, specifically in the mouth area. This aspect seems to be relevant, as other studies have pointed out that facial recognition difficulties in PD patients are especially evident when configural perception of faces and EFEs is required (Narme, Bonnet, & Chaby, 2011). Related to this, Clark, Neargarder, and Cronin-Golomb (2010) found, with an emotion categorization task, that PD and healthy participants' facial scanning behaviours were driven by different perceptual processes and cognitive strategies. Moreover, in individuals with PD, they found a relationship between emotion categorization errors and the impairment in the scanning of EFEs.

Taking all this into account, there does not appear to be complete agreement about specific deficits, if they exist, in the discrimination or categorization of EFEs in PD. Nor has the possible influence of alterations in configural facial perception in these abilities been determined. Therefore, in this study, we proposed to contribute to precise EFE recognition ability of PD patients in comparison with healthy individuals in two directions: on the one hand, we observed their abilities in EFE discrimination and identification tasks. As mentioned previously, these tasks represent different stages in the visual recognition process; therefore, we will assess their separate influence on emotion recognition. On the other hand, we contrasted EFE with age and/or gender facial discrimination and identification abilities. In this way, we compared two tasks that require configural perception of faces, but diverge in the emotional content they convey.

For this purpose, we planned two experiments. First, in Experiment I, two discrimination tasks have been designed to ascertain whether individuals with PD show differences with respect to healthy individuals, either in EFE or gender discrimination. Second, in Experiment II, two identification tasks have been administered to compare PD and healthy individuals, either in EFE or in age and gender categorization abilities.

EXPERIMENT I: DISCRIMINATION OF EMOTIONAL AND NON-EMOTIONAL FACES

Method

Participants

Participants corresponded to 53 individuals (31 female) with idiopathic PD diagnosed by neurologists specialized in movement disorders on the basis of international guidelines (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 2001), and 53 HC individuals (28 female). Common exclusion criteria were the existence of major medical illnesses, psychiatric disorders,

vision deficits, or suspected dementia (on the basis of the mini-mental state examination [MMSE] < 27; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Specific exclusion criteria for patients were the presence of neurological diseases other than idiopathic PD and unclear history of chronic dopaminergic treatment responsiveness. They were recruited from four different institutions from Madrid (Spain; Neurosurgery Service at the Hospital Universitario de la Princesa, and Parkinson Associations of Alcorcon, Leganes, Madrid and San Sebastian de los Reyes). The median severity stage of the disease was 2 on the Hoehn and Yahr Scale (Hoehn & Yahr, 1967) and the mean score in the Clinical Impression of Severity Index for PD (CISI-PD; Martinez-Martin, Forjaz, Cubo, Frades, & de Pedro Cuesta, 2006) was 9.22 (over 24; $SD = 3.52$). Global functional capacity and dependence corresponded to 83.39 ($SD = 11.76$) over 100 in the Schwab and England Scale (Schwab & England, 1969), and to 41.82 (over 156; $SD = 29.57$) in the Spanish version of the PD Questionnaire (PDQ-39; Martinez-Martin & Frades Payo, 1998). The mean disease duration was 6.57 years ($SD = 4.01$). All patients were under anti-Parkinsonian pharmacological treatment, distributed as follows: carbidopa/l-dopa (47), d2 agonists (43), MAO inhibitors (26), amantadine (3), and anticholinergic agents (1). They were tested in the morning after medication had been administered (*on-state*).

As can be seen in Table 1, the two groups were matched for sex, educational level, and general cognitive abilities, as estimated by the Spanish version of the National Adult Reading Test (Test de Acentuación de Palabras [TAP]; Del Ser, Gonzalez-Montalvo, Martinez-Espinosa, Delgado-Villapalos, & Bermejo, 1997), and MMSE scores were similar in both groups. Groups showed a statistically significant difference with regard to the Spanish version of the Geriatric Depression Scale (GDS-R; Izal, Montorio, Nuevo,

Table 1. Sociodemographic, clinical, and behavioural characteristics of 53 Parkinson's disease patients (PD) and 53 healthy controls (HCs)

	PD ($M \pm SD$)	HC ($M \pm SD$)	χ^2 or t	p
Age (years)	65.77 \pm 6.71	64.98 \pm 3.99	0.19	0.85
Gender (male), n (%)	22 (41.51)	25 (44.6)	0.34	.56
Education (%)			3.15	.68
No studies	5.7	9.4		
Basic studies	17	24.5		
Primary studies	39.6	34		
Secondary studies	18.9	20.8		
Higher studies	18.9	11.3		
TAP	22.39 \pm 5.67	21.72 \pm 6.07	-0.59	.55
MMSE	29.00 \pm 1.11	29.13 \pm 1.11	0.61	.54
GDS-R	2.68 \pm 2.65	1.49 \pm 1.58	-2.80	.006
Judgment of Line Orientation Test	20.32 \pm 5.48	21.28 \pm 4.69	0.97	.33
Trail Making Test B (s)	137.67 \pm 66.89	115.15 \pm 52.46	-1.94	0.055
Backward digit span	4.98 \pm 1.81	5.25 \pm 1.61	0.81	.42
Verbal fluency				
Phonological	12.32 \pm 5.09	11.21 \pm 5.01	-1.13	.26
Semantic	17.07 \pm 4.46	17.32 \pm 4.04	0.29	.77
Alternative	10.49 \pm 4.52	11.04 \pm 3.78	0.68	.50
Action	13.38 \pm 4.69	13.51 \pm 4.68	0.14	.88

Note.. M = mean; SD = standard deviation; MMSE = mini-mental state examination; GDS-R = Geriatric Depression Scale.

Perez-Rojo, & Cabrera, 2010). However, all PD participants' GDS-R scores were below the cut-off for suspected depressive mood. Prior to the discrimination task, each participant completed a set of standardized tests to assess his/her basic executive function and visuoperceptive abilities. For executive function, we administered the Trail Making Test, Trial B (Reynolds, 2002) for alternate attention; phonological, semantic, alternative, and action fluency tests (Benton & Hamsher, 1978) for verbal fluency, and the backward digit span task of the Weschler Assessment Intelligence Scale (Weschler, 2001) for working memory. For visuoperceptive functioning, we employed the Judgment of Line Orientation (JLO) Test of Benton (Benton, Varney, & Hamsher, 1978). As can be also seen in Table 1, PD patients performed similar to the HC group in all tests administered.

Participants were informed of the confidential and anonymous treatment of their data and signed an informed consent form. The study was completed in accordance with the Helsinki Declaration, and approved by the Ethical Committee of the Universidad Autonoma de Madrid.

Stimuli and procedure

Stimuli were composed of 80 photographs of faces from the FACES Database (Ebner, Riediger, & Linderberger, 2010) divided into two sets of 40 images to obtain 20 pairs each. Hair and background were removed from all pictures to provide only facial information for the recognition of EFE or gender, and the size of each picture was 6.1×9 cm. Of all the 80 images used to obtain the 40 pairs, 20 young women/men (between 19 and 44 years) and 20 older women/men (between 46 and 80 years). The number of men and women, as well as young and older ones, was the same in the EFE and gender set. In the first set, 20 pairs of emotional faces were presented, with 10 of the same EFE pairs showing happiness, sadness, anger, fear, and disgust (two pairs for each emotion), and 10 pairs with different EFEs (happiness-fear, happiness-disgust, happiness-anger, happiness-sadness, fear-disgust, fear-anger, fear-sadness, disgust-anger, disgust-sadness, anger-sadness; see Figure 1a). Each pair was represented by two different people; therefore, a total of 40 models were employed. In the second set, 20 pairs of non-emotional faces were presented (Figure 1b). There were 10 same-gender pairs of male (5) or female (5) faces, and 10 gender-different pairs of faces (5 male-female and 5 female-male). As with EFEs, the pairs were composed of two different people; therefore, a total of 40 new and different models were included. Participants were required to judge whether each pair of faces expressed the same or different emotions (in the EFE task) or whether they were of the same or different gender (in the gender task). In both tasks, there were 10 similar and 10 different trials, and in each of them, younger and older men and women were balanced.

The experiment started with an oral and visual explanation and included presentation of a prime and probe display. Before starting each trial, a fixation point was presented centrally for 500 ms to get the participant's attention. After this, the experiment started by displaying a pair of faces together with two numbered response options at the bottom of the screen (1 = *same*; 2 = *different*), which lasted until a response was made or 10,000 ms had elapsed. Participants were instructed to respond as soon as possible by pressing the corresponding number on the computer keypad. Then, the fixation point appeared again and a new trial started. The presentation order of trials in each set was randomized among participants.

Subjects were tested independently in a quiet room with a high-resolution monitor at a visual distance of 60 cm. E-Prime 1.2 Software (Schneider, Eschman, & Zuccolotto, 2002)



Figure 1. Examples of stimuli used in the discrimination task. (a) Facial expression discrimination task. (b) Gender discrimination task.

was used for stimulus presentation, trial randomization, and response register. Experimental tasks were completed in the fixed order of EFE and gender sets.

Results

We analysed the number of correct responses from EFE and gender discrimination judgements in the two groups studied (see Table 2), by performing one mixed ANOVA 2 (group: PD vs. HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender). Analyses revealed no statistically significant Group \times Stimuli interaction, $F(1, 104) = 1.08, p = .30, \eta^2 = .01$, or main effects of group, $F(1, 104) = 1.35, p = .24, \eta^2 = .01$. However, the main effect of stimuli was significant, showing that all participants discriminated better gender than EFEs, $F(1, 104) = 21.59, p < .001, \eta^2 = .17$. A more specific analysis was conducted to compare trials where similar or different judgements were required as correct response. A mixed ANOVA 2 (group: PD vs. HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender) \times 2 (trials: similar vs. different) was carried out. No differences were found in correct responses when PD and HC individuals had to judge similarity or differences between the pair presented, nor with EFE or gender judgements, $F(1, 104) = 2.43, p = .12, \eta^2 = .02$. To explore in depth possible differences among EFEs in the PD group, we also compared the probability of correctly responding to each of the 20 trials shown, by means of a chi-square test. This analysis revealed no differences among trials, with the single exception of the

Table 2. Mean (*M*) scores and standard deviations (*SDs*) for correct responses and reaction times in emotional facial expression and gender discrimination tasks by Parkinson's disease and healthy controls groups

	Parkinson <i>N</i> = 53		Control <i>N</i> = 53		Average
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Correct responses					
Emotional faces (/20)	15.00	2.57	15.13	2.18	15.06
Non-emotional faces (/20)	15.98	2.51	16.68	1.86	16.33
Average	15.49		15.91		
Reaction times					
Emotional faces (/10,000)	3,163.28	838.80	3,059.77	756.71	3,111.53
Non-emotional faces (10,000)	2,926.17	864.03	2,957.65	841.33	2,941.91
Average	3,044.72		3,008.71		

disgust-anger trial in which the PD group scored less than the HC (HC = 69.81%, PD = 47.17%, $\chi^2 = 5.59$, $p < .05$). In addition, we performed a correlation analysis (by Pearson's *r* statistic) to assess the possible influence of PD group depressive symptoms, and no significant correlation between EFE or gender discrimination and GDS-R scores was obtained, $r(53) = 0.05$, $p = .73$; $r(53) = 0.03$, $p = .84$, respectively.

We also analysed possible differences between groups in their reaction times between the two tasks (see Table 2). One mixed ANOVA 2 (group: PD vs. HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender) was carried out. Analyses revealed no statistically significant Group \times Stimuli interaction, $F(1, 104) = 0.93$, $p = .34$, $\eta^2 = .009$, or main effects of group, $F(1, 104) = 0.06$, $p = .80$, $\eta^2 = .001$. The main effect of stimuli was significant showing that all participants discriminated gender faster than EFEs, $F(1, 104) = 5.87$, $p < .05$, $\eta^2 = .05$.

Finally, to assess whether PD stage may influence discrimination abilities in the PD group, we divided patients into two groups according to the Hoehn and Yahr severity scale. We distinguished between initial (31 participants in stages I or II) or advanced stages (22 participants in stages III and IV). Two mixed ANOVAs 3 (group: initial PD, advanced PD, and HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender) were carried out, one with correct responses and the other with reaction times as dependent variables. There was no significant group effect and no significant Group \times Stimuli interaction, either with respect to the number of correct responses, $F(2, 103) = 0.89$, $p = .41$, $\eta^2 = .02$; $F(2, 103) = 1.09$, $p = .34$, $\eta^2 = .02$, respectively, or with respect to reaction times, $F(2, 103) = 0.15$, $p = .86$, $\eta^2 = .003$; $F(2, 103) = 0.60$, $p = .55$, $\eta^2 = .01$, respectively. As in the previous analyses, we observed a significant effect of stimuli showing that all groups discriminated gender better and faster than EFEs, $F(1, 103) = 14.99$, $p < .001$, $\eta^2 = .12$; $F(1, 103) = 6.99$, $p = .01$, $\eta^2 = .06$, respectively.

Given that the Hoehn and Yahr scale only assesses disease severity as a consequence of motor impairment, we decided to complementarily explore the influence of disease severity by considering a more global indicator of patients' disability, such as the CISI-PD scale (Martinez-Martin *et al.*, 2006). This scale not only assesses motor decline but also records information about cognitive impairment and disability. We then divided patients into two groups by distinguishing scores above percentile 50 (27 patients with a high level of disability) or below (26 patients with a low level of disability) in this scale. Two mixed ANOVAs 3 (group: low CISI-PD score, high CISI-PD score, and HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender) were carried out, one with correct responses, and the other with reaction times as

dependent variables. There was no significant group effect and no significant group \times stimuli interaction, either with respect to correct responses, $F(2, 103) = 0.58$, $p = .56$, $\eta^2 = .01$; $F(2, 103) = 0.68$, $p = .51$, $\eta^2 = .01$, respectively, or reaction times, $F(2, 103) = 1.34$, $p = .26$, $\eta^2 = .003$; $F(2, 103) = 0.62$, $p = .54$, $\eta^2 = .01$, respectively.

Discussion

The objective of this experiment was to observe EFEs and gender discrimination abilities in PD patients, compared with healthy individuals. We do not find any significant differences between the groups. In addition, both PD patients and HC group have more correct responses and shorter reaction times when discriminating gender than when discriminating EFEs. It may be argued that the gender/age tasks we employed were not identical to the EFE tasks. In this respect, and regarding the discrimination experiment, we would like to point out that this potential shortcoming does not seem to influence our results in a relevant way, as both groups responded similarly in both tasks. We also carried out several statistical analyses to compare the probability of releasing a correct response in different and similar discrimination trials in both tasks, with no differences found in any case. Therefore, our results suggest that patients do not manifest alterations in the discrimination of EFE or gender.

Our results are similar to those observed by Pell and Leonard (2005), who did not find impaired discrimination abilities for EFE or non-emotional vocal gestures in PD individuals. To their results, we can add that the discrimination of non-emotional faces is also preserved when judgements imply the perception of configural features (such as gender) and not only on isolated facial changes. The similar discrimination ability of both groups is also accompanied by similar performance in general perceptive tasks (shown by their performance in the Benton's JLO Test). Moreover, in PD patients, we find no differences in their performance as a result of their stage severity, either measured by Hoehn and Yahr Scale or CISI-PD. Hence, discrimination abilities seem not to be affected by their global motor and/or cognitive stage of decline.

Previously, Jacobs, Shuren, Bowers, and Heilman (1995) and Breitenstein *et al.* (1998) had discovered partial decline in EFE discrimination in patients with PD with respect to healthy individuals. Nevertheless, these studies do not give detailed information about global visuoperceptive or visuospatial abilities of their PD groups. These basic abilities are quite often impaired in patients and may influence discrimination abilities (Crucian & Okun, 2003). This potentially explains the differences between our results and theirs.

EXPERIMENT II: CATEGORIZATION OF EMOTIONAL AND NON-EMOTIONAL FACES

Method

Participants

Participants of Experiment I were called for a second session of this experiment. Therefore, participants were the same, except for 6 patients in the PD group who did not complete the experiment due to medication wearing off (1) and dropout (5); therefore, this group was composed of 47 participants (30 female). As in Experiment I, the two groups were matched for sex, educational level, general cognitive abilities, and visuoperceptive functioning, and again showed a significant difference with regard to GDS-R.

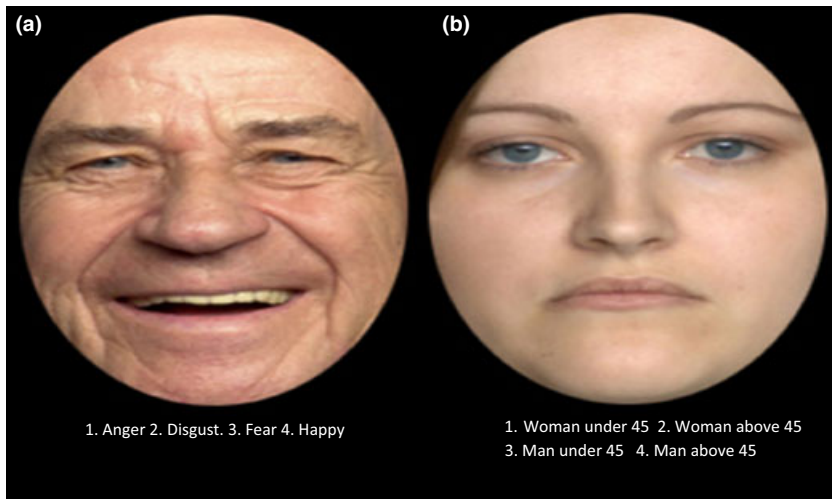


Figure 2. Examples of stimuli used in the identification task. (a) Facial expression identification task. (b) Gender and age identification task.

Stimuli and procedure

Stimuli consisted of a total of 40 photographs of faces from the FACES Database (Ebner *et al.*, 2010) with similar characteristics to those of the previous experiment, but from different models. Each stimulus was composed of a face in the centre of the screen and four category labels at the bottom of the screen. Faces were divided into two sets. In the first set (EFE set), 20 different models displaying an EFE (happiness, sadness, anger, fear, and disgust) were presented; therefore, each EFE was shown four times. Category labels were balanced to appear in a similar number of trials and in each of the positions ($4 \text{ option labels} \times 20 \text{ trials} = 80 \text{ option labels}$; each of the five EFE appeared sixteen times, four in each position; see Figure 2a). In this task, participants had to choose which of the four of the emotional category labels corresponded to the EFE presented. In the second set (gender and age set), 20 different models displaying a neutral face were shown, balanced for gender and age. Therefore, there were 10 male and 10 female faces, and also 10 models under and 10 above 45 years. Participants had to judge the age and the gender of the model according to four categories (female under 45, female over 45, male under 45, male over 45; see Figure 2b).

Instructions and protocol previous to the experiment were similar to Experiment I. Experimental procedure was completed in the fixed order of EFE and gender and age sets. The presentation order of trials in each set was randomized among participants.

Results

We analysed the number of correct responses obtained for EFE and gender/age categorization in the two groups studied (see Table 3) by performing one mixed ANOVA $2 \text{ (group: PD patients' vs. HC)} \times 2 \text{ (stimuli: EFE vs. gender)}$.

There was a significant Group \times Stimuli interaction effect, $F(1, 98) = 4.96, p < .05, \eta^2 = .05$. Analysis for simple effects revealed that, in the gender and age identification task, PD Patients' ratings were very similar to those obtained by the HC group,

Table 3. Mean (*M*) scores and standard deviations (*SDs*) for correct responses and reaction times in emotional facial expression and gender and age identification tasks by Parkinson's disease and healthy controls groups

Stimuli	Parkinson <i>N</i> = 47		Control <i>N</i> = 53		Average
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Correct response					
Emotional (/20)	14.55	2.69	15.72	2.31	15.17
Non-emotional (/20)	16.62	1.95	16.64	1.73	16.63
Average	15.58		16.18		
Reaction times					
Emotional (/10,000)	4,347.57	999.30	4,497.93	746.39	4,427.26
Non-emotional (/10,000)	3,598.73	967.42	3,488.25	904.25	3,540.18
Average	3,973.15		3,993.09		

$F(1, 98) = 0.04, p = .95, \eta^2 = .00$. By contrast, in the EFE task, the PD group scored significantly lower than HC, $F(1, 98) = 5.42, p < .05, \eta^2 = .05$.

Then, we performed additional statistical analyses assessing the possible distinctive effect of any of the EFEs we studied (see Table 4), by means of a mixed ANOVA 2 (group: PD vs. HC) \times 5 (emotion: happy, sad, anger, disgust, and fear). We did not find differences among any of the emotions, as indicated by the group \times emotion interaction result, $F(1, 98) = 0.25, p = .91, \eta^2 = .003$. To explore in more depth possible differences among EFEs in the PD group, we also compared the probability of the correct responses given to each of the 20 trials shown by means of a chi-square test. This analysis revealed no differences among trials, with the only exception of one of the four trials involving fear identification (HC = 75.45%, PD = 55.32%, $\chi^2 = 4.51, p < .05$).

As in the previous experiment, we also analysed possible differences between groups in their reaction times and the influence of depressive symptoms on PD group performance. With respect to the former (see Table 3), a mixed ANOVA 2 (group: PD vs. HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender) was carried out. Analysis revealed neither a main effect of group, $F(1, 98) = 0.02, p = .89, \eta^2 = .00$, nor a significant Group \times Stimuli interaction, $F(1, 98) = 1.94, p = .17, \eta^2 = .02$. With regard to the possible influence of the depressive symptoms, we did not find a significant correlation (by Pearson's *r* statistic) between EFE identification and GDS-R scores: $r(47) = -0.18, p = .22$ or between gender and age identification and GDS-R: $r(47) = -0.002, p = .99$.

Table 4. Means (*Ms*) and standard deviations (*SDs*) for correct responses in each emotion in emotional facial expression identification task in patients with Parkinson's disease and healthy controls

Emotion	Parkinson <i>N</i> = 47		Control <i>N</i> = 53		Average
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Correct responses					
Happiness (/4)	3.66	0.62	3.45	0.62	3.56
Anger (/4)	2.28	0.91	1.98	1.05	2.14
Fear (/4)	3.06	1.06	2.70	1.07	2.91
Disgust (/4)	3.34	0.92	3.23	0.89	3.29
Sadness (/4)	3.38	0.81	3.15	0.86	3.27

Table 5. Means (Ms) and standard deviations (SDs) for correct responses and reaction times in emotional facial expression (EFE) and Gender \times Age identification tasks as a function of disease severity measured with Hoehn and Yahr (HY) and Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD) scales

Scale	Group	Correct responses						Reaction times					
		EFE		Gender \times Age		EFE		Gender \times Age		EFE		Gender \times Age	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
HY	Initial	14.18	2.46	16.48	2.24	4,319.35	110.76	3,797.95	891.84	4,427.26	852.44	3,329.79	1,022.22
	Advanced HC	15.05	2.96	16.80	1.51	4,497.93	746.39	3,488.25	904.25	4,217.58	1,215.84	3,387.54	980.36
CISI-PD	Low High HC	14.87	2.89	16.33	2.22	4,441.67	716.41	3,738.68	925.84	4,497.93	746.39	3,488.25	904.25

Note. HC = healthy controls.

Finally, to assess whether motor symptom severity of the PD group influences their categorization abilities, we again divided patients into two groups, according to the Hoehn and Yahr severity scale, distinguishing between initial (27 participants in stages I or II) or advanced stages (20 participants in stages III and IV). Two mixed ANOVAs 3 (group: initial PD, advanced PD, and HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender and age) were carried out, with correct responses and reaction times as dependent variables (see Table 5). These analyses, although did not show any significant differences due to interaction or main effects, were next to significant for interaction, either for correct responses – Group \times Stimuli: $F(2, 97) = 2.73, p = .07, \eta^2 = .05$; group: $F(2, 97) = 2.02, p = .14, \eta^2 = .04$, or for reaction times – Group \times Stimuli: $F(2, 97) = 2.93, p = .06, \eta^2 = .06$; group: $F(2, 97) = 0.39, p = .68, \eta^2 = .008$. Given the results found, and similar to Experiment I, we decided to further explore the influence of disease severity by considering the global disability scale CISI-PD. Hence, we divided patients by distinguishing scores above (24 patients with high disability) or below percentile 50 (23 patients with low disability) in this scale. Two mixed ANOVAs 3 (group: low CISI-PD score, high CISI-PD score, and HC) \times 2 (stimuli: EFE vs. gender), either with correct responses or reaction times as dependent variables, were carried out (see Table 5). Regarding correct responses, we found a statistically significant Group \times Stimuli interaction, $F(2, 97) = 3.72, p < .05, \eta^2 = .07$. Analysis for simple effects revealed that the three groups performed similarly in the gender and age identification task, but differed in the EFE identification task. Tukey's HSD Post-hoc tests revealed that high CISI-PD group ($M = 14.28, SD = 2.43$) was significant lower ($p < .05$) than the HC group ($M = 15.72, SD = 2.31$). No significant differences were found between low PD patients ($M = 14.87, SD = 2.83$) and HC, or between low and high PD patients. Regarding the reaction times, there was neither significant Group \times Stimuli interaction: $F(2, 97) = 0.89, p = .41, \eta^2 = .02$, nor main effect of group: $F(2, 97) = 0.84, p = .43, \eta^2 = .02$.

Discussion

In this study, we analyse the ability of patients with PD and HC to identify EFEs compared with their ability to identify gender and age in the face. The results show that patients with PD only perform worse than HC in the EFE identification task, this is, when EFE categorization is required.

The poorer performance of individuals with PD does not seem to be related to a slowing in the speed of response, as their reaction times were similar to those of the HC group. These findings are in agreement with those of Clark *et al.* (2008), who found a specific impairment in the categorization of EFEs and a preserved ability to identify non-emotional stimuli. Also, these results are compatible with those of Cohen *et al.* (2010), who found no differences in reaction times in the recognition of EFE in PD patients and in comparison with other stimuli. Conversely, they do not agree with Pell and Leonard (2005), who did not find differences in the identification of EFEs in patients with PD in comparison with healthy individuals. However, trying to explain this discrepancy between our results and theirs, our findings relating to the influence of the severity stage of PD group must also be taken into account.

In this respect, when we consider a global severity index (as CISI-PD), we observe differences in EFE identification between the higher level of disability PD subgroup and HC. However, no differences are found between these and the subgroup with a lower level of disability, or between the latter and the HC group. We may deduce from these

results that EFE categorization problems of the PD group seem to be more explicit as the course of the disease progresses. Thus, differences between the results of Pell and Leonard (2005) and our results may be explained by the fact that they only compared PD patients in a relatively early stage of the disease (stage II, in Hoehn and Yahr scale) and healthy individuals. Complementary to this, we have contrasted PD and HC groups in their EFE categorization abilities in a different task (identification of age and gender) from that used by Pell and Leonard (speech expressions). In our case, both tasks presumably involve the configural perception of faces, which enables us to determine the influence of this ability on emotional recognition in PD.

In addition, our results do not appear to be influenced by the differences in depressive symptomatology, as can be observed by the low correlation between the recognition of EFEs and the GDS-R score in individuals with PD. Regarding this lack of a relationship, it should be noted that, although patients scored higher than healthy individuals on that scale, their mean values were below the clinical cut-off for suspected depressive mood. Moreover, despite other studies having reported the presence of a correlation (Assogna *et al.*, 2010; Dujardin *et al.*, 2004; Kan *et al.*, 2002), it has also been found that alterations in recognition are maintained after controlling for the effect of depression (Clark *et al.*, 2008).

We have also considered other possible influences on PD patients' recognition abilities, such as specific impairments in any of the emotions studied. This analysis revealed no specific differences among emotions in performance of PD patients with respect to HC. The only exception we find refers to one of the four trials to identify fear expressions, which does not give support for relevant differences among emotion identification. Although this result is similar to those reported in a number of studies (Beatty *et al.*, 1989; Dujardin *et al.*, 2004; Herrera *et al.*, 2011; Yip *et al.*, 2003), it is different from others that found a greater impairment in the recognition of some negative emotions (i.e., disgust, fear, and anger; Assogna *et al.*, 2010; Kan *et al.*, 2002; Lachenal-Chevallet *et al.*, 2006; Suzuki *et al.*, 2006). At this point, we should mention that as the main objective of our study was to compare configural recognition abilities with emotional and non-emotional faces, only a relatively reduced number of trials were carried out for each EFE. Therefore, this point could be better addressed in future studies, maybe by including a greater number of trials with each EFE.

Moreover, even considering that both tasks require choosing among four category labels, it might be argued that they do not convey a similar degree of difficulty. While options were similar in all the gender/age trials, in the EFE task, the five emotions were balanced to conform to the four options shown in each trial. This could originate differential difficulty and success probabilities in one task or another. To refute this possibility, we have compared correct responses of both groups to the first trial in each of the tasks, and we do not find differences either in PD or HC groups. Overall, we consider that there are no clear reasons to think that these incidental differences between the tasks could distinctly influence the PD group compared with HC. As in the previous discrimination study, a more parsimonious interpretation of results would lead us to conclude that gender/age identification was easier than that of EFE for both groups.

GENERAL DISCUSSION

The aim of the present study is to contribute to precise EFE recognition abilities in PD, in comparison with HC, in two directions. First, we observe whether EFE recognition

abilities are preserved in two different perceptive stages (discrimination and categorization), by means of discrimination and identification tasks. Second, we assess the ability to perceive configural emotional and non-emotional features of faces, by contrasting EFE and gender/age recognition. In relation to our first objective (performance in discrimination and categorization), we may deduce that the discrimination ability of PD patients is similar to that of healthy individuals. However, the PD group responds worse than HC when categorizing EFEs, but not when gender and age judgements are required. Thus, and also in relation to our second objective (about the performance on gender/age and EFE), we may deduce that, while gender/age recognition is preserved in PD patients in relation to healthy individuals, EFE recognition is partially affected, at least when categorization is required. Taking these two results into account, it seems that, in PD patients' facial recognition abilities, there is a relationship between the emotional content of the stimuli and the kind of perceptual task. In other words, EFE recognition is preserved when early discrimination processes are involved, but seems to be altered when a later categorization process is required. Also, our results show that this difference is evident in patients with high motor and cognitive disability than in the lesser affected ones, and compared with healthy individuals.

Then, it must be discussed why PD patients, at least with a high level of disability, show specific deficits in EFE categorization. Hence, one possible influence to take into account is related to the cognitive load of the task and the stimuli used in our study. In this sense, Cohen *et al.* (2010), comparing objects and facial expressions with n-back tasks, suggest that PD patients appear to be sensitive to the cognitive load, by increasing their reaction times in the 3-back recognition compared with the 1-back task. Therefore, it is possible that recognition deficits only appear when tasks and stimuli convey a relative difficulty or complexity implying higher cognitive load; which could be the case of our EFE categorization task compared with the other tasks.

Thus, the possible weight of cognitive load may be considered in two related dimensions; on the one hand, by comparing perceptive discrimination and identification tasks; and, on the other, from the comparison between EFE and gender/age stimuli. In relation to the cognitive load of the identification task, it could be argued that the categorization process required entails memory and attentional processes not involved in discrimination, where decisions about similarity or differences may be deduced from the present stimuli. Nevertheless, if the cognitive load of the task is decisive for individuals with PD, they may be expected to perform lower than HC in both identification tasks (gender/age and EFE); and, as shown previously, we find that only the EFE categorization was significantly worse in the PD group than in HC. Furthermore, Pell and Leonard (2005), using a more demanding identification task than the one employed here (individuals had to identify EFE among six emotional categories), did not find differences between their PD group and the control group.

With respect to the presumed higher cognitive load of stimuli we use (EFE with respect to gender and age), we find that both groups scored higher when they had to discriminate or identify gender and/or age than EFE. However, we noticed that this difference was similar in both PD and HC groups. Moreover, taking into account reaction times as a measure of different cognitive loads of stimuli (as considered by Cohen *et al.*, 2010), our results do not indicate any significant difference between PD and HC groups, either in the EFE or gender/age, and in both discrimination and identification tasks.

Considering that cognitive load or difficulty of the task and/or stimuli, at least, does not fully account for all our PD patients' results, we should then focus on some other

differential influence in the EFE identification task. In this sense, although gender/age and EFE categorization lead to the configural perception of spatial relations among facial features, they probably do not involve a similar appreciation of these relationships in the vertical and horizontal axes of the face. Thus, with respect to facial identity related features (such as those that may define age or gender), it has been pointed out that their recognition is largely conveyed via mechanisms tuned to a horizontal visual structure (Dakin & Watt, 2009). This horizontal analysis seems to decline in the elderly compared to young people (Obermeyer, Kolling, Schaich, & Knopt, 2012); therefore, it is possible that this decline is similar both in the PD and HC groups. However, in the case of EFE, it has been suggested that this processing exploits other (vertical) information (Goffaux & Dakin, 2010). In the case of PD, Narme *et al.* (2011) observed that PD patients showed specific EFE recognition impairments, when vertical, but not horizontal, information of the faces was manipulated. In addition, Clark *et al.* (2010) have found differences in the visual scanning patterns of EFEs between PD and healthy individuals, which were related to their difficulties in recognition.

Taking this into account, it is possible that, in agreement with the results obtained by Narme *et al.* (2011), our PD group's decline in EFE categorization, with respect to HC and to gender and age judgements, is related to a poorer appreciation of the vertical information of faces. Then, we may deduce that the emotional label that must be associated with EFE in the identification task suppose a particular requirement respect to gender and age recognition. In concrete, to correctly identify this category label a specific configural scanning of facial expressive features, based on the vertical axis, is required. Why this difference is not found in discriminating facial expressions may be attributed to the fact that, in this kind of task, although the perception of spatial relations in faces contributes to judgements, it may be also guided by the perception of particular differential facial features (Rotshtein, Geng, Driver, & Dolan, 2007).

From a neurobiological point of view, the fact that the recognition problems in PD we find are restricted to the categorization of EFEs may be related to the pattern of brain damage that has been described in this disease. From one standpoint, similar discrimination abilities in PD patients and healthy individuals are in accordance with the sparing functionality of sensorial areas and circuits (occipitotemporal), which are presumably linked to the initial visuoperceptive processes mainly involved in the discrimination (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004; Firbank, Colloby, Burn, McKeith, & O'Brien, 2003). From another standpoint, patients' impairments in categorization of EFEs may be associated with the characteristic depletion in dopaminergic and non-dopaminergic circuits in frontostriatal and mesolimbic brain areas. Decline in these circuits has been found to contribute both to categorization and emotional recognition abilities.

Thus, on the one hand, the frontostriatal dopamine circuit connecting the striatum and frontal lobes has been suggested to be important in categorization abilities (Ashby & Maddox, 2005; Ashby, Noble, Filoteo, Waldron, & Ell, 2003; Seger & Miller, 2010). On the other hand, it is known that mesolimbic dopaminergic and non-dopaminergic circuits, connecting the striatum, amygdala, hippocampus, limbic and paralimbic cortex, are relevant in emotional recognition (Adolphs, 2002; Murphy, Nimmo-Smith, & Lawrence, 2003; Péron, Dondaine, Le Jeune, Grandjean, & Vérin, 2012). In the initial stages of PD, the dopamine mesolimbic circuit seems to be less damaged than that produced by the frontostriatal one (Owen, 2004). The fact that, in our study, all patients are tested after medication (on-state) and that difficulties are evident in the subgroup of patients with a higher level of disability suggest that EFE recognition

problems may be more closely associated with the, initially less deteriorated, mesocortical and mesolimbic circuits and areas. This is in accordance with recent reviews on emotional recognition in PD, which point to damage in such mesolimbic brain pathways and areas, as a probable substrate for the impairments found (Gray & Tickle-Degnen, 2010; Péron *et al.*, 2012). In any case, we must emphasize that our main objective was to verify recognition skills through behavioural measures, which limits our approach to studying neural correlates of these abilities. To this end, more specifically oriented studies could be designed to compare patients' recognition abilities in on and off stages, and also with other neurophysiological and/or functional neuroimaging techniques.

At this point, we must summarize what our results add to our knowledge on EFE recognition abilities in PD and, especially, in trying to explain some of the previous discrepant results found in this issue. To recap: we contrast different perceptive processes with very similar facial stimuli and comparable perceptive (configural) requirements. Our results suggest that difficulties in EFE recognition become visible when later perceptive processes are involved (such as categorization compared with discrimination). In addition, the fairly large number of PD individuals we observe lets us assess the possible influence of the severity of their symptoms. Thus, we find that difficulties are specially marked in patients with high motor and cognitive disability. These problems are probably derived from specific configural perception difficulties involved in EFE, but not gender and age recognition. Thus, taking all these results into account, we should stress that discrepancies among previous studies on PD patients' recognition abilities may possibly derive from the fact that EFE recognition problems are not generalized, but quite subtle. In any case, we should also indicate that, although restrained and precise, they have been found in this and also in several previous studies.

Nonetheless, our study could present possible limitations in relation to some design characteristics and, in particular, to stimuli. In our study, we do not find differences in the recognition abilities of PD patients among emotions, as other previous studies established (see Gray & Tickle-Degnen, 2010; Péron *et al.*, 2012). In our case, this may be due to the fact that our design includes a relatively reduced number of trials for each EFE, and the exceptions we find in two isolated trials involving fear (one in the discrimination and the other in the identification experiment) may point in this direction. As mentioned previously, our study was mainly designed to investigate the global influence of the perceptive processes involved in EFE recognition. However, the difference among emotion recognition abilities in PD is a very interesting and complementary aspect to be addressed in future studies.

Finally, we are aware that the use of static bidimensional stimuli may also limit the possibility of generalizing the consequences of the possible impairments in EFE recognition found in these studies to daily life contexts. EFEs are characterized by dynamic, transient, and fast-changing cues to give them a real meaning. Therefore, dynamic and context-laden EFE studies could be useful to confirm or refute the results obtained with static stimuli. Nevertheless, we think that the recognition problems encountered in our study and other similar studies may be useful; at least, to guide and adjust the design of other more ecologically oriented studies. EFEs are very frequent and relevant in social interaction and may influence many everyday activities in PD individuals. Therefore, further advances to have a deeper knowledge of their real recognition abilities in relation to emotional and non-emotional situations could, hopefully, contribute to improving their quality of life.

Acknowledgements

We thank the Asociación Parkinson Madrid (Madrid, Spain), the Asociación Parkinson Alcorcón y Otros Municipios (APARKAM, Alcorcón, Madrid, Spain), the Asociación Parkinson San Sebastián de los Reyes (ALCOSSE, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain), and the Centro de Mayores El Soto (Móstoles, Madrid, Spain). This study has been funded by the Ministry of Science and Innovation (PSI2009-09067).

References

- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review*, *1*, 21–62. doi:10.1177/1534582302001001003
- Adolphs, R., Schul, R., & Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *12*, 253–258. doi:10.1037/0894-4105.12.2.253
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Alonso-Recio, L., Martín, P., Carvajal, F., Ruiz, M., & Serrano, M. (2013). A holistic analysis of relationship between executive function and memory in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*, 147–159. doi:10.1080/13803395.2012.758240
- Alonso-Recio, L., Serrano-Rodríguez, J. M., Carvajal-Molina, F., Loeches-Alonso, A., & Martín-Plasencia, P. (2012). Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica [Recognition of facial expression of emotions in Parkinson's disease: A theoretical review]. *Revista de Neurología*, *54*, 479–489.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, *29*, 219–227. doi:10.1007/s10072-008-0971-9
- Ashby, F. G., & Maddox, W. T. (2005). Human category learning. *Annual Reviews of Psychology*, *56*, 149–178. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070217
- Ashby, F. G., Noble, S., Filoteo, J. V., Waldron, E. M., & Ell, S. W. (2003). Category learning deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *17*, 115–124. doi:10.1037//0894-4105.17.1.115
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Cravello, L., Peppe, A., Pierantozzi, M., Stefani, A., ... Spalletta, G. (2010). Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, *16*, 867–876. doi:10.1017/s1355317710000755
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*, 2483–2495. doi:10.1002/mds.23919
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S., Staton, R. S., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Affective judgements by patients with Parkinson's disease and chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *27*, 361–364.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1978). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Benton, A. L., Varney, N., & Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology*, *35*, 364–367. doi:10.1001/archneur.1978.00500300038006
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *9*, 141–151.
- Breitenstein, C., Daum, I., & Ackermann, H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: Contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioral Neurology*, *11*, 29–42.
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, *77*, 305–327. doi:10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x

- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, *127*, 791–800. doi:10.1093/brain/awh088
- Clark, U. S., Neargarder, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *46*, 2300–2309. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.014
- Clark, U. S., Neargarder, S., & Cronin-Golomb, A. (2010). Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *48*, 1901–1913. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.006
- Cohen, H., Gagne, M. H., Hess, U., & Pourcher, E. (2010). Emotion and object processing in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *72*, 457–463. doi:10.1016/j.bandc.2010.01.001
- Crucian, G. P., & Okun, M. S. (2003). Visual-spatial ability in Parkinson's disease. *Frontiers in Bioscience*, *8*, s992–s997.
- Dakin, S. C., & Watt, R. J. (2009). Biological 'bar codes' in human faces. *Journal of Vision*, *9*, 1–10. doi:10.1167/9.4.2
- Dara, C., Monetta, L., & Pell, M. D. (2008). Vocal emotion processing in Parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Research*, *1188*, 100–111. doi:10.1016/j.brainres.2007.10.034
- Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J. I., Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, *33*, 343–356. doi:10.1006/brcg.1997.0877
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noel, Y., Hess, U., & Destée, A. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *42*, 239–250. doi:10.1016/S0028-3932(03)00154-4
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Linderberger, U. (2010). FACES—A database of facial expressions in young, middle, and older women and men: Development and validation. *Behavior Research Methods*, *42*, 351–362. doi:10.3758/BRM.42.1.351
- Firbank, M. J., Colloby, S. J., Burn, D. J., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2003). Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage*, *20*, 1309–1319. doi:10.1016/S1053-8119(03)00364-1
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., ... Politi, P. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, *34*, 418–432.
- Goffaux, V., & Dakin, S. (2010). Horizontal information drives the behavioural signatures of face processing. *Frontiers in Psychology*, *1*, 143. doi:10.3389/fpsyg.2010.00143
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *24*, 176–191. doi:10.1037/a0018104
- Heimer, L., & Van Hoesen, G. W. (2006). The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*, 126–147. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.06.006
- Herrera, E., Cuetos, F., & Rodriguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*, 237–240. doi:10.1016/j.jns.2011.06.034
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*, 427–442. doi:10.1212/WNL.17050427
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. 1992. *Neurology*, *57*(10 Suppl. 3), S34–S38. doi:10.1212/WNL.42.6.1142

- Humphreys, G. W., & Bruce, V. (1989). *Visual cognition: Computational, experimental and neuropsychological perspectives*. Hove, UK: Erlbaum.
- Izal, M., Montorio, I., Nuevo, R., Perez-Rojo, G., & Cabrera, I. (2010). Optimising the diagnostic performance of the Geriatric Depression Scale. *Psychiatry Research, 178*, 142–146. doi:10.1016/j.psychres.2009.02.018
- Jacobs, D. H., Shuren, J., Bowers, D., & Heilman, K. M. (1995). Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology, 45*, 1696–1702. doi:10.1212/WNL.45.9.1696
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 79*, 368–376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
- Johnson, S. A., Stout, J. C., Solomon, A. C., Langbehn, D. R., Aylward, E. H., Cruce, C. B., ... Paulsen, J. S. (2007). Beyond disgust: Impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain, 130*(Pt 7), 1732–1744. doi:10.1093/brain/awm107
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex, 38*, 623–630. doi:10.1016/S0010-9452(08)70026-1
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology, 9*, 1200–1213. doi:10.1016/S1474-4422(10)70212-X
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2006). Emotional facial expression recognition impairment in Parkinson disease. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement, 4*, 61–67. doi:10.1684/pnv.2006.0008
- Lewis, S. J., & Barker, R. A. (2009). Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *Journal of Clinical Neuroscience, 16*, 620–625. doi:10.1016/j.jocn.2008.08.020
- Martinez-Martin, P., Forjaz, M. J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Movement Disorders, 21*, 208–214. doi:10.1002/mds.20697
- Martinez-Martin, P., & Frades Payo, B. (1998). Quality of life in Parkinson's disease: Validation study of the PDQ-39 Spanish version. The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. *Journal of Neurology, 245*(Suppl. 1), S34–S38. doi:10.1023/A:1008979705027
- Meyer, P. M., Strecker, K., Kendziorra, K., Becker, G., Hesse, S., Woelpl, D., ... Schwarz, J. (2009). Reduced alpha4beta2* nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry, 66*, 866–877. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.106
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 3*, 207–233. doi:10.3758/CABN.3.3.207
- Narme, P., Bonnet, A. M., & Chaby, L. (2011). Understanding facial emotion perception in Parkinson's disease: The role of configural processing. *Neuropsychologia, 49*, 3295–3302. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.002
- Nurmi, E., Ruottinen, H. M., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Sonninen, P., & Rinne, J. O. (2001). Rate of progression in Parkinson's disease: A 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Movement Disorders, 16*, 608–615. doi:10.1002/mds.1139
- Obermeyer, S., Kolling, T., Schaich, A., & Knopt, M. (2012). Differences between old and young adults' ability to recognize human faces underlie processing of horizontal information. *Frontiers of Aging Neuroscience, 4*, 1–9. doi:10.3389/fnagi.2012.00003
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist, 9*, 1–13. doi:10.1177/1073858404266776
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research, 23*, 327–340. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.11.004

- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, *27*, 186–199. doi:10.1002/mds.24025
- Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive trail-making test. Examiner's manual*. Austin, TX: PRO-ED.
- Rotshtein, P., Geng, J. J., Driver, J., & Dolan, R. J. (2007). Role of features and second-order spatial relations in face discrimination, face recognition, and individual face skills: Behavioral and functional magnetic resonance imaging data. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 1435–1452. doi:10.1162/jocn.2007.19.9.1435
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-prime user's guide*. Pittsburg, CA: Psychology Software Tools Inc.
- Schröder, C., Mobes, J., Schutze, M., Szymanowski, F., Nager, W., Bangert, M., ... Dengler, R. (2006). Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*, 1774–1778. doi:10.1002/mds.21038
- Schwab, R. S., & England, A. C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In F. J. Gillingham & I. M. L. Donaldson (Eds.), *Third symposium on Parkinson's disease* (pp. 152–157). Edinburgh, UK: E. & S. Livingstone.
- Seger, C. A., & Miller, E. K. (2010). Category learning in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 203–219. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135546
- Simons, G., Ellgring, H., & Pasqualini, M. C. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition and Emotion*, *17*, 759–778. doi:10.1080/02699930244000138
- Sprengelmeyer, R., Schroeder, U., Young, A. W., & Epplen, J. T. (2006). Disgust in pre-clinical huntington's disease: A longitudinal study. *Neuropsychologia*, *44*, 518–533. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.003
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, *129*, 707–717. doi:10.1093/brain/awl011
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *45*, 174–194. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003
- Wang, K., Hoosain, R., Yang, R. M., Meng, Y., & Wang, C. Q. (2003). Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 527–537. doi:10.1016/S0028-3932(02)00171-9
- Weschler, D. (2001). *Escala de inteligencia para adultos de Weschler (WAIS-III) [Weschler intelligence scale for adults (WAIS-III)]*. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Yip, J. T., Lee, T. M., Ho, S. L., Tsang, K. L., & Li, L. S. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*, 1115–1122. doi:10.1002/mds.10497

Received 28 November 2012; revised version received 17 July 2013

Anexo IV:

Estudio 4

Working memory and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease

Laura Alonso-Recio¹; Pilar Martín-Plasencia²; Ángela Loeches-Alonso² and Juan M. Serrano²

Authors affiliation:

¹ Departamento de Psicología, Universidad a Distancia de Madrid

² Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid

Corresponding author: Laura Alonso Recio, Departamento de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, Camino de la Fonda, 20. 28400 Collado Villalba, Madrid (Spain). Telephone: +0034 918561699 (Ext: 3622). E-mail:laura.alonso@udima.es

ABSTRACT

Facial expression recognition impairment has been reported in Parkinson's disease. However, while some authors have referred to specific emotional disabilities, others consider that they are secondary to executive deficits frequently described in the disease, such as those in working memory. The present study aims to analyze the relationship between working memory and facial expression recognition abilities in Parkinson's disease. For this purpose, we observed 50 patients and 49 healthy controls by means of an n-back procedure with four tasks: emotional facial expressions, gender, spatial locations, and non-sense syllables. Other executive and visuospatial neuropsychological tests were also administered. Results showed that patients performed worse than healthy individuals in the emotional facial expression and in the spatial location tasks. Moreover, while spatial location task performance was related to executive ability, emotional expression decline was not linked to it. We also found that Parkinson's disease difficulties with facial expressions were evident in the individuals with high levels of disability. In short, working memory seems to be partially altered in Parkinson's disease, particularly, in tasks that involve the appreciation of spatial relationships in stimuli. However, an additional, non-executive, emotional recognition difficulty seems to be present and related to the progress of the disease.

Keywords: emotion, executive function, visuospatial abilities, emotional impairment, face recognition, neurodegenerative disorders

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is associated with cognitive and emotional impairments which, although not as distinctive as the motor symptoms, have been commonly observed even

from early stages of the disease (Aarsland, Bronnick, & Fladby, 2011). Among cognitive impairments, executive dysfunction and, in particular, working memory (WM) disabilities have been frequently observed (Alonso-Recio,

Serrano-Rodriguez, Carvajal-Molina, Loeches-Alonso, & Martin-Plasencia, 2012; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010; Siegart, Weatherall, Taylor, & Abernethy, 2008). WM refers to a basic ability for managing, maintaining and operating with present and stored information in order to organize and guide behavior, and, as such, seems to be necessary in many everyday activities and in social interaction (Wager & Smith, 2003). The attempts to explain WM organization and structure have generated several psychological models, the one developed by Baddeley and Hitch (1974) being one of the most influential. Despite the changes that have taken place since then, some of its main characteristics are still dominant. One of them is related to the distinction between spatial and non-spatial (verbal and visual object) components in WM (Stuss and Knight, 2002; Rottschy, Langner, et al., 2012).

In PD, WM impairments seem to be especially evident with visuospatial tasks (Costa et al., 2003; Lee et al., 2010; Possin, Filoteo, Song, & Salmon, 2008; Stoffers, Berendse, Deijen, & Wolters, 2003); which is convergent with the suggestion of there being spatial and non-spatial components in WM, involving differentiated brain areas (Courtney, 2004; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005). These deficits have been attributed to the characteristic loss of dopaminergic neurons in frontostriate circuits, connecting basal ganglia and prefrontal cortex (Cools, Miyakawa, Sheridan, & D'Esposito, 2010). Moreover, they could imply a distinctive impairment in connections between prefrontal and spatial processing areas (the dorsal stream) corresponding to identity processing brain areas (the ventral stream) (Rottschy, Caspers, et al., 2012). However, independence of WM

components and their cerebral correlates is still controversial (Nee et al., 2012; Postle, 2006; Volle et al., 2008).

Regarding emotional abilities, difficulties in facial expression and in the recognition of prosody have also been commonly described in PD (Ariatti, Benuzzi, & Nichelli, 2008; Dara, Monetta, & Pell, 2008; Schroder et al., 2006; Simons, Ellgring, & Pasqualini, 2003). Nevertheless, results about the recognition of emotional facial expression (EFE) have not been completely coincident (Alonso-Recio et al., 2012; Gray & Tickle-Degnen, 2010; Peron, Dondaine, Le Jeune, Grandjean, & Verin, 2012). Even when impairment has been found, different explanations have been proposed. On the one hand, it has been suggested that problems are mainly a consequence of the inability to perceive the emotional message (Dujardin et al., 2004; Herrera, Cuertos, & Rodriguez-Ferreiro, 2011; Suzuki, Hoshino, Shigemasa, & Kawamura, 2006; Yip, Lee, Ho, Tsang, & Li, 2003). On the other hand, it has been argued that problems in performance with EFE could be secondary to other cognitive deficits found in PD (e.g., executive) and involved in recognition processes (Assogna, Pontieri, Caltagirone, & Spalletta, 2008; Gray & Tickle-Degnen, 2010; Peron et al., 2012).

Discerning the nature of this possible EFE recognition deficit may be relevant from a basic and also from an applied point of view. From a basic perspective, it could contribute to understanding the functional correlates of the brain damage that characterizes the disease. Relationships between emotional recognition and cognitive deficits could indicate that the frontostriatal decline (associated with executive deficits in PD) is also involved in emotional

recognition. Alternatively, differentiable emotional and cognitive problems could indicate that additional brain circuits and areas (specifically, those used in emotional recognition) are also affected. From a more applied point of view, the relevance of this question is supported by the role of emotional expressions in communication and social interaction. Thus, determining whether the problems are primarily of emotional origin or subsequent to other cognitive processes may help to better define and guide intervention programs designed for these cognitive/emotional symptoms.

One of the cognitive processes presumably relevant in the recognition of emotions and other stimuli is working memory (Phillips, Channon, Tunstall, Hedenstrom, & Lyons, 2008). In particular, EFE recognition tasks entail the management and processing of different facial information (physical configuration, identity features, the emotional message transmitted, among others). Furthermore, the association between this facial expressive configuration and its emotional significance implies a selective recovery of information, in which WM is required (García-Rodríguez, Fusari, & Ellgring, 2008; García-Rodríguez et al., 2011).

One way to ascertain whether WM and/or emotional recognition abilities may explain EFE performance in PD would be to compare WM tasks with EFEs and in comparison to other similar stimuli, which share most but not all of their characteristics, such as non-emotional faces. To our knowledge, no studies have investigated WM abilities in PD by comparing EFEs with this kind of similar stimuli. However, Cohen, Gagne, Hess, and Pourcher (2010) compared EFE and object

recognition, with an n-back task, frequently used to observe WM abilities. They found that PD patients were as accurate as the healthy controls in the recognition of EFEs and objects, although they were slower in the most cognitive demanding condition they applied. However, it is noteworthy that the objects they employ as stimuli (animals, fruit, vegetables, tools and items of clothing) are very different from EFEs in several dimensions and attributes (not only in their emotional content, but also in their physical configuration and social nature).

The present study aims to contribute to our knowledge about possible relationships between EFE recognition and WM abilities in PD. For this purpose, we compared patients and healthy individuals performance in an EFE n-back task and in other three non-emotional tasks: one of facial identity (gender task), another spatial one (spatial location task), and another verbal one (non-sense syllable task). From these comparisons, we hoped to discern whether EFE recognition in PD is related or not to WM ability and, particularly, to any of its proposed components (i.e., identity recognition, spatial or verbal components of WM). We also administered several visuospatial and executive standardized tests in order to assess the possible association between the WM tasks designed and these cognitive abilities.

METHOD

Participants

Participants corresponded to 50 individuals (30 female and 20 male) with idiopathic PD diagnosed by neurologists specialized in movement disorders according to international guidelines (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 2001) and 49 healthy control individuals (HC, 25 female and 24 male). The background data for the two groups are

summarized in Table 1. Common exclusion criteria for both groups were the presence of major medical illnesses, major psychiatric disorders, vision deficits and suspected dementia or cognitive impairment (Mini Mental State Examination MMSE < 27; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Specific exclusion criteria for PD patients were the presence of an unclear history of chronic dopaminergic treatment responsiveness. As can be seen in Table 1, both groups were matched for sex, age, educational level and general cognitive abilities, as estimated by the Spanish version of the National Adult Reading Test (TAP; Del Ser, Gonzalez-Montalvo, Martinez-Espinosa, Delgado-Villalpalos, & Bermejo, 1997) and MMSE. A significant difference with regard to their mood states was found between groups, as measured by the Spanish version of the Geriatric Depression Scale (GDR-R; Izal, Montorio, Nuevo, Perez-Rojo, & Cabrera, 2010). However, patients with a score above the cut off for suspicion of depressive mood presented only mild depression.

Patients were recruited by five different institutions in Madrid. The mean severity of their disease corresponded to 2.30/5 (SD=0.71) on the Hoehn and Yahr Scale (Hoehn & Yahr, 1967) and with a mean score of 9.00/24 (SD=3.40) on the Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD; Martinez-Martin, Forjaz, Cubo, Frades, & de Pedro Cuesta, 2006). Global functional capacity and dependence corresponded to 84.00/100 (SD=11.78) as measured by the Schwab and England scale (Schwab & England, 1969), and to 48.98/156 (SD=28.38) on the Spanish version of the Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39; Martinez-Martin &

Frades Payo, 1998). The mean illness duration was 6.45 years (SD=3.98).

All patients were taking anti-Parkinsonian medication, with the following distribution: carbidopa/L-Dopa (44), d2 agonists (41), MAO - inhibitors (25), amantadine (3) and anticholinergics (1). Participants were informed of the confidential and anonymous treatment of their data and signed the informed consent. The study was completed in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Ethical Committee of the Universidad Autonoma de Madrid.

Table 1. Major characteristics of 50 participants with and 49 HC

	PD (mean± SD)	HC (mean± SD)	χ^2 or t	p
Age (years)	65.14±6.74	64.86±3.84	-0.26	.79
Gender (male): n (%)	20 (40)	24 (40.68)	0.81	.37
Education			2.35	.79
1. No studies	6.0	8.1		
2. Basic studies	16.0	22.4		
3. Primary studies	42.0	36.7		
4. Secondary studies	18.0	20.4		
5. Higher studies	18.0	12.2		
TAP	22.28±5.85	21.88±5.89	-0.34	.73
MMSE	29.00±1.098	29.18±1.03	0.86	.39
GDS-R	2.62±2.69	1.57±1.61	-2.34	<.05

TAP= Test de Acentuación de Palabras; MMSE= Minimental State Examination; GDS-R= Geriatric Depression Scale- Revised; SD= Standard deviation

Neuropsychological background

Basic visuospatial and executive abilities of both groups were assessed. So, visuospatial ability was estimated by means of the Benton Judgment of Line Orientation test (BJLOT; Benton et al., 1978) and executive functioning by means of the Trail Making Test (TMT; Reynolds, 2002), Forward Digit Span (Wechsler, 2004), Phonemic and Alternating Word Fluency (Benton and Hamsher, 1978) and Boston Naming Test (BNT; Kaplan, Goodglass, and Weintraub, 1983).

Stimuli

Four types of stimuli were designed for the WM tasks: EFEs (happiness, sadness, anger,

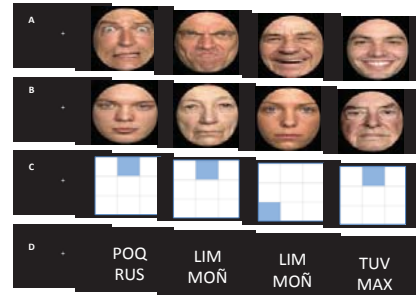
fear and disgust), neutral faces of men and women, a square located in different positions inside a matrix, and nonsense syllables. For the EFEs and neutral faces tasks, 80 pictures (6.1 x 9 cm) of male and female faces from different individuals (40 males) were selected from the FACES Database (Ebner, Riediger, & Linderberger, 2010). Half of them corresponded to EFE prototypes (four examples of each emotion), and the other half corresponded to neutral faces (20 males). The hair and background were removed from all the pictures to avoid insignificant or disturbing information. For the squares in different locations, we used a 3 x 3 square matrix, in which one of the squares was blue. The location of the square was changed from the upper left to the bottom right quadrant through all the 9 possible locations in the matrix. Finally, for the nonsense syllables, we used 5 pairs of non-sense syllables composed of 3 letters (consonant-vowel-consonant).

WM tasks

With these stimuli we designed four different tasks following an n-back procedure (Braver et al., 1997). Each task consisted of 40 consecutive trials in which a stimulus, identified as the target set, was followed by the presentation of a stimulus target probe. In each task, participants were instructed to decide as quickly as possible whether or not the target probe matched the previous target set (1-back). As can be seen in Figure 1, the matching criteria were, respectively, EFE, gender, spatial location or syllable. The tasks were completed in a fixed order, with five minutes of resting time between them. Stimuli were balanced to appear the same number of times throughout the 40 trials of each task.

All four tasks started with a verbal explanation about the precise nature of the experiment, and included several practice trials. Once the task was fully understood, the experiment began showing a centrally located white cross in the middle of the screen for 500 ms to fixate the participant's attention. After this, a target set was presented until the participant pressed the spacebar followed by presentation of a target probe for 10000 ms or until a response was given. Participants were instructed to respond whether the target probe matched the target set by pressing the 1 (yes) or 2 (no) button on the numeric keypad. Once the response was given (or 10000 ms elapsed), a new stimulus appeared, and participants had to compare it with the previous target probe which now acts as a target set. This sequence was repeated until the 40 trials included in each task were completed.

Figure 1. Examples of stimuli used in Working memory tasks. A. "Facial expression n-back". B. "Gender n-back". C. "Spatial location n-back". C. "Non-sense syllable n-back"



Procedure

Participants were individually tested in a quiet room. PD group was assessed at a time of day when their motor symptoms were less severe ("on-state"). The study was performed in two sessions of one hour duration each one. The first began with the sociodemographic and general characteristics screening; followed by

the neuropsychological assessment. In the second session participants performed the four WM tasks. For these last tasks, a high resolution computer monitor at a visual distance of 60 cm was employed. E-Prime 1.2 software (43) controlled stimulus presentation, trial randomization and recording the response.

RESULTS

Neuropsychological background test

Table 2 provides data on the neuropsychological tests performance of the two groups. There were no differences between the two groups in their basic visuospatial ability as assessed by BJLOT ($t(97)=1.30, p=.19$). Similarly, in relation to executive tests, no significant differences between PD and HC groups were observed in Phonemic Fluency ($t(97)=-0.78, p=.44$), Alternating Word Fluency ($t(97)=0.99, p=.32$), Forward Digit Span ($t(97)=0.98, p=.33$) and BNT ($t(97)=0.34, p=.74$). In contrast, significant differences were found in TMT performance ($t(97)=-2.66, p<0.01$), where PD scores were lower than HC ones.

Table 2. Neuropsychological features of individuals in the PD and HC groups

	HC		PD	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
VF	11.47	4.80	12.26	5.24
VFA	11.33	3.66	10.52	4.38
BNT	50.41	5.66	49.98	7.05
FDS	2.23	1.56	4.90	1.79
TMTB-A	65.30	39.07	96.10	71.06
BJLOT	21.46	4.89	20.06	5.83

BNT= Boston Naming Test; BJLOT= Benton Judgement of Line Orientation Test; FDS= Forward digit span; M= Mean; SD= Standard Deviation; TMTB-A= Trail Making Test (PartB-Part A); VF= Verbal fluency, VFP= Phonological verbal fluency; VFA= Alternative verbal fluency.

Working memory tasks

The performance of PD and HC groups in the four WM tasks was compared by means of a mixed ANOVA 2 (group: PD patients vs Healthy controls) x 4 (task: EFE, gender, spatial location and syllables) with the number of correct responses as the dependent variable (see

Table 3). Results showed a significant group x task interaction ($F(3,291)=3.40, p<.05, \eta^2=.03$). Analysis for simple effects revealed significant differences when PD and HC scores were compared for EFE ($F(1,97)=10.74, p<.01, \eta^2=.10$) and spatial locations tasks ($F(1,97)=7.29, p<.01, \eta^2=.07$).

Table 3. Mean scores and Standard deviations for correct responses and reaction times in working memory with facial expression, gender, spatial location and syllables tasks by PD and Healthy controls (HC).

Task	PD N=50		HC N=49		Average
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
CR EFE	25.82	5.83	29.41	5.02	27.59
Gender	28.20	9.82	26.49	10.20	27.35
Spatial loc	37.80	2.32	38.86	1.47	38.32
Syllable	36.66	3.53	37.77	3.15	37.21
Average	32.12		33.13		
RT EFE	2186.63	618.59	2174.30	601.81	2180.53
Gender	1992.21	462.58	1806.27	403.36	1900.18
Spatial loc	1576.78	582.42	1334.22	286.44	1456.72
Syllable	1665.05	677.02	1420.43	374.00	1543.98
Average	1855.17		1683.81		

CR= Correct responses; EFE= Emotional facial expression; M= Mean; RT= Reaction times; SD= Standard deviation; Spatial loc= Spatial location.

Taking into account that PD patients scored significantly lower than HC in TMT, we designed an additional ANCOVA including these TMT scores as a covariable. Results showed that the previously found significant group x task interaction was maintained ($F(3,288)=3.05, p<.05, \eta^2=.03$). However, further analysis for simple effects revealed that significant differences between PD and HC groups remained as in the previous ANOVA with respect to the EFE task ($F(1,96)=6.19, p<.05, \eta^2=.06$), but not with respect to the spatial location task ($F(1,96)=3.09, p>.05, \eta^2=.03$).

With the aim of assessing the possible influence of psychomotor speed in PD group performance, an additional mixed ANOVA 2 (group: PD patients vs. Healthy controls) x 4 (task: EFE, gender, spatial location and syllables) was carried out with reaction time as the dependent variable (see Table 3). This

analysis revealed a significant main effect of group ($F(1,97)=4.51, p<.05, \eta^2=.04$), showing that PD patients ($M=1855.17$) were slower than HC ($M=1683.81$) in all the tasks we used. Statistical significant results were not found for the group x task interaction ($F(3,291)=2.07, p=.10, \eta^2=.02$), indicating that differences between groups were not shaped by any of the four tasks we used. So, it is not likely that speed response may explain differences we found only in EFE and spatial location tasks.

Additionally, in order to assess whether PD stage severity influenced EFE recognition abilities, we divided patients into two groups by considering a global indicator of their motor and behavioral state, such as the CISI-PD scale (Martinez-Martin et al., 2006). This scale not only assesses motor decline (as Hoehn and Yarh scale) but also accounts for information about cognitive impairment and global disability. Then, we divided patients into two groups by distinguishing CISI-PD scores above or below the percentile 50 (24 patients above, with a high level of disability; and 26 patients below, with a low level of disability). One-way ANOVA was carried out to test for differences among the three groups (high disability, low disability, and HC) in the EFE task. The analysis revealed that there were significant differences among the three groups ($F(2,95)=5.12, p<.01$). Bonferroni LSD post-hoc tests revealed that the high disability group ($M=25.24, SD=7.02$) scored significantly lower ($p<.05$) than the HC group ($M=29.41, SD=5.02$). No significant differences were found between HC and low disability group ($M=26.61, SD=4.64$), nor between low and high disability score groups. Finally, we analyzed the possible relationship of the PD group results to depressive symptoms through the Pearson's r statistic. No statistically

significant correlations between the EFE task and GDR-S score were found ($r(49)=-0.09, p=.50$).

DISCUSSION

The present study aims to contribute to knowledge about WM and EFE recognition abilities in PD and the possible relationships between these processes. For this purpose, we used an n-back procedure to compare EFE and other stimuli in a group of PD patients and in other healthy individuals. Our results show that the PD group performed worse than the HC group in the EFE and in the spatial location WM tasks, but not in the gender and in the nonsense syllable tasks. Even so, when executive function performance (assessed by TMT) is included as covariable with spatial and EFE recognition, significant differences between groups are only maintained in the EFE WM task. Additionally, our results indicate that these differences are more evident in patients with high motor and cognitive disability (assessed by CISI-PD) than in the less affected ones, and when compared to healthy individuals.

This set of results shows that the PD group performs worse than the HC group when the WM tasks imply the appreciation and management of spatial features in the stimuli, but not when stimuli required the management of facial identity and verbal information. However, while poorer performance of PD group in the spatial location WM task seems to be related to executive impairment, their EFE WM task execution does not appear to be so dependent on this executive ability. Thus, we can deduce that, together with executive impairment, an additional and specific EFE recognition difficulty emerges in PD, at least as the disease progresses. Notwithstanding, we

will try to explore the implications of these results in greater depth.

With respect to the specific difficulty in WM abilities related to stimuli that entail spatial perceptive abilities, this may be congruent with studies that have observed a more prominent deficit in spatial than in non-spatial WM abilities in non-demented PD individuals (Costa et al., 2003; Lee et al., 2010; Possin et al., 2008; Stoffers et al., 2003). However, at this point we should discuss why this impairment is not shown in the gender recognition task. In this respect, a possible explanation for these EFE and gender differences in PD abilities comes from the findings of prominent neurocognitive models on face recognition (Bruce & Young, 1986; Calder & Young, 2005; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000). Related to this, is the suggestion of differentiable components in WM for operating with identity or with spatial characteristics of stimuli (Rottschy, Caspers, et al., 2012). Both suggest a modular or, at least, partially distinctive cognitive processes and brain areas for the recognition of more changeable facial features (such as emotional expression) or more stable ones (such as gender identity) (Haxby & Gobbini, 2011). In this line, our results may support this differentiation in face recognition, indicating that the management of spatial cues is specifically altered in PD. Conversely, the ability to operate with facial features related to identity recognition, such as gender, could be preserved in a similar way to healthy individuals. In support of this approach, it has also been found that the perception of emotional facial expressions and facial identity features (as gender) do not convey similar facial scanning strategies (Dakin & Watt, 2009; Goffaux & Dakin, 2010), and may be differentially

impaired in PD (Narme, Bonnet, & Chaby, 2011).

We have also found a different relationship between executive performance and specific WM deficits with spatial and EFE tasks. On the one hand, we find an association between visuospatial WM and TMT deficits, which has already been observed by other authors (Miller, Price, Okin, Montijo, & Bowers, 2009). So, this result indicates that spatial perception and executive performance, which are both found to be frequently impaired in PD, may be explained by similar mechanisms. It is also in accordance with our own, and other previous, results indicating that spatial memory, but not verbal memory, is related to executive function performance (Alonso et al., 2013; Rilling, 2003).

On the other hand, we do not find these relationships between executive function and EFE recognition, suggesting the possible presence of an additional and specific EFE recognition impairment. This result is partially different to those of Cohen et al. (2010) who, with a similar n-back procedure, found a global slowing in their most complex recognition task (3-back vs. 1-back), but did not find a specific EFE deficit. In this respect, we should stress that we also found a non-specific slowing in reaction times in PD compared to HC in all the four tasks we used. Nevertheless, as we do not test the influence of the complexity of the task, and they only contrasted facial expression with other very different objects, a direct comparison between their and our results is difficult to establish. Thus, the most parsimonious interpretation for our results would suggest that response slowing in PD individuals is a separable characteristic that may not fully explain our EFE recognition results (Low,

Miller, & Vierck, 2002). Moreover, this precise EFE recognition impairment has also been widely observed in other studies (Dujardin et al., 2004; Herrera et al., 2011; Lachenal-Chevallat et al., 2006; Suzuki et al., 2006; Yip et al., 2003). Our results agree with this set of studies, and add reasonable evidence to support a non-exclusive dependence of emotional recognition problems on executive function in PD.

We may also relate our behavioral results to some of the neurobiological data on brain damage observed in PD. Thus, the spatial WM deficit we find, as well as its relationship with executive performance, could be one of the functional correlates of the dopaminergic drop in frontostriatal circuits. In PD, damage in these pathways has already been related to WM processes and our findings could indicate that the precise connections between prefrontal and dorsal posterior brain areas (related to spatial perception) are mainly concerned (Postle, 2006; Rottschy, Caspers, et al., 2012). Further, our results on facial expression recognition deficit, at least in patients with a higher level of disability, may be related to other brain impairments that are not so evident in the initial stages of the disease. In this line, it has been shown that in these initial stages, the mesolimbic dopaminergic and non-dopaminergic circuits tend to be preserved, and decline as the disease progresses (Owen, 2004). These mesolimbic pathways connect the striatum, amygdala, hippocampus, limbic and paralimbic cortex, and most of these structures play a relevant role in emotion recognition (Adolphs, 2002; Peron et al., 2012). So, our results could indicate that EFE recognition problems may be more closely associated with the progressive damage in these mesocortical

and mesolimbic circuits and areas. In any case, we must emphasize that our main objective was to analyze WM abilities through behavioral measures, which limits our approach to studying the neural correlates of these abilities. More specifically oriented studies could be designed to compare patients' abilities with functional neuroimaging techniques.

However, we consider that ours and other findings could have relevant clinical implications and could be a useful tool to consider in the neuropsychological assessment and rehabilitation of PD patients. EFE are very frequent in everyday social interaction and, as such, recognition deficits may have a greater impact on patients' quality of life. Also, WM is a very relevant ability that helps individuals to maintain and manage information to cope with a lot of daily situations. So, assessment and training in WM abilities with EFE may be especially suitable both for a better knowledge of their impact on social interaction and usual activities and, also, in order to design more engaging programs to enhance both basic spatial WM and affect recognition abilities. Other authors have already reported the positive effect of using relevant daily-life situations in WM training programs with PD individuals (Ranchet, Paire-Ficout, Marin-Lamellet, Bernard, & Brousolle, 2011).

Taking into account all our results together, we can summarize that the PD group shows WM problems related to spatial relationships among stimuli features. These problems emerge both with emotional and non-emotional spatial stimuli. However, while non-emotional spatial WM seems to be related to executive dysfunction, facial expression recognition decline may be a consequence of specific problems, probably related to their

affective meaning. Thus, we now have more evidence to distinguish some cognitive and emotional deficits often found in PD. Nevertheless, we are aware that the use of static expressions in experimental contexts could be a limitation of this study, and hence, an interesting complement for further research would be to test EFE recognition and spatial abilities in more realistic situations.

REFERENCES

- Aarland, D., Bronnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *11*(4), 371-378. doi: 10.1007/s11910-011-0203-1
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 169-77. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00301-X
- Alonso-Recio, L., Serrano-Rodriguez, J. M., Carvajal-Molina, F., Loeches-Alonso, A., & Martin-Plasencia, P. (2012). Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revisión teórica. [Recognition of facial expression of emotions in parkinson's disease: A theoretical review]. *Revista de Neurología*, *54*(8), 479-489.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in parkinson's disease. *Neurological Science*, *29*(4), 219-227.
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2008). The recognition of facial emotion expressions in parkinson's disease. *European Journal of Neuropsychopharmacology*, *18*(11), 835-848. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70026-1
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Cravello, L., Peppe, A., Pierantozzi, M., Stefani, A., ... Spalletta, G. (2010). Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 867-876. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.004
- Baddeley, A.D., and Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S., Staton, R. S., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Affective judgements by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *27*(4), 361-364.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1978). *Multilingual aphasia examination*. University of Iowa: Iowa City.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, *35*(6), 364-367.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *NeuroImage*, *5*(1), 49-62. doi: 10.1006/nimg.1996.0247
- Breitenstein, C., Daum, I., & Ackermann, H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: Contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioral Neurology*, *11*(1), 29-42.
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, *77* (Pt 3), 305-327. doi: 10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x
- Calder, A. J., Burton, A. M., Miller, P., Young, A. W., & Akamatsu, S. (2001). A principal component analysis of facial expressions. *Vision Research*, *41*(9), 1179-1208. doi: 10.1016/S0042-6989(01)00002-5
- Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(8), 641-651. doi: 10.1038/nrn1724
- Cohen, H., Gagne, M. H., Hess, U., & Pourcher, E. (2010). Emotion and object processing in parkinson's disease. *Brain and Cognition*,

- 72(3), 457-463. doi: 10.1016/j.bandc.2010.01.001
- Cools, R., Miyakawa, A., Sheridan, M., & D'Esposito, M. (2010). Enhanced frontal function in parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 1), 225-233. doi: 10.1093/brain/awp301
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonuccelli, U., & Catagirone, C. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(2), 55-66. doi: 10.1159/000067968
- Courtney, S. M. (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4(4), 501-516. doi: 10.3758/CABN.4.4.501
- Dakin, S. C., & Watt, R. J. (2009). Biological "bar codes" in human faces. *Journal of Vision*, 9(4.2), 1-10. doi: 10.1167/9.4.2
- Dara, C., Monetta, L., & Pell, M. D. (2008). Vocal emotion processing in parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Research*, 1188, 100-111. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.034
- Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J. I., Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33(3), 343-356. doi: 10.1006/brcg.1997.0877
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noel, Y., Hess, U., & Destée, A. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 42(2), 239-250. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00154-4
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Linderberger, U. (2010). FACES--A database of facial expressions in young, middle, and older women and men: Development and validation. *Behavior Research Methods*, 42(1), 351-362. doi: 10.3758/BRM.42.1.351
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- García-Rodríguez, B., Casares-Guillén, C., Molina, J., Rubio, G., Jurado-Barba, R., Morales, I., & Ellgring, H. (2011). Efectos diferenciales de la doble tarea en el procesamiento emocional en pacientes con enfermedad de parkinson no medicados. [Differential effects of dual task in emotional processing in unmedicated Parkinson's disease patients]. *Revista de Neurología*, 53, 329-336.
- García-Rodríguez, B., Fusari, A., & Ellgring, H. (2008). Procesamiento emocional de las expresiones faciales en el envejecimiento normal y patológico. [Emotional processing of facial expressions in normal and pathological ageing]. *Revista De Neurología*, 46(10), 609-617.
- Goffaux, V & Dakin, S. (2010). Horizontal information drives the behavioural signatures of face processing. *Frontiers in Psychology*, 1:143. doi: 10.3389/fpsyg.2010.00143
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(2), 176-191. doi: 10.1037/a0018104
- Haxby, J. V. and Gobbini, M. I. (2011). Distributed neural systems for face perception. In G., Rhodes, A., Calder, M., Johnson and J.V. Haxby (Eds.) *Oxford Handbook of Face Perception* (pp. 93-110). Oxford: Oxford University Press
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Science*, 4(6), 223-233.
- Herrera, E., Cuetos, F., & Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in

- parkinson's disease patients without dementia. *Journal of Neurological Science*, 310(1-2), 237-240. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.034
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in parkinson's disease: A clinicopathologic study. 1992. *Neurology*, 57(10 Suppl 3), S34-8. doi: 10.1212/WNL.42.6.1142
- Izal, M., Montorio, I., Nuevo, R., Perez-Rojo, G., & Cabrera, I. (2010). Optimising the diagnostic performance of the geriatric depression scale. *Psychiatry Research*, 178(1), 142-146. doi: 10.1016/j.psychres.2009.02.018
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in parkinson's disease. *Cortex*, 38(4), 623-630. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70026-1
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lee & Febiger.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70212-X
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2006). Emotional facial expression recognition impairment in parkinson disease. *Psychologie and Neuropsychiatrie Vieillesse*, 4(1), 61-67.
- Lee, E. Y., Cowan, N., Vogel, E. K., Rolan, T., Valle-Inclan, F., & Hackley, S. A. (2010). Visual working memory deficits in patients with parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(9), 2677-2689. doi: 10.1093/brain/awf197
- Low, K. A., Miller, J., & Vierck, E. (2002). Response slowing in parkinson's disease: A psychophysiological analysis of premotor and motor processes. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 9), 1980-1994. doi: 10.1093/brain/awf206
- Martinez-Martin, P., Forjaz, M. J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Movement Disorders*, 21(2), 208-214. doi: 10.1002/mds.20697
- Martinez-Martin, P., & Frades Payo, B. (1998). Quality of life in parkinson's disease: Validation study of the PDQ-39 spanish version. the grupo centro for study of movement disorders. *Journal of Neurology*, 245(Suppl 1), S34-38.
- Miller, K. M., Price, C. C., Okin, M. S., Montijo, H., & Bowers, D. (2009). Is the N-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 711-717. doi: 10.1093/arclin/acp063
- Narme, P., Bonnet, A. M., Dubois, B., & Chaby, L. (2011). Understanding facial emotion perception in parkinson's disease: The role of configural processing. *Neuropsychologia*, 49(12), 3295-3302. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.002
- Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A., & Jonides, J. (2012). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhs007
- Owen, A.M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 9(7), 1-13. doi: 10.1177/1073858404266776
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative

- functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Peron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Verin, M. (2012). Emotional processing in parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186-199. doi: 10.1002/mds.24025
- Phillips, L. H., Channon, S., Tunstall, M., Hedenstrom, A., & Lyons, K. (2008). The role of working memory in decoding emotions. *Emotion*, 8(2), 184-191. doi: 10.1037/1528-3542.8.2.184
- Possin, K. L., Filoteo, J. V., Song, D. D., & Salmon, D. P. (2008). Spatial and object working memory deficits in parkinson's disease are due to impairment in different underlying processes. *Neuropsychology*, 22(5), 585-595. doi: 10.1037/a0012613.
- Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139(1), 23-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.005
- Ranchet, M., Paire-Ficout, L., Marin-Lamellet, C., Bernard, L., & Brousolle, E. (2011). Impaired updating ability in drivers with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82, 218-223. doi:10.1136/jnnp.2009.203166
- Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive trail-making test. Examiner's manual*. Austin, TX: PRO-ED.
- Rilling, L. M. (2003). Complex figure performance in patients with Parkinson's disease: The role of planning and strategy in visuoconstruction and visuospatial memory. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 63(10B), 4922.
- Rottschy, C., Caspers, S., Roski, C., Reetz, K., Dogan, I., Schultz, J.B., ... Eickhoff, S.B. (2012). Differentiated parietal connectivity of frontal regions for "what" and "where" memory. *Brain Structure and Function*. Retrieved from <http://cogprints.org/5780/1/ECSRAP.F07.pdf>. doi: 10.1007/s00429-012-0476-4.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A.R., Schulz, J.B., ... Eickhoff, S.B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate- based meta-analysis. *Neuroimage*, 60(1), 830-846. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Schröder, C., Mobes, J., Schutze, M., Szymanowski, F., Nager, W., Bangert, M., ... Dengler, R. (2006). Perception of emotional speech in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1774-1778. doi: 10.1002/mds.21038
- Schwab, R. S., & England, A. C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In F. J. Gillingham, & I. M. L. Donaldson (Eds.), *Third symposium on Parkinson's disease* (pp. 152-157). Edinburgh: E. & S. Livingstone.
- Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(4), 450-461. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.450
- Simons, G., Ellgring, H., & Pasqualini, M. C. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition and Emotion*, 17, 759-778. doi: 10.1080/02699930244000138
- Stoffers, D., Berendse, H. W., Deijen, J. B., & Wolters, E. C. (2003). Deficits on corsi's block-tapping task in early stage parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10(2), 107-111. doi:10.1016/S1353-8020(03)00106-8
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasa, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in parkinson's disease. *Brain*, 129(Pt 3), 707-17. doi: 10.1093/brain/awl011
- Volle, E., Kinkingnehun, S., Pochon, J. B., Mondon, K., Thiebaut de Schotten, M., Seassau, M., ... Levy, R. (2008). The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans. *Cerebral Cortex*, 18(10), 2460-2469. doi: 10.1093/cercor/bhn010

Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274. doi: 10.3758/CABN.3.4.255

Weschler, D. (2004). *Escala de memoria de weschler (WMS-III)*. Madrid: TEA Ediciones.

Yip, J. T., Lee, T. M., Ho, S. L., Tsang, K. L., & Li, L. S. (2003). Emotion recognition in patients

with idiopathic parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(10), 1115-22. doi: 10.1002/mds.10497

Acknowledge

We acknowledge the collaboration of the Hospital Universitario de la Princesa (Madrid), and of the Parkinson Associations of Alcorcon, Leganes and San Sebastian de los Reyes and Madrid.

Anexo V: Estudio 5

Selective attention and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease

Laura Alonso-Recio¹, Juan M. Serrano² and Pilar Martín-Plasencia²

Authors affiliation:

¹ Departamento de Psicología, Universidad a Distancia de Madrid

² Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid

Corresponding author: Laura Alonso Recio, Departamento de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, Camino de la Fonda, 20. 28400 Collado Villalba, Madrid (Spain). Telephone: +0034 918561699 (Ext: 3622). E-mail:laura.alonso@udima.es

ABSTRACT

Parkinson's Disease has been associated with facial expression recognition difficulties. However, this impairment could be secondary to the one produced in other cognitive processes involved in recognition, such as selective attention. This study investigates the influence of two selective attention components (inhibition and visual search) on facial expression recognition in Parkinson's Disease. We compared facial expression and non-emotional stimuli recognition abilities of 51 patients and 51 healthy controls, by means of an adapted Stroop task (Stroop, 1935), and by "The Face in the Crowd" paradigm (Hansen & Hansen, 1988), which assess inhibition and visual search abilities, respectively. Patients scored worse than controls in both tasks with facial expressions, but not with the other non-emotional stimuli, indicating a specific emotional recognition impairment, not dependent on selective attention abilities. This should be taken into account in patients' neuropsychological assessment given the relevance of emotional facial expression for social communication in everyday settings.

Keywords: attention; emotional processing; executive function; mild cognitive impairment; movement disorder; Parkinson's disease.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative, chronic and progressive condition associated with a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (*pars compacta*) of the basal ganglia (Hammond, Bergman, & Brown, 2007). It is predominantly characterized by motor impairments

such as tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability (Jankovic, 2008). In addition to these motor symptoms, patients often suffer from cognitive impairments, especially those relating to visuospatial perception, memory and executive functions (Alonso-Recio, Martín, Carvajal, Ruiz, & Serrano, 2013; Barone et al., 2011; Kehagia,

Barker, & Robbins, 2010). Most of this cognitive symptomatology seems to be similar to that shown by individuals with frontal lobe damage (Lezak, Howieson and Loring's, 2004).

In addition to cognitive symptoms, emotional disturbances have also been described in patients with PD. These difficulties seem to be reflected in their global mood state, increasing the risk of anxiety or depressive disorders (for a review see Chaudhuri, Healy and Schapira, 2006; Merello, 2008); but they may also involve more specific abilities to express and recognize emotions (Ariatti, Benuzzi, & Nichelli, 2008; Dara, Monetta, & Pell, 2008; Schroder et al., 2006; Simons, Ellgring, & Pasqualini, 2003). Thus, together with general difficulties in prosodia and emotional facial expression (EFE), more specific EFE recognition disabilities have been found in PD (Gray & Tickle-Degnen, 2010; Perón, Dondaine, LeJeune, Grandjean & Vérin, 2013). Facial expressions play a very relevant role in social interaction, as an important and very common way to communicate and recognize other people's intentions and desires (Adolphs, 2002). Hence, to establish the possible decline in these abilities in PD may be important to assess and, eventually, design specific intervention programs to prevent their communication difficulties.

Several controversial aspects to this EFE recognition disability have been identified, such as whether it concerns all the emotions or whether it is predominant in some, in particular the negative ones (Assogna et al., 2010; Beatty et al., 1989; Breitenstein, Daum, & Ackermann, 1998; Dujardin et al., 2004; Herrera, Cuetos, & Rodriguez-Ferreiro, 2011; Kan, Kawamura, Hasegawa, Mochizuki, & Nakamura, 2002; Lachenal-Chevallet et al., 2006; Suzuki, Hoshino, Shigemasa, & Kawamura, 2006; Yip, Lee, Ho,

Tsang, & Li, 2003). Another controversial point refers to the possibility that EFE recognition impairments in PD are not genuine and independent deficits, but are secondary to other cognitive (i.e., executive) problems (for a review, see Alonso-Recio, Serrano-Rodriguez, Carvajal-Molina, Loeches-Alonso & Martín-Plasencia, 2012; Assogna, Pontieri, Caltagirone & Spalletta, 2008; Gray & Tickle-Degnen, 2010). It is, also, noteworthy that emotional recognition, as it is commonly assessed, involves not only identification of the affective message expressed by the face, but also the starting of executive processes (e.g. categorization, working memory, and/or attention). A possible impairment in these cognitive processes may therefore influence emotional recognition performance. This relationship between executive function and EFE recognition abilities in PD has been explored in some studies about categorization and working memory with conflicting results (Alonso-Recio, Martín, Rubio, & Serrano, 2013; Alonso-Recio, Martín, Loeches, & Serrano, 2013; Clark, Nearingard and Cronin-Golomb, 2008; Cohen, Gagne, Hess, and Pourcher, 2010; Pell and Leonard, 2005).

Apart from categorization or working memory abilities, other aspects of executive function may influence EFE recognition, such as attention processes. In fact, these have been referred to as among the most frequent executive problems found in PD patients (Muslimovic, Post, Speelman, De Haan & Schmand, 2009). More specifically, and following Sholberg and Mateer's (1987) clinical framework on attention organization, PD patients show relatively preserved basic attention abilities, but they are impaired in task engaging divided and selective attention (Dujardin et al., 2013). Moreover it has been shown that in selective attention PD patients may

show deficits in tasks involving inhibition and visual search abilities, which may convey problems for resource allocation (Djamshidian, O'Sullivan, Lees & Averbeck, 2011; Horowitz, Choi, Horvitz, Coté, & Mangels, 2006; Hsieh, Chen, Wang & Lai, 2008; Mannan, Hodgson, Husain & Kennard, 2008). These impairments seem to be related to the characteristic dopaminergic deficit of PD individuals. In support of this assumption, it has been observed that differences between patients and healthy individuals in attention tasks disappear when patients are under dopamine therapy and, also, after deep brain stimulation (Djamshidian, O'Sullivan, Lees, & Averbeck, 2011; Fera et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000).

The ability to recognize EFEs may depend, at least in part, on the ability to process different sources and kinds of information at the same time, and to attend to the relevant facial-affective features while inhibiting irrelevant ones (García-Rodríguez et al., 2012; Vuilleumier, 2002). To our knowledge, studies on the direct influence of attention in EFE recognition in PD have only been carried out by García-Rodríguez et al. (2012) and focused on divided attention. This study found that EFE recognition in PD patients was only compromised when emotional stimuli were processed concurrently with other interfering ones. With regards to selective attention, only Assogna et al. (2010) reported indirect evidence for this possible relationship from the significant correlations they found between EFE recognition abilities and the Stroop test scores for their PD group. However, it is noteworthy that this significant correlation only provides indirect support for the possible implication of one of the selective attention components (inhibition ability) in EFE recognition in PD. Furthermore, they only

found a partial deficit in recognition of the facial expression of disgust.

Taking into account this very limited evidence, the objective of the present study was to contribute to our knowledge of the relevance of selective attention processes in EFE recognition abilities in PD patients. For this purpose, we designed two experimental settings which allowed us to compare two different components of selective attention: inhibition and visual search abilities. In each of them, we compared PD patients and healthy individuals' performances with EFEs and other non-emotional stimuli. The first setting, designed to measure inhibition abilities, was based upon the Stroop effect paradigm (Stroop, 1935). Here, we compared both groups in a classic color-word Stroop task and in a novel EFE-word task. The second setting, designed to assess visual search abilities, was based upon "a face-in-the-crowd effect" paradigm (Hansen and Hansen, 1988). In this case, we contrasted PD and Healthy individuals' searching abilities with non-emotional faces and with EFEs. From these comparisons, we hoped to discern whether EFE recognition abilities in PD are related or not to selective attention components.

METHOD

Participants

Participants corresponded to 51 individuals (31 female) with idiopathic PD, diagnosed by neurologists on the basis of international guidelines (Hughes et al., 2001), and 51 Healthy Control individuals (HC; 29 female). Common exclusion criteria for PD patients and HC group were the presence of major medical illnesses, major psychiatric disorders, visual deficits and suspected dementia or cognitive impairment (MMSE < 27;

Folstein, Folstein and Mchugh, 1975). Specific exclusion criteria for PD patients were the presence of an unclear history of chronic dopaminergic treatment responsiveness. Background data for the two groups are summarized in Table 1 where it can be observed that both were matched for sex, age, educational level and general cognitive abilities, as estimated by the Spanish version of National Adult Reading Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP; Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos and Bermejo, 1997) and by the MMSE. Groups showed a statistically significant difference with regard to the Spanish version of Geriatric Depression Scale, GDR-R (Izal, Montorio, Nuevo, Pérez-Rojo and Cabrera, 2010). However, patients with the highest scores were classified as having a mild depressive mood.

Patients were recruited from three Parkinson Associations of Madrid (Spain). The mean severity of their disease was 2.29/5 (SD=0.69) on Hoehn and Yahr (Hoehn and Yahr, 1967), and with a mean score of 9.12/24 (SD=3.49) on the Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD; Martínez-Martín et al., 2006). Global functional capacity and dependence corresponded to 83.72/100 (SD=11.82) as measured by the Schwab and England scale (Schwab and England, 1969) and to 40.16/156 (SD=29.05) on the Spanish version of Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39; Martínez-Martín et al., 1998). The mean illness duration was 6.32 years (SD=3.87). All patients were tested after being administered anti-Parkinsonian medication, distributed as follows: carbidopa/L-Dopa (45), D2 agonists (42), MAO inhibitors (26), amantadine (3) and anticholinergic agents (1). They were tested in the morning after medication had been administered (on-state).

Participants were informed of the confidential and anonymous treatment of their data and signed the informed consent. The study was completed in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Ethical Committee of the Universidad Autónoma de Madrid.

Table 1. Major characteristics of 51 Healthy Controls (HC) and 51 participants with Parkinson's disease (PD).

Characteristics	HC (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	PD (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	χ^2 or t	<i>p</i>
Age (years)	64.82±4.72	64.72±3.98	0.87	0.93
Gender (male): n (%)	22 (43)	20 (39)	0.16	.69
Education			3.59	.61
•No studies	7.9	5.9		
•Basic studies	23.5	13.7		
•Primary studies	37.3	43.1		
•Secondary studies	19.6	17.6		
•Higher studies	11.8	19.6		
TAP	22.29±2.61	22.12±5.95	0.15	.88
MMSE	29.17±1.03	29.06±1.01	0.58	.56
GDS-R	1.63±1.62	2.59±2.64	-2.21	<.05

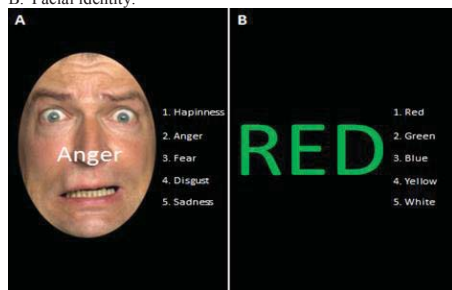
M= mean; *SD*= standard deviation, TAP=Test de acentuación de Palabras, MMSE= Mini-mental state examination, GDS-R= Geriatric Depression Scale

Experimental tasks

Inhibition task. We created two set of stimuli following the "Stroop effect" paradigm, one with EFE-word and one with Color-word. For the EFE-word set, 40 pictures of males and females faces (20 males) showing happy, anger, fear, disgust or sadness (eight faces for each emotion) were selected from the FACES Database (Ebner, Riediger and Lindenberder, 2010). The hair and background was removed from all pictures, in order to eliminate insignificant or disturbing information for EFE recognition. We then composed a total of 40 trials in which EFES appeared with a superimposed emotion category name. For the eight examples of each EFE, we generated four congruent stimuli (the emotion category name corresponded to the EFE shown) and four with an incongruent superimposed name (not corresponding to the EFE shown). In these

incongruent trials, EFE and superimposed name were balanced to cover all the possible combinations (see Figure 1, example A). Participants were instructed to identify the EFE and to ignore the superimposed emotion category name. For the Color-word set we created 40 pictures with the name of a color (eight examples of each of RED, GREEN, BLUE, YELLOW or WHITE colors) written in capital letters and filled with a color ink. For the eight examples of each of the five names of colors we generated four congruent examples (filled with the same color ink) and four incongruent ones (filled with a different color ink). As in the EFE word task, the color words and the color ink were balanced (see Figure 1, example B). Participants were instructed to identify the color ink, and to ignore the color name.

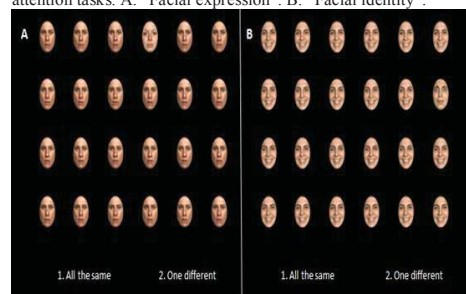
Figure 1. Examples of stimuli used in Stroop tasks. A. Facial expression, B. Color. Figure 3. Figure 2. Examples of stimuli used in Selective attention tasks. A. “Facial expression”. B. “Facial identity”.



Visual search task. We designed two set of stimuli (EFEs and non-emotional faces) following the “a face-in-the-crowd effect” paradigm. For the EFE set (EFEs crowd), 30 pictures of 15 different male and 15 female faces displaying happiness, anger, fear, disgust and sadness (six examples of each EFE) were selected from the FACES Database (Ebner et al., 2010). We composed of 20 items with these stimuli. Each of them consisted in a matrix with 6 (horizontal) x 4 (vertical) EFEs, then

showing a total of 24 examples of EFEs. Half of the trials were composed of 24 copies of the same example (target-absent trials), and the remaining were composed of 23 copies of the same EFE plus another one showing a different EFE (target trials) (Example A on Figure 3). Participants were instructed to decide whether all the 24 faces showed the same EFE or whether any displayed a different one. Each EFE appeared six times, two in target-absent trials and four in target trials (two as target and two as non-target). For the non-emotional faces set (non-emotional faces crowd), 30 pictures of male (15) and female (15) displaying neutral expression were selected from the FACES Database (Ebner et al., 2010). With these pictures we composed 20 items consisting in a matrix with 6 x 4 non-emotional faces (10 target-absent and 10 target trials) (Example B in Figure 3). Participants had to decide whether the 24 non-emotional faces corresponded to the same model or to a different model.

Figure 2. Figure 2. Examples of stimuli used in Selective attention tasks. A. “Facial expression”. B. “Facial identity”.



Procedure

All experimental tasks were created with E-prime 1.2 (Schneider, Echinman, & Zuccolotto, 2002) which controlled stimuli presentation and trial randomization. Participants were individually tested in a quiet room by means of a high

resolution computer monitor at a visual distance of 60 cm.

The tasks were completed in a fixed order in two different sessions (Stroop in the first session and Visual search in the second) to avoid participants' fatigue. Two PD patients and two individuals from the HC group did not attend the second session, so they did not complete the second task. In both tasks, participants were instructed to respond as soon as possible by pressing the corresponding number to the selected answer on the computer keypad. Once the response had been made (or 10 000 ms elapsed), a fixation point appeared again and a new trial started. The order of the trials in each task was randomized among participants.

Each task started with a verbal explanation and included several practice trials. Once the task was fully understood, the experiments began showing a centrally-located white cross in the middle of the screen for 500 ms, to fixate the participant's attention. After this, the first trial was shown and remained until a response was made (or 10 000 ms elapsed). For the "Stroop" task, the five response options appeared in the right of the screen (see Figure 1) while for "A face in-the-crowd" task, the two response options were shown in the bottom of the screen (see figure 2).

Results

Stroop task

Accuracy

For the Stroop task, accuracy mean scores (see Table 2) were analyzed by a two-way mixed ANOVA, with Group (PD patients vs Healthy controls) as the between-subjects factor and Stimuli (EFE-word and Color-word) as the within-subjects factor. The analysis revealed a significant main

effect of Stimuli ($F_{(1,100)}=255.26, p<.001, \eta^2=.72$), showing that all participants were more accurate in Color-word than in EFE-word; and Group ($F_{(1,100)}=6.84, p<.05, \eta^2=.06$), with PD patients being less accurate than HC in all sets. The analysis also showed that there was a significant interaction between Group and Stimuli ($F_{(1,100)}=5.84, p<.05, \eta^2=.06$). Analysis for simple effects showed a statistically significant difference when comparing PD and HC scores for EFE-word ($F_{(1,100)}=7.36, p<.01, \eta^2=.07$), but not for Color-word ($F_{(1,100)}=0.25, p=.62, \eta^2=.002$). These results indicated that PD patients were less accurate in their responses than the HC group in EFE-word (see Table 2).

Table 2. Mean and Standard deviations for accuracy scores, reaction times and omitted responses in the Stroop task, both for EFE-word and Color-word sets, by 51 HC and 51 PD patients.

	Set	HC (M±SD)	PD (M±SD)	
Accuracy (/20)	EFE- word	32.69± 3.61	30.29± 5.16	31.49
	Color- word	38.90± 1.50	38.73± 2.03	
	Average	35.79	34.51	
Reaction times (/10 000)	EFE- word	5761.66± 626.46	5776.39± 793.53	5769.03
	Color- word	5807.82± 663.84	5831.00± 741.45	
	Average	5784.74	5803.70	
Omitted responses (/20)	EFE- word	1.04± 1.13	1.71± 2.05	1.37
	Color- word	0.24± 0.55	0.19± 0.49	
	Average	0.64	0.95	

M= mean; SD= standard deviation

Given the differences we found between PD and HC in depressive mood (measured by the GDS scale), we performed an additional covariance analysis in an attempt to discern whether this could explain the differences in accuracy to EFES. The analysis that included GDS score as a covariable revealed similar results to those previously found. Hence, the significant interaction Group x Stimuli was maintained ($F_{(1,99)}=5.92, p<.05, \eta^2=.06$),

indicating that differences between PD and HC in response to EFE-word were not influenced by their differences in depression scores.

Finally, in order to analyze possible different effects of any of the EFE (happiness, sadness, anger, disgust and fear) we performed a series of Student's T-tests, comparing the accuracy of both PD and HC (Table 3). No significant differences were found in the accuracy of both groups in sadness ($t(100)=1.59$, $p=.11$), disgust ($t(100)=0.65$, $p=.52$) or fear ($t(100)=1.31$, $p=.19$). By contrast, PD performance was poorer than HC in happiness ($t(100)=2.06$, $p<.05$) and anger ($t(100)=2.50$, $p<.05$).

Table 3. Mean and Standard Deviation for accuracy scores in each emotion in EFE-word set, by HC and PD patients.

	HC M±SD	PD M±SD
Happiness	7.90±0.36	7.72±0.49
Sadness	6.67±1.34	6.23±1.39
Disgust	5.74±1.72	5.53±1.64
Fear	6.55±1.46	6.12±1.85
Anger	5.82±2.09	4.69±2.48

M= mean; SD= standard deviation

Reaction times

We also computed the reaction times (see Table 2) in order to analyze the possible influence of response slowing in PD performance. A mixed ANOVA 2 (Group: PD patients vs HC) x 2 (Stimuli: EFE-word and Color-word) was carried out with reaction time as the dependent measure. Neither a significant Group x Stimuli interaction ($F_{(1,100)}=0.02$, $p=.89$, $\eta^2<.001$), nor a significant main effect of Group ($F_{(1,100)}=3.34$, $p=.07$, $\eta^2=.03$) were observed. However, there was a significant main effect of Stimuli ($F_{(1,100)}=436.31$, $p<.001$, $\eta^2=.81$), showing that all participants were slower in EFE-word than in Color-word.

We also performed an additional analysis of the number of omitted responses due to not choosing an answer within the 10 000 ms period

(see Table 2). The analysis revealed a significant main effect of Stimuli ($F_{(1,100)}=49.68$, $p<.001$, $\eta^2=.33$), with all participants having more omission in EFE-word than in Color-word; and a non-significant main effect of Group ($F_{(1,100)}=3.05$, $p=0.08$, $\eta^2=.03$). The analysis also showed a significant interaction between Group and Stimuli ($F_{(1,100)}=4.62$, $p<.05$, $\eta^2=.04$). Analysis for simple effects showed a statistically significant difference when comparing PD and HC scores for EFE-word ($F_{(1,100)}=4.13$, $p<.05$, $\eta^2=.04$), but not for Color-word ($F_{(1,100)}=0.14$, $p=.08$, $\eta^2=.003$). Thus, PD patients had more omission than HC in EFE-word.

Face in the crowd task

Accuracy

Similar analyses to those carried out for the Stroop task were obtained for the Face in the crowd task. Firstly, a two-way mixed ANOVA was performed with Group between subjects factor (PD patients vs Healthy controls) and the repeated factor Stimuli (EFE crowd and Non-emotional face crowd) with accuracy scores as the dependent variable (see Table 4). The results showed a significant main effect of Stimuli ($F_{(1,96)}=45.67$, $p<.001$, $\eta^2=.32$), with all participants being more accurate in EFE crowd than in Non-emotional face crowd; and a significant main effect of Group ($F_{(1,96)}=7.66$, $p<.05$, $\eta^2=.07$), with less accuracy shown by PD patients than HC in all sets. We also observed a significant interaction between Group and Stimuli ($F_{(1,96)}=4.56$, $p<.05$, $\eta^2=.05$). The analysis for simple effects (Figure 2) showed a significant difference when comparing PD and HC scores for EFE crowd ($F_{(1,96)}=14.80$, $p<.001$, $\eta^2=.13$) but not for Non-emotional crowd ($F_{(1,96)}=1.21$, $p=.27$, $\eta^2=.01$). In EFE crowd, PD patients mean accuracy score was below that of the HC group.

Table 4. Mean and Standard deviations for accuracy scores, reaction times and omitted responses in Face in the crowd task, both for EFE crowd and Non-emotional face crowd sets, by 49 HC and 49 PD patients.

	Crowd	HC <i>M±SD</i>	PD <i>M±SD</i>	Average
Accuracy (/20)	EFE	16.57± 1.62	14.10± 2.87	15.34
	Non- emotional face	13.90± 2.81	12.87± 2.91	13.39
	Average	15.52	14.14	
Reaction times (/10 000)	EFE	5663.64± 559.60	5788.01± 803.92	5725.83
	Non- emotional face	5803.85± 681.93	5864.65± 750.91	5834.25
	Average	5545.86	5417.67	
Omitted responses (/20)	EFE	1.20± 1.32	2.10± 1.93	1.65
	Non- emotional face	2.39± 1.84	2.39± 2.22	2.03
	Average	1.79	2.25	

M= mean; *SD*= standard deviation

We also repeated the first analysis including depression score as a covariable in order to analyze the possible influence of depression on PD performance. Results revealed that the previously found significant interaction was maintained ($F_{(1,95)}=4.49$, $p<.05$, $\eta^2=.05$) and that differences between PD and HC groups in EFE crowd were still significant ($F_{(1,95)}=10.35$, $p<.01$, $\eta^2=.09$).

Finally, we analyzed the possible distinctive effect of any of the EFE (happiness, sadness, anger, disgust and fear). The accuracy of PD and HC (see Table 5) did not differ significantly in happiness ($t(96)=1.90$, $p=.06$), disgust ($t(96)=1.83$, $p=.07$) or fear ($t(96)=1.83$, $p=.07$). By contrast, PD performances were lower than HC in sadness ($t(96)=2.44$, $p<.05$) and anger ($t(96)=2.69$, $p<.01$).

Table 5. Mean and Standard Deviation for accuracy scores for each emotion in EFE crowd set, by HC and PD patients.

	HC <i>M±SD</i>	PD <i>M±SD</i>
Happiness	3.35±0.72	3.04±0.86
Sadness	2.94±0.97	2.43±1.09
Disgust	3.28±0.87	2.94±1.01
Fear	2.45±0.58	2.20±0.74
Anger	3.08±0.76	2.94±1.01

M= mean; *SD*= standard deviation

Reaction times

To analyze possible differences between groups in speed response (see Table 4) a similar mixed ANOVA 2 (Group: PD patients vs HC) x 2 (Stimuli: EFE and color) was carried out, with reaction time as the dependent measure. Neither a significant Group x Stimuli interaction ($F_{(1,96)}=0.002$, $p=.96$, $\eta^2<.001$), nor a main effect of Group ($F_{(1,96)}=0.03$, $p=.86$, $\eta^2<.001$) or Stimuli ($F_{(1,96)}=0.29$, $p=.59$, $\eta^2=.003$) were found.

As in the previous task, we also performed an additional analysis with the number of omitted responses as the dependent variable. The analysis revealed a significant main effect of Stimuli ($F_{(1,96)}=13.04$, $p<0.001$, $\eta^2=.12$, with all participants having more omission in Non-emotional crowd than in EFE crowd; and a non-significant main effect of Group ($F_{(1,96)}=2.03$, $p=.16$, $\eta^2=.02$). The results also showed a significant Group x Stimuli interaction ($F_{(1,96)}=4.87$, $p<0.05$, $\eta^2=.05$), showing that PD patients had more omitted responses than HC in the EFE crowd ($F_{(1,96)}=7.23$, $p<0.01$, $\eta^2=.07$), but not in the Non-emotional face crowd ($F_{(1,96)}=0.00$, $p=1.00$, $\eta^2=.00$).

Discussion

The aim of this research is to study the relationship between selective attention and EFE recognition abilities in PD compared with healthy individuals. For this purpose, we have designed two tasks to assess different components of selective attention: inhibition and visual search abilities. We have, also, compared both groups' responses to EFE and other non-emotional stimuli (colors and faces). This design permits us to establish whether selective attention is globally impaired in PD or, conversely, whether there is specific damage which is shown only to emotional faces. Results show that PD patients perform less

well than HC, both in inhibition and visual search tasks with EFE. By contrast, performance with a non-emotional stimulus is similar to HC in both tasks.

This PD performance does not seem to be related to motor slowing as we do not observe differences between the reaction times of patients and healthy individuals. Furthermore, the mean of omitted responses is greater in PD than in HC only when they see EFE, but not in the non-emotional tasks (both, in Stroop and Face in the crowd tests). So, while no differences between the reaction times of both groups indicates no influence of motor slowing, in our PD results the greater number of omissions to EFE imply a particular difficulty with these kind of stimuli.

Regarding a possible influence on the results of depressive symptoms of PD individuals in spite of their higher mean scores on the depression scale administered, they do not reach the clinical criterion for depression. Moreover, we have introduced depression as a covariable in the statistical analysis to assess accuracy and the significant interaction between group and stimuli (indicating lower EFE recognition of the PD group) is maintained. Thus, differences between PD and HC, both in EFE inhibition task, and in EFE visual search task, are not likely to be explained by the subclinical depressive mood of PD patients. This is also in accordance with the conclusion of the meta-analysis carried out by Gray and Tickle-Degnen (2010) which point to depression as a non-relevant factor to explain EFE recognition difficulties in PD. Some other studies have also indicated that mild to moderate depressive signs of patients do not have a relevant influence on cognitive performance (Costa, Peppe, Carlesimo, Pasqualetti, & Caltagirone, 2006; Klepac, Trkulja, & Relja, 2008)

It is also noteworthy that the patients' poorer performance with EFEs cannot be attributed to a greater complexity of these kind of stimuli in comparison to the others used. Thus, if we observe the tasks, we may deduce that non-emotional stimuli are, respectively, easier (in the Stroop task) or more difficult (in the Face in the crowd task) than EFE task, in both groups. More specifically, accuracy is better for color-word Stroop set than EFE-word set; and, conversely, Non-emotional face crowd set accuracy is worse than the EFE crowd set, both for PD and HC groups. Thus, when EFEs are easier to identify (in the face in the crowd task) or when they are more difficult to recognize than the contrasting stimuli (in the Stroop task), similar and specific deficits are found in the PD group when compared to HC.

Hence, our current results seem to indicate that selective attention abilities are not globally damaged in PD, and cannot alone explain the deficit observed in EFE tasks. These results are globally congruent to previous literature indicating that PD patients show EFE recognition impairments. Some of these studies have observed this deficit for all emotions studied (Beatty et al., 1989; Breitenstein, Daum, & Ackermann, 1998; Dujardin et al., 2004; Herrera, Cuetos, & Rodriguez-Ferreiro, 2011; Yip, Lee, Ho, Tsang, & Li, 2003). However, other researchers have only found it in some of them (Assogna et al., 2010; Kan, Kawamura, Hasegawa, Mochizuki, & Nakamura, 2002; Lachenal-Chevallet et al., 2006; Suzuki, Hoshino, Shigemasa, & Kawamura, 2006) and, on the whole, PD individuals tend to be more impaired at recognizing negative emotions (anger, disgust, fear and sadness) than positive ones (Gray & Tickle-Degnen, 2010). Our results are partially in agreement with these differential impairments depending on the emotion. We observe that anger

is more difficult to recognize for PD than for HC, both in inhibition and visual search tasks, and sadness in the latter task. However, we also observe differences in happiness recognition in the Stroop task, and we should also point out that differences for other negative facial expressions were close to $p < .05$. It is possible that the number of trials conducted with each emotion in our study limit the scope of our results in this respect. To address this question in greater depth, we suggest that future research include a greater number of examples of each EFE than that used here.

At this point it is also necessary to explain why we do not observe deficits in non-emotional inhibition and visual search, as several studies have previously found (Djamshidian et al., 2011; Horowitz et al., 2006; Hsieh et al., 2008; Mannan et al., 2008). One plausible possibility may be that the effect of dopaminergic therapy improves global attention performance (as reflected by non-emotional stimuli). As mentioned previously, this has been suggested in some previous studies and could indicate the relevance of frontostriatal dopaminergic circuits in executive processes and, in particular, in selective attention processes (Djamshidian et al., 2011; Fera et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000; Kehagia, Cools, Barker, & Robbins, 2009). Our PD patients were tested just after medication was administered (*On state*) and the fact that EFE recognition impairment persists, could be related to the possible implication of other non-dopaminergic circuits in emotional processing. Thus, it is known that mesolimbic cortical and subcortical brain areas play a very relevant role in emotional recognition and have been found to be damaged as the course of the disease progresses (Péron, Dondaine, Lejeune, Grandjean & Vérin, 2012). Our results could, therefore, provide indirect evidence that damage in non-dopaminergic circuits

in PD is related to emotional recognition difficulties.

A complementary consideration may be applied to the widely heterogeneous and variable pattern of cognitive performance in non-demented PD individuals (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). Some patients develop widespread cognitive deficits from relatively early stages, while others remain relatively intact in their abilities throughout the course of their disease (Schrag & Schott, 2006). Hence, while some authors have reported significant alterations in attention deficit in non-demented PD patients, others have found that these are only a characteristic feature in those diagnosed with dementia (Ballard et al., 2002). Moreover, among non-demented PD patients it has been suggested that it is possible to differentiate several PD subtypes as a function of their cognitive performance (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). In this same line, Foltynie et al. (2004) have observed a notable variability in cognitive impairments in the disease, estimating that executive function deficit (including attention) may affect 12%, memory deficits 8%, and global deficits 15% of patients. This heterogeneity may also be related to the variable set of, mainly dopaminergic, but also cholinergic, noradrenergic and serotonergic deficits that characterize PD (Kehagia, Barker & Robbins, 2010).

Nevertheless, even considering cognitive heterogeneity in PD, our present results show a specific deficit in EFE recognition which is not dependent on attention abilities. This impairment may have clinical relevance since recognition of other people's faces plays a central role in social communication, and is one of the most complex perceptive abilities in humans (Haxby and Gobbini, 2010). Different information can be extracted from

an individual face, including identity, age, gender, the direction of gaze and, of course, the emotional state of others through EFE. They are especially relevant to guide social activities and, hence, recognition problems may be a potential source for communicative difficulties and social isolation in PD individuals. For example, Clark et al. (2008), have shown that their emotion recognition disabilities are correlated with different subjective complaints, such as frustration in social relations, feelings of social disconnection, and a desire to connect with others. These interpersonal communication difficulties may have a great impact on patients' quality of life, and some studies have indicated that they can be even more detrimental than their physical symptoms (Schreurs, De Ridder, & Bensing, 2000). So, from a clinical point of view, our results emphasize the need for a specific assessment and rehabilitation of emotional recognition abilities, as a way to prevent possible problems in these communicative skills. As our results indicate, these problems may be subtle and independent of cognitive performance in PD individuals. Nonetheless, we are aware that our results may be contrasted and confirmed with complementary works including, for example, an assessment of emotional recognition abilities in more natural settings and, as suggested previously, a more in-depth examination of all the basic emotions.

Fundings

This work was supported by the Ministry of Science and Innovation [PSI2009-09067].

Acknowledgements

We thank the Asociación Parkinson Alcorcón y Otros Municipios (APARKAM, Alcorcón, Madrid, Spain), the Asociación Parkinson Madrid (Madrid,

Spain), the Asociación Parkinson San Sebastián de los Reyes (ALCOSSE, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain) and the Centro de Mayores el Soto (Móstoles, Madrid, Spain).

References

- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review*, 1, 21-62. doi: 10.1177/1534582302001001003
- Alonso-Recio, L., Martín, P., Carvajal, F., Ruiz, M., & Serrano, J. M. (2013). A holistic analysis of relationship between executive function and memory in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(2), 147-159. doi: 10.1080/13803395.2012.758240.
- Alonso-Recio, L., Martín, P., Loeches, A., & Serrano, J.M (2013). Working memory and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease. Manuscript submitted for publication.
- Alonso-Recio, L., Martín, P., Rubio, S., & Serrano, J.M. (in press). Discrimination and categorization of emotional facial expressions and faces in Parkinson's Disease. *Journal of Neuropsychology*. doi:10.1111/jnp.12029
- Alonso-Recio, L., Serrano-Rodriguez, J.M., Carvajal-Molina, F., Loeches-Alonso, A., & Martin-Plasencia, P. (2012) Recognition of facial expression of emotions in parkinson's disease: A theoretical review [Reconocimiento de expresiones faciales de emociones en la enfermedad de Parkinson: una revision teórica]. *Revista de Neurología*, 54(8), 479-489.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 29(4), 219-227. doi: 10.1007/s10072-008-0971-9
- Asogna, F., Pontieri, F.E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2008). The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *European*

- Neuropsychopharmacology*, 18(11): 835-848. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.004.
- Assogna, F., Pontieri, F.E., Cravello, L., Peppe, A., Pierantozzi, M., Stefani, A., Stanzione, P., Pellicano, C., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 16(5), 867-876. doi: 10.1017/S1355617710000755.
- Ballard, C.G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Burn, D., ... & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-1720. doi: 10.1212/01.WNL.0000036908.39696.FD.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2483-2495. doi: 10.1002/mds.23919
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S., Staton, R. S., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Affective judgements by patients with Parkinson's disease and chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 27(4), 361-364.
- Breitenstein, C., Daum, I., & Ackermann, H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: Contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioral Neurology*, 11(1), 29-42.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., & Schapira, A.H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5, 235-245. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- Clark, U.S., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46(9), 2300-2309. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.014.
- Cohen, H., Gagne, M. H., Hess, U., & Pourcher, E. (2010). Emotion and object processing in parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 72(3), 457-463. doi: 10.1016/j.bandc.2010.01.001
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G.A., Pasqualetti, P., & Caltagirone, C. (2006). Major and minor depression in Parkinson's disease: A neuropsychological investigation. *European Journal of Neurology*, 13, 972-980. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01406.x
- Dara, C., Monetta, L., & Pell, M.D. (2008). Vocal emotion processing in Parkinson's disease: Reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Research*, 1188, 100-111. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.034.
- Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J. I., Djamshidian, A., O'Sullivan, S.S., Lees, A., & Averbeck, B.B. (2011). Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(3), 212-214. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.014.
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noel, Y., Hess, U., & Destée, A. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 42(2), 239-250. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00154-4
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(3), 300-305. doi: 10.1066/j.parkreldis.2012.11.001.
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Linderberger, U. (2010). FACES--A database of facial expressions in young, middle, and older women and men: Development and validation. *Behavior Research Methods*, 42(1), 351-362. doi: 10.3758/BRM.42.1.351
- Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., Gioia, M.C., Arabia, G., ... Quattone, A. (2007). Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 74, 75-83. Doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.

- Journal of Psychiatric Research, 12,189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Foltnie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2004). The cognitive ability in an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 550-560. doi: 10.1093/brain/awh067.
- García-Rodríguez, B., Casares Guillén, C., Jurado Barba, R., Rubio-Valladolid, G., Molina Arjona, J.A., & Ellgring, H. (2012). Visuo-spatial interference affects the identification of emotional facial expressions in unmedicated Parkinson's patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 313, 13-16. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.041.
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(2), 176-191. doi: 10.1037/a0018104
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364. doi: 10.106/j.tins.2007.05.004.
- Hansen, C.H., & Hansen, R.D. (1988). Finding the face in the crowd: and anger superiority effect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 917-924. doi: 10.1037/0022-3514.54.6.917.
- Herrera, E., Cuetos, F., & Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 237-240. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.034
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427–442. doi: 10.1212/WNL.17050427
- Horowitz, T.S., Choi, W.Y., Horvitz, J.C., Côté, L.J., & Mangels, J.A. (2006). Visual search deficits in Parkinson's disease are attenuated by bottom-up salience and top-down information. *Neuropsychologia*, 44, 1962-1977. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.037.
- Hsieh, Y.H., Chen, K.J., Wang, C.C., & Lai, C.L. (2008). Cognitive and motor components of response speed in the Stroop test in Parkinson's disease patients. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 24(4), 197-203. doi: 10.1016/S1607-551X(08)70117-7.
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. 1992. *Neurology*, 57(10Suppl. 3), S34–S38. doi:10.1212/WNL.42.6.1142
- Izal, M., Montorio, I., Nuevo, R., Perez-Rojo, G., & Cabrera, I. (2010). Optimising the diagnostic performance of the Geriatric Depression Scale. *Psychiatry Research*, 178, 142–146. doi:10.1016/j.psychres.2009.02.018
- Jahanshahi, M., Ardouin, C.M.A., Brown, R.G., Rothwell, J.C., Obeso, J., Albanese, A., Rodríguez-Oroz, M.C., ... Limousin-Dowsey, P. (2000). The impact of brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, 123, 1142-1154. doi: 10.1093/brain/123.6.1142.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 368-376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in parkinson's disease. *Cortex*, 38(4), 623-630. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70026-1.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9(12), 1200-1213. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70212-X.
- Kehagia, A.A., Cools, R., Barker, R.A., & Robbins, T.W. (2009). Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47, 1117-1127. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.002.
- Klepac, N., Trkulja, V., & Relja, M. (2008). Nondemented Parkinson disease patients: Is

- cognitive performance associated with depressive difficulties? *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21, 87-91. doi: 10.1097/WNN.0b013e3181799da6
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2006). Emotional facial expression recognition impairment in parkinson disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 4(1), 61-67.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.) New York: Oxford University Press
- Mannan, S.K., Hodgson, T.L., Husain, M., & Kennard, C. (2008). Eye movements in visual search indicate impaired saliency processing in Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 171, 559-562. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00679-1.
- Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., & Bermejo, F.(1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word AccentuationTest and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33, 343-356.doi:10.1006/brcg.1997.0877
- Martinez-Martin, P., & Frades Payo, B. (1998). Quality of life in Parkinson's disease: Validation study of the PDQ-39 Spanish version. The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. *Journal of Neurology*, 245(Suppl. 1), S34-S38. doi: 10.1023/A:1008979705027
- Martinez-Martin, P., Forjaz, M. J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Movement Disorders*, 21, 208-214. doi:10.1002/mds.20697
- Merello, M. (2008). Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 47(5), 261-270.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., De Haan, R.J., & Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 426-437. doi: 10.1017/S135561709090614.
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2005). Facial expression decoding in early parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 23(2-3), 327-340. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.11.004
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Verin, M. (2012). Emotional processing in parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186-199. doi: 10.1002/mds.24025.
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). E-prime user's guide. Pittsburg, CA: Psychology Software Tools Inc.
- Schrag, A., & Schott, J.M. (2006). Epidemiological, clinical and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurology*, 5, 355-363. doi:10.1016/S1474-4422(06)70411-2.
- Schröder, C., Mobes, J., Schutze, M., Szymanowski, F., Nager, W., Bangert, M., Münte, T.F., & Dengler, R. (2006). Perception of emotional speech in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1774-1778. doi: 10.1002/mds.21038.
- Schwab, R. S., & England, A. C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson_s disease. In F. J. Gillingham & I. M. L. Donaldson (Eds.), *Third symposium on Parkinson_s disease* (pp. 152-157). Edinburgh, UK: E. & S. Livingtone.
- Simons, G., Ellgring, H., & Pasqualini, M. C. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition and Emotion*, 17, 759-778. doi: 10.1080/02699930244000138
- Sohlberg, M.M., & Mateer, C.A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 117-130. doi: 10.1080/01688638708405352.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. doi: 10.1037/h0054651.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in parkinson's disease.

- Brain*, 129(Pt 3), 707-717. doi: 10.1093/brain/awl011
- Vuilleumier, P. (2002). Facial expression and selective attention. *Current Opinion in Psychiatry*, 15, 291-300. doi: 10.1097/00001504-200205000-00011.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798. doi: 10.1093/brain/awm111.
- Yip, J. T., Lee, T. M., Ho, S. L., Tsang, K. L., & Li, L. S. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(10), 1115-1122. doi: 10.1002/mds.10497.

