
Altres trastorns del moviment

PID_00231218

Jesús Pérez Pérez
Helena Bejr-kasem Marco
Saul Martínez-Horta

Temps mínim de dedicació recomanat: 4 hores



Índex

1. Malaltia de Huntington.....	5
1.1. Introducció	5
1.2. Epidemiologia	5
1.3. Genètica	5
1.4. Fisiopatologia	6
1.5. Manifestacions clíniques	7
1.5.1. Síntomes motors	7
1.5.2. Síntomes cognitius	8
1.5.3. Síntomes conductuals	9
1.6. Tractament	10
2. Degeneració corticobasal. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats.....	12
2.1. Introducció	12
2.2. Epidemiologia	13
2.3. Clínica	13
2.4. Síntomes neuropsiquiàtrics	15
2.4.1. Deterioració cognitiva associada a DCB	15
2.4.2. Conducta i manifestacions psiquiàtriques	17
2.5. Neuropatologia i neuroimatgeria	18
2.6. Conclusions	18
3. Atròfia multisistèmica. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats.....	19
3.1. Introducció	19
3.2. Epidemiologia	19
3.3. Clínica	19
3.4. Neuroimatgeria i neuropatologia	21
3.5. Cognició en atròfia multisistèmica	21
3.5.1. Neuroimatgeria en la deterioració cognitiva de l'AMS	24
3.5.2. Síntomes neuropsiquiàtrics en l'AMS	25
3.6. Tractament	25
3.7. Conclusions	25
4. Paràlisi supranuclear progressiva.....	26
4.1. Introducció	26
4.2. Epidemiologia	26
4.3. Clínica i fenotips clínics	26
4.4. Neuropatologia i neuroimatgeria	28
4.5. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics	30
4.6. Conclusions	32

5. Aspectes neuropsicològics i neuropsiquiàtrics de la distonia	33
5.1. Introducció	33
5.2. Classificació	33
5.3. Fisiopatologia	34
5.4. Cognició i distonia	35
5.4.1. Distonia primària	35
5.4.2. Distonies plus	36
5.5. Aspectes psiquiàtrics en les distonies primàries	36
5.5.1. Distonia cervical	36
5.5.2. Blefarospasme	37
5.5.3. Distonia generalitzada	37
5.6. Trastorns psiquiàtrics en la distonia: primaris enfront de secundaris	38
5.7. Impacte del tractament mèdic i quirúrgic en la cognició i la comorbiditat psiquiàtrica	38
6. Tremolor essencial. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats.....	40
6.1. Introducció	40
6.2. Epidemiologia	40
6.3. Clínica	40
6.4. Neuropatologia i neuroimatgeria	41
6.5. Cognició en el tremolor essencial	44
6.6. Síntomes neuropsiquiàtrics en el tremolor essencial	45
6.6.1. Ansietat	45
6.6.2. Depressió	45
6.7. Tractament	46
Bibliografia.....	47

1. Malaltia de Huntington

Jesús Pérez Pérez i Saul Martínez-Horta

1.1. Introducció

La malaltia de Huntington (MH) és una malaltia hereditària, neurodegenerativa, progressiva coneguda des de l'edat mitjana com el ball de Sant Vito. Va ser descrita per George Huntington el 1872, en el seu assaig *On Chorea*, en el qual descrivia els moviments semblants a un ball que patien diferents generacions de diverses famílies de pacients atesos pel seu avi i el seu pare, que eren metges. En el seu assaig, a part dels moviments coreics, descrivia la tendència a la bogeria i al suïcidi dels pacients, i també la naturalesa genètica de la malaltia.

1.2. Epidemiologia

L'MH té una distribució global amb més prevalença a Europa, Amèrica del Nord i Austràlia i menys a Àsia o Àfrica. La incidència anual és de 0,38 casos per cent mil habitants a l'any. La prevalença mundial seria del 2,71 per cent mil habitants (Pringsheim i altres, 2012); no obstant això, la prevalença en poblacions descendents d'uropeus és de 5,70 per cent mil habitants, mentre que a Àsia és de 0,40. La prevalença més gran d'MH al món es dona al llac Maracaibo (Veneçuela), on es creu que hi ha uns deu mil individus afectats per la malaltia.

1.3. Genètica

L'MH és una malaltia genètica amb una herència autosòmica dominant; les possibilitats d'heretar-la quan hi ha un progenitor portador del gen són del 50 %, i afecta igual homes i dones.

L'MH és deguda a l'expansió inestable d'un triplet CAG (citosina, adenosina i guanina) en el gen de la huntingtina (IT15), que es troba en el braç curt del cromosoma 4. Aquest gen codifica la huntingtina, una proteïna que conté una cadena de poliglutamines; com més repeticions CAG, més inestable serà el gen i la proteïna codificada (Ross i Tabrizi, 2011). Aquesta proteïna anòmala no es processa correctament, per la qual cosa la seva degradació està limitada i es produeix una acumulació intranuclear.

El gen normal conté de 10 a 26 repeticions CAG. Les persones amb un gen que conté de 27 a 35 repeticions es considera que presenten una forma inestable –però no patogènica– de la mutació. El risc de transmissió a la descendència que confereix aquesta mutació és més gran com més repeticions presenti el gen. Quan el pacient té de 36 a 39 repeticions es parla de penetrància reduïda,

de manera que els pacients desenvoluparan formes lleus de la malaltia a l'edat senil. Les persones amb 40 repeticions o més desenvoluparan formes completes de la malaltia (Walker, 2007).

Hi ha estudis que suggereixen que en les formes inestables o al·lels intermedis (27 a 35 CAG) hi hauria determinades anomalies motores, cognitives i conductuals (Killoran, 2013; Squitieri, 2012). Aquests resultats tenen implicacions a l'hora de fer un consell genètic.

Hi ha una clara relació entre el nombre de repeticions CAG i l'edat d'inici dels símptomes. Aproximadament el 60-70 % de la variància en l'edat d'inici dels símptomes està justificada per la longitud de les repeticions; així, CAG majors estarien associats amb edats d'inici més joves; no obstant això, no hi hauria una influència de la longitud del segon al·lel en l'edat d'inici dels símptomes, fins i tot si aquest també hagués mutat (Lee i altres, 2012).

L'anticipació és un fenomen pel qual la malaltia tendeix a manifestar-se abans en els fills que en els pares. La inestabilitat del gen és més gran com més elevat és el nombre de poliglutamines que presenta, és a dir, com més CAG més possibilitats hi ha que es produeixi una expansió. En el cas dels homes, la meiosi serà més inestable i l'herència per via paterna serà la causant de la major part dels casos juvenils i infantils de la malaltia, anomenada malaltia de Westphal, que es comportarà fenotípicament de manera diferent (Walker, 2007; Ross i Tabrizi, 2011).

1.4. Fisiopatologia

La huntingtina mutada estaria implicada en la disrupció de múltiples funcions cel·lulars, com poden ser la degradació de proteïnes, la funció mitocondrial, el transport axonal o la transcripció gènica (Ross i Tabrizi, 2011). L'alteració d'aquestes funcions, juntament amb la incapacitat per a una correcta degradació de la huntingtina, dóna lloc a agregats proteics amb la seva acumulació intranuclear, que produirà dany cel·lular, disfunció neuronal i posteriorment mort neuronal (Young, 1997).

L'atròfia de l'estriat serà la troballa neuropatològica més rellevant de l'MH; observarem una atròfia del caudat i el putamen acompanyada de pèrdua neuronal, astrogliosi i microgliosi reactiva (Vosattel i altres, 1985). Des del punt de vista microscòpic, el que més destacarà serà la pèrdua de les neurones espineses de mida mitjana amb preservació de les neurones grans. Aquestes neurones mitjanes es corresponen amb el 80 % de les neurones de l'estriat i tenen com a objectiu la projecció inhibidòria del neurotransmissor GABA (Ross i Tabrizi, 2011).

1.5. Manifestacions clíniques

L'MH es caracteritza per una triada clínica clàssica consistent en alteracions motores, cognitives i psiquiàtriques que s'inicien a l'edat adulta. L'edat típica de presentació és cap als 30-40 anys; en el 10 % dels pacients s'inicia abans dels 20 anys en la variant anomenada de Westphal, i en un 25 % dels casos l'edat de debut estarà per sobre dels 60 anys. La malaltia progressa i es produeix un declivi funcional a mesura que els símptomes motors avancen, afecten la marxa i la parla o es presenta disfàgia. Els símptomes cognitius també progressen fins al grau de demència, i la major part dels pacients acaben ingressats en institucions. La mort arriba de deu a trenta anys després de l'inici dels símptomes (Walker, 2007).

1.5.1. Síntomes motors

La corea és el símptoma més freqüent de l'MH. Fenomenològicament es caracteritza per moviments involuntaris que van d'un costat a l'altre del cos i són irregulars i no predictibles. Normalment afecten la cara, el coll, el tronc i les extremitats; quan afecten les extremitats, generalment comencen per les parts distals, els dits, i a mesura que la malaltia avança es fan més proximals. La impersistència motora serà una altra de les característiques de la malaltia, amb una incapacitat per a mantenir una postura específica, i també per a fer activitats que requereixin una gran precisió. A vegades, els pacients presenten anosognòsia dels moviments. Segons avança la malaltia, els moviments augmenten en amplitud, es fan bal·lístics, i es presenten moviments de flexoextensió del tronc. La corea s'agreuja en estats d'excitació, ansietat o estrès, i també amb la concentració. Amb la progressió de la malaltia la corea es va transformant progressivament en distonia i rigidesa.

Les anomalies de la motilitat ocular són un dels símptomes més precoços i comuns de l'MH. S'observa una alteració a l'inici dels moviments sacàdics amb més latència al començament, incoordinació a l'inici de la mirada voluntària tant en el pla horitzontal com en el vertical, amb un component d'apràxia oculomotora. Els pacients solen tenir molta dificultat a inhibir els moviments cefàlics a l'inici dels moviments sacàdics i també solen parpellejar per tal d'aconseguir iniciar els moviments sacàdics. A més, també han estat descrites anomalies en els moviments antisacàdics (Patel, 2012).

Amb la progressió de la malaltia s'afectaran la marxa i l'equilibri, que, juntament amb les alteracions de l'oculomotricitat, comportaran un major risc de caigudes. Altres alteracions motores habituals són la distonia, l'atetosi, la mioclònia, els tics o el parkinsonisme (Walker, 2007).

La disàrtria també avança al llarg de la malaltia fins a arribar a l'anàrtria, amb la consegüent dificultat per a la comunicació dels pacients. La disfàgia també és una constant al llarg de la malaltia i pot ser causa d'una gastrostomia per a alimentar-se, o de broncoaspiració, una de les principals causes de defunció dels pacients juntament amb les caigudes (Walker, 2007).

En la variant juvenil o de Westphal sol predominar el fenotip rígid acinètic amb mioclònia, en el qual es poden produir crisis epilèptiques (Walker, 2007).

1.5.2. Síntomes cognitius

La deterioració cognitiva progressiva constitueix una característica clínica inherent a l'MH (Walker, 2007). La simptomatologia cognitiva pot ser molt heterogènia entre pacients i, malgrat que múltiples dominis puguin veure's afectats, sol prevaler un major grau d'afectació en determinades funcions cognitives al llarg de les diferents fases de la malaltia (Dumas i altres, 2013).

Els símptomes cognitius apareixen molt precoçment en forma d'alteracions subtils amb poc o nul impacte sobre el grau d'independència en les activitats de la vida diària. A mesura que la malaltia progressa, es produeix una exacerbació d'aquests símptomes cap a la demència. Els dominis cognitius més afectats inclouen la velocitat de processament, el llenguatge, la memòria, les funcions executives i l'atenció, i finalment les habilitats visuoespacials (Lawrence i altres, 2000; Robbins i altres, 2007, 2010; Snowden i altres, 2002; Stout i altres, 2011). El procés de deterioració cognitiva pot dividir-se en tres fases: fase prodròmica, fase clínica i demència. Aquestes fases es defineixen eminentment sobre la base de la reducció que representen sobre el grau d'independència funcional i la necessitat d'atenció (Beglinger i altres, 2010; Shoulson i Fahn, 1979).

Durant la fase prodròmica no sol haver-hi evidència detectable de clínica neurològica franca. Malgrat això, els pacients solen referir queixes en forma de dificultats de memòria, concentració o resolució de problemes (Verny i altres, 2007). Els primers canvis cognitius detectables tenen lloc al voltant de quinze anys abans de l'inici de la clínica motora (Paulsen i altres, 2008; Tabrizi i altres, 2011; Van Duijn i altres, 2007). Amb independència de les queixes subjectives, aquests canvis es caracteritzen per l'alteració o disminució significativa del rendiment en funcions executives com la flexibilitat, el raonament abstracte, la presa de decisions o la fluència verbal (Larsson i altres, 2008; Lemiere i altres, 2004; Van Walsem i altres, 2010). Mentre que les funcions lingüístiques es mostren preservades, poden fer-se evidents dificultats relacionades amb la construcció d'estructures sintàctiques complexes (Larsson i altres, 2008). La memòria de treball i l'atenció també es mostren alterades precoçment, juntament amb les funcions mnemòniques, les quals, al seu torn, mostren un gran benefici intervingut per les pistes i/o el reconeixement, cosa que suggereix fallades en la recuperació i no en la codificació de la informació (Montoya i altres, 2006; Robbins i altres, 2000; Solomon i altres, 2007). Totes aquestes alte-

racions poden repercutir notablement en les habilitats ocupacionals, finances i domèstiques; és per això que els portadors asimptomàtics poden necessitar una exploració neuropsicològica completa per a determinar l'estat de les seves capacitats per a treballar, conduir i prendre decisions (Beglinger i altres, 2010).

Amb l'emergència dels símptomes neurològics durant la fase clínica, es presenta una notable exacerbació de la deterioració cognitiva. L'alteració de les funcions executives mostra un notable empitjorament, i es fa molt evident l'alteració del raonament abstracte i de la planificació (Dumas i altres, 2013). Mentre que la memòria semàntica es manté relativament estable, s'evidencia una notable deterioració de la memòria episòdica i prospectiva; a més, es mostra un rendiment molt pobre en l'aprenentatge de nova informació i en la recuperació d'aquesta (Butters i altres, 1994; Lundervold i altres; Robbins Wahlin i altres, 2010; Verny i altres, 2007). Des del punt de vista lingüístic, la marcada reducció de la fluència i alentiment en la producció de llenguatge es fa molt evident. En aquesta fase, també comencen a manifestar-se alteracions franques en l'organització visuoespacial (Butters i altres, 1994).

Durant les fases més avançades, la demència predomina en una proporció molt notable de pacients (Lundervold i altres, 1994; Zakzanis, 1998). Totes les funcions cognitives es mostren greument alterades, i es fa evident un alentiment i una incapacitat molt importants per a l'organització i mobilització de recursos cognitius. En les fases finals, les habilitats lingüístiques es mostren pràcticament abolides (Zakzanis, 1998).

1.5.3. Síntomes conductuals

Les alteracions neuropsiquiàtriques constitueixen un símptoma central de l'MH, responsable de graus d'estrès molt importants en pacients i cuidadors, i representa un dels motius principals d'institucionalització (Hamilton i altres, 2003). Al voltant del 78-98 % dels pacients amb MH desenvolupa algun tipus de símptoma neuropsiquiàtric, inclosos trastorns afectius, de la motivació, psicosis, episodis maníacs, conducta disexecutiva, irritabilitat i agressivitat (Paulsen i altres, 2001; Van Duijn i altres, 2007). En el context d'episodis maníacs, la presentació clínica dels símptomes és idèntica a l'observat en el trastorn bipolar (Van Duijn i altres, 2008). Si bé alguns d'aquests símptomes són relativament poc freqüents, com és el cas del trastorn obsessiu compulsiu o la psicosis, altres semblen acompanyar o reflectir el procés neurodegeneratiu progressiu (Paulsen i altres, 2001). Malgrat la notable prevalença dels símptomes afectius, ara per ara encara no es coneix amb certesa si representen un símptoma integral de la malaltia, si són resposta als estressors relacionats amb la realitat a la qual estan exposats els pacients o una combinació de tots dos elements (Van Duijn i altres, 2007).

Els símptomes que amb més freqüència podem observar al llarg del curs de l'MH són la disfòria, l'agitació, la irritabilitat, l'apatia, l'ansietat, la desinhibició i l'eufòria (Paulsen i altres, 2001; Van Duijn i altres, 2014).

Durant la fase presintomàtica hi ha evidència d'un increment en la freqüència i gravetat d'alguns símptomes neuropsiquiàtrics (Tabrizi i altres, 2011; Thompson i altres, 2012). Específicament, s'observa un augment de la simptomatologia depressiva, l'apatia i la conducta perseverativa relativa a controls sans, juntament amb un notable empitjorament progressiu de l'apatia al llarg de l'evolució de la fase presintomàtica (Duff i altres, 2007; Tabrizi i altres, 2011).

La clínica de tristesa generalitzada, simptomatologia depressiva en forma de desesperança, culpa i remordiments i l'ansietat apareixen molt aviat (Larsson i altres, 2006), malgrat que l'apatia i la irritabilitat sembla que són els símptomes més precoços (Van Duijn i altres, 2007). La ideació i consumació suïcida representen un símptoma molt freqüent (Robbins Wahlin i altres, 2000); la taxa de suïcidi en població amb MH és més de dues vegades superior a la de la població general i es veu un increment del risc suïcida quan comencen els símptomes (Paulsen i altres, 2005).

1.6. Tractament

Actualment no hi ha un tractament que curi l'MH i tots els tractaments s'enfoquen a un tractament simptomàtic dels trastorns del moviment i dels símptomes psiquiàtrics.

L'únic tractament aprovat específicament per a l'MH és la tetrabenazina, que causa depleció de la dopamina i el principal efecte secundari del qual és l'apatia i la depressió, motiu pel qual se n'ha de monitorar l'ús; altres efectes secundaris d'aquest fàrmac són l'insomni, la hipersòmia i símptomes parkinsonians, especialment quan la distonia i la rigidesa substitueixen la corea (Reilmann, 2013; Killoran, 2014).

Els neurolèptics són els fàrmacs preferits per al tractament de la corea a Europa, Amèrica del Nord i Austràlia (Ha i Fung, 2012). L'amantadina pot ser també eficaç per al tractament de la corea, així com l'estimulació cerebral profunda del GPi (Reilmann, 2013; Fasano i altres, 2008; Killoran, 2014).

El tractament dels símptomes psiquiàtrics és complex atesa l'àmplia varietat de manifestacions, com l'ansietat, la irritabilitat, l'agitació, la impulsivitat, les obsessions, les compulsions o la psicosi. Els ISRS (inhibidors selectius de la recaptació de serotonina) són els més emprats per al tractament de la irritabilitat, l'ansietat i la depressió. Els neurolèptics (típics i atípics) són emprats per al tractament de la psicosi però també de la corea (Epping i Paulsen, 2011). Les discinèsies tardanes i el parkinsonisme seran els efectes secundaris més freqüents dels neurolèptics, per la qual cosa el seu ús es reserva per a quan altres

medicacions no han estat eficaces. Les benzodiazepines són utilitzades en el tractament de l'ansietat i l'insomni. Per al tractament dels trastorns cognitius, ara per ara no hi ha cap tractament que hagi demostrat efectivitat (Killoran, 2014).

2. Degeneració corticobasal. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Helena Bejr-kasem Marco

2.1. Introducció

La degeneració corticobasal (DCB), juntament amb la paràlisi supranuclear progressiva (PSP) i l'atròfia multisistèmica (AMS), constitueixen els anomenats «parkinsonismes atípics». Es caracteritzen per una resposta pobre a la medicació dopaminèrgica i per la presència de símptomes motors característics. Aquestes diferències són explicades per un substrat anatomopatològic diferent que el de la malaltia de Parkinson, i n'anirem explicant les característiques al llarg dels tres temes següents. La delimitació clínica dels diferents parkinsonismes atípics ha permès descriure un patró diferencial de patologia cognitiva i conductual per a cadascun, que estarà en relació, com els símptomes motors, amb un substrat neuropatològic particular.

En aquest apartat desenvoluparem les característiques clíniques i neuropsiquiàtriques i també el substrat neuropatològic de la DCB, caracteritzada principalment per un parkinsonisme marcadament asimètric i una deterioració cognitiva de perfil frontosubcortical.

Classificació neuropatològica simplificada de les malalties neurodegeneratives

Es presenta com a guia una classificació neuropatològica simplificada de les malalties neurodegeneratives:

1) α -sinucleïnopaties

- a) Malaltia de Parkinson
- b) Demència per cossos de Lewy
- c) Atròfia multisistèmica

2) Taupaties

- d) Degeneració corticobasal
- e) Paràlisi supranuclear progressiva
- f) Demència frontotemporal amb parkinsonisme

3) Malalties per expansió de poliglutamina

- g) Malaltia de Huntington
- h) Atàxies espinocerebel·loses (SCA)

4) Malalties amiloïdòtiques

- i) Malaltia d'Alzheimer

5) Malalties priòniques

- j) Malaltia de Creutzfeldt-Jacob

2.2. Epidemiologia

La DCB debuta típicament entre la sisena i la vuitena dècades de vida, amb una edat mitjana d'inici de seixanta-tres anys (Wenning i altres, 1998). Es tracta d'una malaltia esporàdica, de manera que els casos familiars són anecdòtics.

Es considera una malaltia neurodegenerativa rara, encara que la seva incidència i prevalença real es desconeix (s'estima que la seva prevalença és de 5-7/10⁵ habitants). La mitjana de supervivència és de vuit anys després del debut.

2.3. Clínica

La DCB pot presentar-se inicialment tant amb símptomes motors com cognitius, cosa que de vegades fa difícil el diagnòstic precoç.

La forma de presentació més típica, però, és en forma de parkinsonisme marcadament asimètric, clàssicament en forma de malaptesa d'un braç (rígid, distònic, acinètic o apràxic). Al llarg de l'evolució, és freqüent que s'afegeixin altres símptomes (Wenning i altres, 1998; Mahapatra i altres, 2004):

- **Corticals (CORTICO-):** afectació sensitiva, fenomen membre «aliè», apràxia ideomotora, afàsia, signes d'alliberament frontal i demència.
- **Ganglis basals (-BASAL):** bradicinèsia, rigidesa, tremolor, mioclònia, inestabilitat postural i trastorn de la marxa.

L'afectació **sensitiva cortical** consisteix en l'entumiment o formigueig del membre afectat (generalment un braç), associat a agrafoestèsia i aestereognòsia. Aquest fenomen es deu al fet que l'afectació cortical frontal posterior i parietal característica de la DCB implica el còrtex sensitiu primari. A vegades, s'associa a l'anomenat **fenomen del membre «aliè»**, que pot descriure's com la sensació que «el braç no em pertany» o segueix «la seva pròpia voluntat», acompanyat de moviments involuntaris, com agafar-se a roba, mobles, persones... Pot haver-hi un fenomen de negligència associat i que el pacient ni tan sols sigui conscient d'aquests moviments. L'anomenat «conflicte intermanual» consisteix que el membre aliè interfereix amb l'activitat voluntària de l'altre braç. Aquest fenomen no es considera associat al còrtex sensitiu, sinó que sembla més aviat respondre a una falta del control inhibitori de moviments involuntaris del gir frontal inferior.

L'apràxia més freqüent en la DCB és la ideomotora. Generalment és bilateral, però asimètrica, i es defineix com una alteració en l'habilitat per a fer moviments amb un propòsit determinat. Clínicament pot detectar-se com una afectació en relació amb la imitació de les postures de mans que fa l'examinador, amb l'ús d'objectes reals, amb la mímica de l'ús d'objectes reals o amb la imitació de la mímica de l'ús d'objectes reals. Menys freqüent és l'apràxia melocinètica, que sol estar associada a l'apràxia ideomotora. L'apràxia melocinètica

L'agrafoestèsia i l'aestereognòsia

L'agrafoestèsia consisteix en la incapacitat de reconèixer signes (xifres o lletres) traçats sobre la pell, generalment del palmell de la mà. L'aestereognòsia consisteix en la incapacitat de reconèixer objectes per la seva forma mitjançant el tacte.

és més distal, altera la producció de moviments fins dels dits o les postures de la mà. També pot aparèixer apràxia de la marxa, en la qual el pacient sembla com si tingués el peu ancorat a terra en iniciar la marxa o es desplaça arrossegant els peus, «com si s'hagués oblidat de com caminar». També són possibles, encara que menys freqüents, l'apràxia orofacial, l'apràxia de l'obertura ocular, l'apràxia del fet de vestir i l'apràxia de la parla.

El símptoma cognitiu més freqüent en la DCB és l'apràxia ideomotora, present fins en un 70 % dels pacients.

Components de la pràxia

En la pràxia hi intervenen dos components: el conceptual representacional (la representació abstracta de la tasca = apràxia ideatòria) i el de producció-execució (que integra la representació sensoriomotora amb els processos motors necessaris per a dur-la a terme = apràxia ideomotora). S'ha demostrat que el lòbul frontal (àrea motora suplementària) i el lòbul parietal superior, així com les connexions entre aquests són fonamentals per a aquest procés. Els pacients amb DCB solen empitjorar en un començament en les tasques de producció-execució; més endavant, amb l'evolució de la malaltia, apareix l'afectació en tasques representacionals (Goldmann Gross i altres, 2008). Atès que, encara que de manera asimètrica, la malaltia afecta tots dos hemisferis, l'apràxia té lloc en pacients tant amb afectació predominant de l'hemisferi dominant com del no dominant.

En la deterioració cognitiva pròpia de la DCB és característica l'afàsia **no fluent** (Graham i altres, 2003), és a dir, la disminució de la producció del llenguatge amb preservació relativa de la comprensió i fenòmens acompanyants com anomia, parafràses fonemàtiques o agramatisme. De vegades, no es presenta predominantment en forma d'alteració del llenguatge, sinó com **un canvi conductual progressiu** (desinhibició, canvis en la conducta alimentària...), de manera semblant al que passa en la demència frontotemporal. També és comuna la **disfunció executiva** i, en correspondència amb l'afectació parietal, també s'afecten les **habilitats visuoespacials** i el **càlcul**. En canvi, atès que el lòbul temporal està relativament menys afectat, la memòria semàntica i la memòria episòdica no estan tan afectades com en la malaltia d'Alzheimer (Graham i altres, 2003). Els **signes d'alliberament frontal** són respostes que apareixen normalment en etapa fetal i postnatal i que desapareixen amb la maduració del sistema nerviós central. Poden reaparèixer en un gran nombre de malalties neurodegeneratives i, per tant, no són específics de la DCB. Són el reflex glabellar, el reflex palmomentonià, el reflex de succió i el reflex de prensió (Agustí Codina Puiggrós i altres).

Encara que existeixen certs trets diferencials, la considerable heterogeneïtat entre pacients i l'encavalcament simptomàtic amb altres malalties neurodegeneratives fa que de vegades sigui difícil establir un diagnòstic clínic (vegeu taula 1).

Taula 1. Possibles errors diagnòstics en la DCB

Canvis conductuals marcats	Degeneració frontotemporal
Predomini de l'alteració del llenguatge	Afàsia progressiva primària

Anomalies oculomotores i alteració de l'equilibri	Paràlisi supranuclear progressiva (PSP)
Disfunció cognitiva predominant amb escassa simptomatologia extrapiramidal	Malaltia d'Alzheimer (EA)

Diferents tipus d'afàsia

Adjuntem una taula amb els diferents tipus d'afàsia

Taula 2. Tipus d'afàsia

Tipus d'afàsia	Fluència	Repetició	Comprensió	Nominació
Motora	No fluent	Alterada	Conservada	Alterada
Sensitiva	Fluent	Alterada	Alterada	Alterada
Conducció	Fluent	Molt alterada	Alterada	Alterada
Transcortical motora	No fluent	Conservada	Conservada	Alterada
Transcortical sensitiva	Fluent	Conservada	Alterada	Alterada
Transcortical mixta	No fluent	Conservada	Alterada	Alterada
Anòmica	Fluent	Conservada	Conservada	Alterada
Global	No fluent	Alterada	Alterada	Alterada

Font: Extret d'A. Codina Puiggrós, S. Giménez Roldán i F. Morales Asín. «Examen neurològic». *Luzán*, núm. 5. Societat Espanyola de Neurologia.

2.4. Síntomes neuropsiquiàtrics

2.4.1. Deterioració cognitiva associada a DCB

Els símptomes cognitius poden precedir els símptomes motors fins en un terç dels pacients (Wenning i altres, 1998), que generalment presenten un rendiment cognitiu menor al llarg de la malaltia que els que comencen amb simptomatologia motora. Durant l'evolució de la malaltia hi haurà conversió a demència fins en un 70 % de casos (Wenning i altres, 1998). Es produeix una afectació de múltiples dominis, que generalment és més marcada que en la PSP o en l'MP.

L'afectació del llenguatge apareix en prop de la meitat dels pacients (Wenning i altres, 1998). En aquest domini concret, l'aparició abans o després dels símptomes motors no sembla que determini el grau d'afectació final (Kertesz i altres, 2000). Generalment, comença com una disfàsia lleu amb dificultats per a trobar les paraules, amb tendència al llarg del temps a desenvolupar una afàsia transcortical motora (clínica similar a l'afàsia motora, amb dificultats en la iniciació, espontaneïtat i organització de la parla) i, en estadis avançats, afectació de la comprensió de frases complexes. No obstant això, es considera que l'afectació motora, l'apràxia ideomotora i la disfunció executiva tenen un paper fonamental en el rendiment final del llenguatge (Murray i altres, 2007). Això és aplicable també al cas de l'agrafia (present en el 30-40 %), que

es pot observar fins i tot en pacients que no presenten afàsia (Murray i altres, 2007). Encara que seria lògic pensar que els pacients que tenen una atròfia predominant de l'hemisferi dominant presenten més afectació del llenguatge, la veritat és que aquesta relació no està tan clara ni el cas de la DCB (Kertesz i altres, 2000).

Hi ha una tendència que la generació de paraules de baixa freqüència estigui especialment alterada, de manera similar al que passa en la PSP, probablement per afectació d'àrees responsables de la recuperació del lèxic i del procés fonològic durant la generació de paraules, com la *pars triangularis* del gir frontal inferior i el còrtex frontal dorsolateral (Rittman i altres, 2013).

Es produeix, per tant, una clara afectació de les fluències fonètiques i semàntiques en la DCB; no obstant això, s'ha observat una nominació preservada en la majoria de pacients (Massman i altres, 1996).

Al llarg de l'evolució, totes les funcions del llenguatge empitjoren, i pot ser que paral·lelament al desenvolupament de demència. Això converteix l'avaluació del llenguatge en un bon mètode per a conèixer la progressió en el rendiment cognitiu. A més, l'exploració neuropsicològica pot resultar impossible en pacients afàsics, per la qual cosa aquesta avaluació pot ser l'única eina que tinguem per a monitorar la progressió (Kertesz i altres, 2000; Murray i altres, 2007).

La **disfunció frontal executiva** associada a alteració de la conducta també és un símptoma comú de la DCB. L'alteració de la planificació i la presència de perseveració poden estar selectivament afectades en pacients amb demència lleu (Massman i altres, 1996), i la inatenció és més infreqüent. S'observa el «signe de l'aplaudiment» en prop del 40 % de pacients (també vist en demència per cossos de Lewy o en PSP). Aquesta disfunció executiva sembla explicar-se per l'atròfia bilateral del còrtex perirolàndic i el nucli estriat (Pillon i altres, 1995).

Per tant, en pacients amb DCB i demència, veurem una disfunció executiva més marcada que en l'MA, amb un pitjor rendiment en el WCST i en la fluència fonètica (amb millor fluència semàntica) (Pillon i altres, 1995).

La **memòria** es troba relativament preservada i, encara que en alguns estudis s'ha reportat un empitjorament al llarg del temps, el rendiment en memòria immediata i el record lliure són molt millors que en MA (Kertesz i altres, 2000; Pillon i altres, 1995). A més, aquests dèficits s'han atribuït més a un ús pobre d'estratègies de recuperació i codificació que a una afectació directa de la memòria.

Fins a la meitat de pacients amb DCB presenta **dificultats visuoespacials i visuoconstructives** (Pillon i altres, 1995). Típicament, els dèficits de localització espacial són més greus que els dèficits relacionats amb objectes (habilitat perceptiva) (Bak i altres, 2006), probablement a causa del dany del còrtex

occipitoparietal ventral. Certes síndromes visuals, com la síndrome de Balint o l'apràxia visuomotora, encara que rares, poden ser un signe predominant en alguns pacients (Murray i altres, 2007). L'alteració visuoespacial i visuoconstructiva pot ser tan marcada que els pacients poden tenir problemes a entendre com dibuixar una figura simple, llegir, usar monedes i enfocar. Neuropatològicament, aquests pacients presenten més afectació del lòbul occipital, cosa que indica un fenotip distintiu de DCB posterior. Poden fins i tot presentar-se com una síndrome de Gerstmann, que és més important que altres símptomes cognitius, conductuals o motors. No obstant això, generalment els dèficits visuoespacials solen correlacionar-se amb la cognició global i es troben més afectats que en el cas de l'MP o de l'atròfia multisistema, i són més semblants en el cas de la DCB i la PSP (Rittman i altres, 2013; Bak i altres, 2006).

Síndromes de Balint i Gerstmann

La **síndrome de Balint** es caracteritza per l'aparició d'una apràxia visuomotora (la persona no pot aconseguir el seu objectiu visual), una apràxia ocular (la persona no pot fixar la seva vista sobre un objectiu) i una simultagnòsia (la persona no pot percebre dos objectes al mateix temps).

La **síndrome de Gerstmann** es caracteritza per agrafia, agnòsia digital (incapacitat per a reconèixer els dits de les mans), acalculia i desorientació dreta-esquerra.

2.4.2. Conducta i manifestacions psiquiàtriques

Des del punt de vista neuropsiquiàtric, és característic el perfil d'«alteració frontal», incloent-hi apatia, desinhibició, comportament repetitiu, inatenció i hiperoralitat (recordant els símptomes conductuals propis de la demència frontotemporal). Aquest comportament frontal s'observa en el 30-45 % dels pacients a l'inici, i fins en el 60 % al llarg de la malaltia (Wenning i altres, 1998). Els símptomes neuropsiquiàtrics més comunament trobats en la DCB (Mahapatra i altres, 2004) són:

- Depressió (73 %)
- Apatia (40 %)
- Ansietat
- Irritabilitat
- Desinhibició, impulsivitat, hipersexualitat
- Riure inadequat, comportament antisocial
- Conductes d'utilització
- Al·lucinacions
- Símptomes obsessius compulsius (pensaments recorrents, actes repetitius, actes de comprovació, perfeccionisme)

Fins a tres quartes parts dels pacients desenvoluparan depressió al llarg de la malaltia. Alguns autors relacionen l'alta freqüència de depressió amb el fet que, a diferència de la PSP, l'*insight* de la malaltia està generalment preservat.

Probablement també hi tingui un paper important el fet que no existeix tanta afectació del còrtex prefrontal medial, la qual cosa també explicaria la presència de menys apatia aïllada (Murray i altres, 2007).

2.5. Neuropatologia i neuroimatgeria

La DCB es caracteritza per atròfia cortical focal centrada majoritàriament en el lòbul frontal posterior perirolàndic i el còrtex parietal, amb relativa preservació de les regions temporals i occipitals. Generalment és de caràcter asimètric, afecta predominantment un hemisferi, però si la presentació és en forma d'afàsia/demència, la degeneració del còrtex frontal i temporal pot ser més marcada i simètrica. Es produeix mort neuronal també en la substància negra, l'estriat i el cos callós. En les neurones i cèl·lules glials supervivents d'aquestes àrees trobarem acumulació de tau hiperfosforilada (Yoshida, 2006).

Els estudis per neuroimatgeria poden ser poc informatius al principi de la malaltia. A mesura que avança, es produeix atròfia cortical (generalment asimètrica), que afecta majoritàriament el còrtex parietal o frontoparietal. Pot veure's també atròfia del cos callós i augment de la grandària de ventricles laterals. A vegades, podem veure atròfia dels ganglis basals o altres signes com hiperintensitat T2 en el nucli lenticular o hipointensitat de putàmens. Els estudis fets amb TEP mostren una reducció del metabolisme en caudat, putamen i tàlem, juntament amb hipometabolisme cortical asimètric (frontal, parietal i de vegades temporal) (Penyes-Martínez i altres, 2012).

2.6. Conclusions

Els símptomes neuropsiquiàtrics són una part important de la clínica de la DCB. Els canvis conductuals es presenten sobretot com una síndrome «hipofrontal». Els canvis de personalitat poden assemblar-se als que tenen lloc en la demència frontotemporal, mentre que la depressió està present en molts pacients, de manera semblant a altres demències subcorticals. La disfunció severa del llenguatge, juntament amb la deterioració de les funcions executives i visuoespacials, representen els pilars de la disfunció cognitiva en la DCB. L'afàsia resulta un signe diferenciador pel que fa a altres parkinsonismes, mentre que la memòria indemne i la simptomatologia motora permeten distingir la DCB de l'MA. Ara per ara, no hi ha evidència de tractament per a la demència en la DCB.

Lectures recomanades

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

Robert K. Mahapatra; Mark J. Edwards; Jonathan M. Schott; Kailash P. Bhatia (2004, desembre). «Corticobasal degeneration». *The Lancet Neurology* (vol. 3).

3. Atròfia multisistèmica. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Helena Bejr-kasem Marco

3.1. Introducció

L'atròfia multisistèmica (AMS) és una malaltia neurodegenerativa espontània causada pel dipòsit d' α -sinucleïna. El terme «multisistema» reflecteix la important extensió del dipòsit anòmal al llarg de diverses estructures cerebrals, que dóna lloc a una proporció variable de simptomatologia cerebel·losa, parkinsoniana, autonòmica i piramidal. La presència de trastorns cognitius en fases inicials de l'AMS s'ha considerat clàssicament un factor d'exclusió. No obstant això, a mesura que s'avança en la matèria, els símptomes cognitius i neuropsicològics s'han establert com una realitat que cal tenir en compte, perquè, si bé no destaquen per la seva freqüència, sí que són altament rellevants per a la qualitat de vida del malalt. No s'ha trobat cap tractament efectiu per a l'AMS i els tractaments simptomàtics per als pacients continuen sent limitats.

3.2. Epidemiologia

S'han fet molt pocs estudis epidemiològics sobre l'AMS, per la qual cosa les xifres reals d'incidència i prevalença es desconeixen formalment. S'estima que la incidència és de 3 pacients per 10⁵ habitants/any, i la prevalença estaria entorn de 2-5 casos per 10⁵ habitants (Tison i altres, 2000).

L'AMS afecta igual homes i dones. L'inici de la malaltia és després dels 50 anys, generalment en la sisena dècada de vida, amb una supervivència mitjana de 6-9 anys després del debut (Watanabe i altres, 2002). No obstant això, hi ha una gran variabilitat entre pacients i s'han descrit supervivències superiors a quinze anys. La malaltia es manifesta de manera completa en els primers 4-5 anys i la mort es produeix per problemes pulmonars o mort sobtada nocturna. Els factors de risc són un debut després dels 60 anys, la presència d'estridor i símptomes de disfunció autonòmica greus.

3.3. Clínica

La simptomatologia principal inclou graus variables d'afectació del sistema nerviós autonòmic, símptomes cerebel·losos i parkinsonians i signes piramidals. No obstant això, l'AMS es pot subclassificar segons si el pacient presenta un predomini de clínica parkinsoniana (AMS-P), que representa el 80 % dels casos, o un predomini de clínica cerebel·losa (AMS-C) (Wenning i altres,

1994). Encara que tots dos subtipus presenten una supervivència semblant, els pacients amb AMS-P tenen una progressió més ràpida dels símptomes i una major deterioració clínica.

La imatge clínica de l'AMS-P pot ser molt similar a una malaltia de Parkinson (MP), especialment a l'inici. Per tant, és esperable trobar un **parkinsonisme**, amb bradicinèsia, rigidesa i/o tremolor. Existeixen certs trets diferencials, per exemple, el parkinsonisme és generalment simètric (a diferència de l'MP) i no respon bé a la levodopa. No obstant això, cal tenir en compte que un 30-65 % de pacients respon a levodopa inicialment (Hughes i altres, 1994). El tremolor en l'MSA-P generalment és postural, i és més infreqüent el tremolor de repòs. També és característica la presència de **distonia craniocervical**. La distonia és una contractura muscular involuntària i persistent, que dóna lloc a postures anormals o a moviments repetitius de torsió i que, en el cas de l'AMS, afecta predominantment la musculatura cervical (cosa que provoca l'anomenat anterocoli o flexió del coll) i cranial (musculatura orofacial baixa, llavis i platisma). La distonia laríngia és també característica i dóna lloc a una **hipofonia** i **disàrtria de to agut**, així com a un risc augmentat de mort sobtada. També hi ha una alteració precoç dels **reflexos posturals** en comparació de l'MP, però en canvi les caigudes apareixen més tardanament que en la PSP.

Tots aquests signes poden no estar presents a l'inici de la malaltia, cosa que complica el diagnòstic.

Igual que l'MP i la demència per cossos de Lewy, l'AMS és una sinucleinopatia, i com a tal és característica la presència d'un **trastorn de conducta del son REM** que pot precedir l'aparició de símptomes motors.

L'AMS-C pot presentar qualsevol dels símptomes anteriors, però es caracteritza pel predomini de simptomatologia cerebel·losa: **atàxia de membres i de la marxa** (afectació de la coordinació dels moviments, que porta a moviments poc controlats, vacil·lants, manca de seguretat en la marxa amb augment de la base de sustentació), **alteracions de l'oculomotricitat** (nistagme, hipermetria dels moviments sacàdics) i **parla escandida** (pronunciació de les paraules separades per síl·labes, parla lenta i interrompuda).

No obstant això, la simptomatologia parkinsoniana i cerebel·losa pot estar present en tots dos subgrups, per la qual cosa la distinció clínica és qualitativa i, a vegades, complexa. Fins a la meitat de pacients amb AMS-C presenta parkinsonisme en l'exploració (Albanese i altres, 1995). La simptomatologia cerebel·losa està present de manera prominent i des de l'inici en l'AMS-C, però apareix també de manera més tardana i subtil en l'AMS-P. Tots dos subgrups comparteixen la presència de **disfunció autonòmica**, que fins en un 50 % dels casos apareix precoçment, cosa que permet la distinció d'altres parkinsonismes o patologies primàries del cerebel. Normalment es manifesta en forma d'alteracions genitourinàries (urgència miccional, buidament incomplet de l'orina, disfunció sexual, etc.), gastrointestinals (restrenyiment) o cardio-

vasculars: hipotensió ortostàtica (disminució de la pressió arterial amb els canvis posturals), que pot arribar a ser tan greu que impossibiliti la bipedestació del pacient, síncope de repetició, etc.

3.4. Neuroimatgeria i neuropatologia

L'AMS-P i l'AMS-C presenten per ressonància magnètica graus variables d'atròfia **estriatal**, en **tronc encefàlic** i en **cerebel**. A més, s'ha descrit amb tècniques més sofisticades de quantificació de volum cerebral per ressonància magnètica, pèrdua neuronal **cortical** que bàsicament es produeix en àrees on projecta l'estriat: còrtex sensitivomotor primari, còrtex prefrontal i premotor (Brenneis i altres, 2003). De vegades, es troben canvis més subtils que l'atròfia, com canvis de senyal en seqüències T2. La hiperintensitat de senyal en la protuberància i en els peduncles cerebel·losos mitjans probablement marquen la degeneració de fibres pontocerebel·loses, i donen una imatge característica anomenada *hot cross bun*. A vegades també es veu una banda hiperintensa lateral al putamen.

Quant a l'estudi neuropatològic, l'AMS és l'única patologia neurodegenerativa que afecta de manera primària la glia. Es produeix en aquestes cèl·lules la inclusió citoplasmàtica d'agregats d' α -sinucleïna (Papp i altres, 1989) juntament amb altres proteïnes (proteïna tau, ubiquitina). Aquestes inclusions es distribueixen selectivament en els ganglis basals (sobretot substància negra i putamen), còrtex motor primari i suplementari, locus ceruli, la formació reticular, centre autonòmic (nucli dorsal del vague, nucli ambigu, columna intermediolateral de la medul·la i el nucli d'Onuf) i el sistema pontocerebel·lós (protuberància, cerebel, nucli bulbar i nucli olivari) (Papp i altres, 1994). Segons si aquest dipòsit afecta més els ganglis basals o el sistema pontocerebel·lós, la manifestació clínica serà més compatible amb AMS-P o amb AMS-C, respectivament.

Si ho comparem amb el dipòsit d' α -sinucleïna en la malaltia de Parkinson, i pel que fa a la simptomatologia cognitiva, destaca que en l'AMS existeix dipòsit (i per tant, mort neuronal) tant en la substància negra com en l'estriat. En canvi, en l'MP es produeix una degeneració primària de la substància negra i, en conseqüència, una disfunció per falta de dopamina dels circuits nigrostriatals i frontostriatals. Atesa aquesta diferència entre alteració estructural primària enfront d'alteració funcional per fallada en la neurotransmissió (Soliveri i altres, 2000), caldria esperar que la disfunció executiva (circuit frontostriatal) estigui més afectada en l'AMS que en l'MP.

3.5. Cognició en atròfia multisistèmica

La patologia cognitiva no és un símptoma predominant de l'AMS. De fet, una afectació cognitiva greu a l'inici de la malaltia constitueix un signe de sospita d'un altre tipus de malalties neurodegeneratives, i durant molt temps s'ha

considerat un factor d'exclusió per al diagnòstic d'AMS. No obstant això, si fem una avaluació profunda i sistemàtica, podem trobar certs dèficits cognitius que mereixen ser estudiats.

Això no obstant, s'han fet escassos treballs sobre la prevalença dels trastorns cognitius en l'AMS. Una de les dificultats per a l'estudi del trastorn cognitiu en l'AMS és que l'heterogeneïtat clínica és àmplia i que el diagnòstic definitiu és únicament per necròpsia. En diferents estudis, i segons els criteris diagnòstics seleccionats, la concordança entre el diagnòstic clínic i el necroscòpic és variable i això dificulta la interpretació dels resultats. Però sí que s'han fet alguns estudis en pacients amb autòpsia confirmatòria que apunten al fet que les xifres de demència en l'AMS giren entorn del 14-15,7 % i que tendeixen a aparèixer tardanament (més de cinc anys després del diagnòstic) (Wenning i altres, 2000; O'Sullivan i altres, 2008). Amb tot, la conclusió dels autors sobre el moment d'inici de la deterioració cognitiva s'ha d'agafar amb cautela atès que, clàssicament, els pacients amb deterioració cognitiva inicial eren exclosos del diagnòstic. En un altre estudi en el qual aquest criteri d'exclusió no es va aplicar (Kitayama i altres, 2009) es va trobar una prevalença de deterioració cognitiva en AMS similar, del 17 %, encara que en aquest cas el diagnòstic era purament clínic i no disposem d'autòpsia confirmatòria. Tanmateix, aquest estudi donava la possibilitat de diagnosticar una AMS tot i amb trastorn cognitiu inicial, present en alguns pacients fins i tot abans dels símptomes motors (Kitayama i altres, 2009). Van descriure, a més, el patró de neuroimatgeria característic de la demència en AMS: atròfia cortical frontal i hipometabolisme frontal, delimitant les estructures anatòmiques probablement implicades.

L'estudi més ampli sobre AMS va ser un treball multicèntric fet a quaranta-quatre unitats especialitzades en trastorns del moviment el 2010 (Penyes-Martínez i altres, 2012). Tenien 398 malalts diagnosticats d'AMS clínicament, el 18,3 % dels quals va presentar una deterioració cognitiva significativa (Mattis \leq 125), altre cop xifres similars a les publicades prèviament. La prevalença d'aquesta deterioració cognitiva era semblant en els pacients amb AMS inicial i AMS avançada, per la qual cosa les conclusions d'estudis previs sobre la tendència de la deterioració cognitiva a aparèixer en estadis avançats eren, probablement, conseqüència de l'exclusió de pacients amb deterioració inicial. Els factors de risc oposats per al desenvolupament de demència van ser: simptomatologia motora greu, menys de deu anys d'escolaritat, sexe masculí, disfunció autonòmica cardiovascular i absència de trastorns genitourinaris i gastrointestinals (Brown i altres, 2010). El perfil cognitiu es va avaluar únicament amb l'escala Mattis, l'anàlisi detallada de la qual va mostrar que la subescala més afectada era «Iniciació/perseveració», així com una reducció marcada de les fluències verbals. No obstant això, únicament el 65 % dels pacients etiquetat com a AMS i deterioració cognitiva es va poder confirmar per autòpsia (la resta va correspondre a PSP, CBD...), per la qual cosa la limitació del diagnòstic clínic en els parkinsonismes sempre és un factor que cal tenir en compte.

Diversos autors han intentat perfilar millor la deterioració cognitiva associada a l'AMS. Robbins i altres (1992) van trobar una alteració de les funcions dependents de l'alteració del lòbul frontal i les seves connexions amb estructures subcorticals (ganglis basals), amb relativa conservació de la memòria a llarg termini o l'aprenentatge. En concret, els pacients amb AMS presentaven un rendiment pitjor en memòria de treball, planificació (Torre de Londres) i flexibilitat cognitiva (alternança entre categories) (Robbins i altres, 1992).

Més tard, els mateixos autors van intentar definir les diferències entre els dèficits frontals dels diferents parkinsonismes (van prendre en consideració AMS, MP i PSP), fent només les proves sensibles a aquestes funcions en pacients amb aquestes tres patologies (Robbins i altres, 1994). Van trobar que els dèficits en l'AMS eren molt similars als pacients amb MP, i tots dos menys greus que en els pacients amb PSP. Els pacients amb AMS i MP només semblava que es diferenciessin a la Torre de Londres: els pacients amb AMS feien el primer moviment tan ràpid com els controls, però augmentaven la latència en moviments successius. En canvi, els pacients amb MP presentaven augment de latència en el primer moviment i normalitat en la resta de moviments (Robbins i altres, 1994). La similitud del perfil cognitiu entre AMS i MP també ha estat descrita per altres autors (Testa i altres, 1993), que han trobat en ambdues patologies alentiment psicomotor i alteració de l'organització visuoespacial i les funcions visuoconstructives.

En l'AMS trobarem afectació en: fluència verbal, memòria de treball, *set-shifting*, *set-acquisition*, planificació, memòria verbal de record lliure i inhibició de respostes (Pillon i altres, 1995).

En canvi, els intents d'establir un perfil neuropsicològic que permeti diferenciar MP i AMS (recordem, ambdues sinucleïnopaties però amb un patró d'afectació diferent), no van aturar-se aquí. Pillon i altres (1995) van comparar la disfunció executiva en tots dos grups de pacients. Encara que tots dos van resultar similars, semblava que la disfunció executiva en l'AMS era més selectiva. De fet, en l'AMS es van trobar dèficits en la fluència verbal i en el Trail Making Test (TMT), però en canvi no es trobava afectat ni el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ni el Stroop Test. Atès que les tasques de fluència verbal o numèrica típicament avaluen la flexibilitat espontània, i l'Stroop i el WCST avaluen la flexibilitat reactiva (el subjecte ha d'alternar les seves respostes basant-se en indicadors externs), els autors van concloure que hi ha una pèrdua selectiva de la flexibilitat espontània en l'AMS amb conservació de la flexibilitat reactiva, contràriament al que passa en l'MP.

No obstant això, altres estudis no han aconseguit reproduir aquests resultats. Meco i altres (1996) van comparar també MP i AMS i van trobar perfils de disfunció executiva semblants en totes dues i només diferències en l'Stroop Test (els pacients amb AMS eren més lents i feien més errors). Van concloure

que en ambdues patologies hi havia una alteració de la flexibilitat cognitiva i que la flexibilitat reactiva estava especialment afectada en l'AMS (Meco i altres, 1996). Dujardin i altres (2003), en canvi, van trobar que tots dos subtipus de flexibilitat cognitiva estaven afectats en l'AMS, però que en l'MP únicament estava afectada la flexibilitat reactiva.

Els estudis que comparen AMS-P i AMS-C ofereixen també dades contradictòries.

Subtipus de flexibilitat cognitiva

Eslinger i altres (1993) van descriure dos subtipus de flexibilitat cognitiva (és a dir, l'habilitat per a alternar categories de conceptes o plans):

a) Flexibilitat espontània: habilitat per a generar internament un «set» d'idees o conceptes, elaborant estratègies per a alternar entre diferents categories de coneixement o respostes.

b) Flexibilitat reactiva: habilitat per a modificar una resposta o acció en resposta a una exigència ambiental i un context específic.

Per tant, es pot concloure que tant en MP com en AMS hi ha una afectació de la funció executiva similar i que l'avaluació de la flexibilitat cognitiva no és útil en el diagnòstic diferencial.

Tanmateix, malgrat les semblances en el perfil cognitiu inicial entre pacients amb AMS i MP, després d'un seguiment de vint-i-un mesos, els pacients amb AMS sembla que es deterioren més ràpidament (Soliveri i altres, 2000).

3.5.1. Neuroimatgeria en la deterioració cognitiva de l'AMS

Encara que en el treball de Brown i altres (2010) no es correlacionessin les dades de neuroimatgeria amb el perfil cognitiu de cada pacient, van atribuir de manera global la disfunció cognitiva a una alteració cortical frontal i de les connexions frontosubcorticals típica dels parkinsonismes. L'estudi abans citat de Kitayama i altres (2009), juntament amb el de Kawai i altres (2008), van mostrar que la deterioració cognitiva i la disfunció executiva en l'AMS es relacionen amb hipometabolisme frontal. L'any 2009, Chang i altres (2009) van fer una avaluació neuropsicològica extensa juntament amb neuroimatgeria a vint-i-tres pacients amb AMS. De manera conjunta, els pacients amb AMS van presentar més disfunció executiva que els controls i, en neuroimatgeria van mostrar una disminució a la substància grisa principalment a les regions frontals, juntament amb nucli caudat esquerre, l'hipocamp dret, el cerebel i l'ínsula bilateral.

S'han fet altres treballs interessants en els quals s'estudien els canvis en la neuroimatgeria a mesura que la malaltia progressa. Lyoo i altres (2008) van evidenciar que es desenvolupa un intens hipometabolisme cortical durant el curs de la malaltia, que començaria en el còrtex frontal i posteriorment s'estendria al còrtex parietotemporal. Aquesta progressió s'ha relacionat amb la deterio-

oració cognitiva progressiva i la ulterior demència. També s'ha descrit que l'hipometabolisme precoç en el caudat podria ser un factor de risc per al desenvolupament de demència.

3.5.2. Síntomes neuropsiquiàtrics en l'AMS

La presència de símptomes neuropsiquiàtrics en l'AMS no s'ha estudiat en profunditat. Un estudi amb una àmplia mostra de 286 pacients va trobar una freqüència de **símptomes depressius i ansietat** en l'AMS entorn del 40 % (Schrag i altres, 2010). La presència de **labilitat emocional**, amb riure i plor immotivats, s'ha establert com un símptoma característic (no pas específic) de l'AMS, i es troba present fins en un 35 % dels casos. Es produeix per una atròfia greu i concurrent de la protuberància, les fibres pontocerebel·loses i les cèl·lules de Purkinje cerebel·loses (Parvizi i altres, 2007), per la qual cosa hi ha més prevalença en casos d'AMS-C.

Finalment, diverses històries clíniques han descrit la presència d'al·lucinacions en l'AMS, que, per fenomenologia, podrien recordar les de l'MP, per la qual cosa, juntament amb el trastorn de conducta del son REM, podrien ser un símptoma comú en les α -sinucleïnopaties.

3.6. Tractament

Com abans hem assenyalat, no hi ha tractament curatiu per a l'AMS i tots els esforços en la pràctica clínica diària es dirigeixen a pal·liar la simptomatologia del pacient. La levodopa pot millorar fins a un 30 % dels pacients amb AMS-P en estadis inicials, però l'efecte és transitori en la gran majoria. Existeixen tractaments per a alleujar els símptomes derivats de la disfunció autonòmica, però no tractaments eficaços per a la simptomatologia cerebel·losa. La rehabilitació motora i de la marxa pot ser útil. La disàrtria de to agut pot evolucionar fins a convertir-se en un estridor inspiratori, que pot requerir assistència ventilatòria. Per a la disfàgia també poden ser necessàries una sonda nasogàstrica o una gastrostomia. Aquestes decisions s'han de prendre sempre amb cautela i després d'haver informat de les expectatives reals al pacient i la família.

3.7. Conclusions

L'AMS és una malaltia neurodegenerativa que mena a la invalidesa en un període de temps relativament curt. Aquesta invalidesa està imposada sobretot per la simptomatologia motora i la disfunció autonòmica. No obstant això, no s'ha d'ignorar la presència de trastorn cognitiu associat a l'AMS, atès que pot evolucionar a demència i representar un factor cabdal en la qualitat de vida del malalt i els seus cuidadors.

Lectures recomanades

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

Gregor K. Wenning; Carlo Colosimo; Felix Geser; Werner Poewe (2004, febrer). «Multiple System Atrophy». *The Lancet Neurology* (vol. 3).

4. Paràlisi supranuclear progressiva

Helena Bejr-kasem Marco

4.1. Introducció

La paràlisi supranuclear progressiva (PSP) és una taupatia de complex espectre clínic amb múltiples fenotips associats, la qual cosa a vegades complica l'escenari per al diagnòstic i comporta classificacions errònies dels pacients, que poden ser diagnosticats en fases inicials com malalts de Parkinson (MP) o d'un altre parkinsonisme atípic. De fet, menys de la meitat dels pacients amb PSP són diagnosticats en fases inicials, i fins a un 20 % morirà amb un diagnòstic erroni (Osaki i altres, 2004).

Els diferents fenotips de la PSP tenen en comú un mateix substrat neuropatològic i una tríada clínic: parèsia oculomotora supranuclear, inestabilitat postural i demència. Es considera que els diferents subgrups clínics es deuen al fet que els processos neuropatològics que comporten l'acumulació de proteïna tau en el cervell són dinàmics i ocorren a diferent velocitat, cosa que dóna lloc a fenòmens clínics diferencials.

En aquest tema donarem una visió global dels diferents subgrups clínics, la neuropatologia subjacent, i ens centrarem en el perfil cognitiu d'aquests pacients.

4.2. Epidemiologia

La PSP és el parkinsonisme atípic més freqüent. Presenta una prevalença aproximada de $5/10^5$ habitants (Nath i altres, 2001), l'edat mitjana d'inici és de 65 anys i la mort es produeix entre 8 i 10 anys després de l'inici de la malaltia (Golbe i altres, 2007).

4.3. Clínica i fenotips clínics

Com hem assenyalat anteriorment, el diagnòstic de la PSP pot ser difícil, sobretot en fases inicials. No obstant això, en casos de PSP clàssica, el diagnòstic sol fer-se evident els primers dos anys.

Els símptomes més útils per a distingir la PSP de l'MP són la **paràlisi supranuclear de la mirada** i la presència de **caigudes** de manera precoç. Tanmateix, encara que aquests signes són molt útils quan hi són, no sempre els trobarem en les fases inicials.

La PSP pot subdividir-se en els següents fenotips clínics (Williams i altres, 2009):

1) **Síndrome de Richardson (PSP-RS o PSP clàssica)**: aproximadament el 50 % dels pacients amb PSP presenta la forma clàssica, caracteritzada per una síndrome rígidocinètica simètrica, paràlisi supranuclear progressiva, disfunció executiva, inestabilitat postural i caigudes (Williams i altres, 2008).

L'afectació de la **marxa** sol ser un símptoma precoç i es caracteritza per una marxa amb balanceig (de vegades se'n diu *dancing bear*). La **paràlisi supranuclear de la mirada** és un símptoma generalment tardà, però sí que podem trobar en fases inicials molèsties oculars inespecífiques com ulls secs i vermells, fotofòbia, visió borrosa i problemes per a enfocar. De vegades, es produeixen alteracions en l'àmbit palpebral, amb tancament espontani de les parpelles o **apràxia de l'obertura ocular**, que pot arribar a produir una ceguesa funcional. De manera també relativament precoç apareix la **simptomatologia bulbar**: disàrtria amb arrossegament de paraules (es torna lenta, s'arrosseguen les paraules) i disfàgia.

Característica de la paràlisi supranuclear de la mirada

La paràlisi supranuclear de la mirada es caracteritza per una dificultat a l'hora de fer el moviment ocular complet, que ocorre inicialment en els moviments verticals (més dependents del mesencèfal), però que pot comprometre els horitzontals en estadis més avançats. Els pacients solen ajudar-se de moviments cefàlics per a poder dirigir la mirada a punts més distants. Es denomina supranuclear perquè es produeix en àrees rostrals als nuclis troncocefàlics, és a dir, al còrtex o als ganglis basals. Des del punt de vista exploratori, podem distingir-la d'una paràlisi nuclear per la conservació dels reflexos oculocefàlics (és a dir, el moviment es produirà de manera completa quan l'explorador mou el cap en sentit vertical o horitzontal: la resposta normal serà la desviació conjugada dels ulls en sentit contrari al moviment cefàlic).

La hiperactivitat dels músculs frontal, pròcer i corrugador produeix una retracció palpebral i la típica «**cara de sorpresa**» o preocupació d'aquests pacients. Tots aquests símptomes avancen conduint, inevitablement, a una dependència del malalt per les ABVD. La simptomatologia bulbar progressa, la parla es torna intel·ligible, la disfàgia augmenta fins a provocar problemes amb l'alimentació. Al trastorn de la marxa i l'afectació de l'equilibri s'afegeix un fenomen d'«imprudència» motora (l'anomenat signe del coet), que condueix a **caigudes** (normalment cap enrere), fractures i, amb el temps, la necessitat de cadira de rodes. La mort es produeix de mitjana al cap de vuit anys després del diagnòstic, generalment per pneumònia per aspiració o embòlia pulmonar.

2) **PSP-parkinsonisme (PSP-P)**: és la variant més comuna després de la PSP-RS, en la qual el dipòsit de proteïna tau és menys greu i més restringit que en la variant clàssica (Williams i altres, 2005). Es tracta de pacients en els quals el **parkinsonisme** domina el quadre clínic inicial. A més, poden no presentar els símptomes oculars, pot haver-hi tremolor de repòs i la resposta a la levodopa pot ser bona (encara que no excel·lent). El diagnòstic diferencial amb l'MP pot

El signe del coet

Els pacients amb PSP presenten una escassa consciència de la seva alteració de l'equilibri, la qual cosa els condueix a una falta de precaució. El signe del coet es caracteritza perquè els pacients s'aixequen de la cadira ràpidament i tornen a caure.

ser complicat, si bé una progressió ràpida, la simptomatologia axial prominent i la pèrdua de l'efecte de la levodopa amb el temps poden ser pistes cap a una PSP-P.

Amb el temps, la PSP-P i la PSP-RS poden ser indistingibles. No obstant això, les caigudes i la demència tenen lloc de manera més tardana en la PSP-P que en la PSP-RS, cosa que explica el pronòstic relativament millor d'aquests pacients (la mitjana de durada és de tres anys més) (Jellinger i altres, 2008).

3) PSP-Pure Akinesia with Gait Freezing (PSP-PAGF): pacients que es presenten al principi amb alteració de la marxa, *freezing*, **micrografia** i **hipofonia**. Generalment, al principi aquests pacients no tenen afectada la cognició, no presenten anomalies oculars i passa un llarg període abans que desenvolupin altres signes parkinsonians. L'alteració de la marxa sol anar acompanyada, ja des de les primeres fases, d'instabilitat postural. En aquests pacients també es detecten precoçment dificultats fonatòries, hipomímia, reducció en la mida de la lletra, rigidesa axial i rigidesa de membres. De nou, amb l'evolució de la malaltia poden aparèixer símptomes indistingibles de la PSP-RS, però en aquests pacients generalment els símptomes cognitius són menys marcats. La supervivència és comparable a la de PSP-P.

4) PSP-Corticobasal Syndrome (PSP-CBS): es tracta d'una variant infreqüent de PSP. Associa **distonia** asimètrica, **apràxia**, **pèrdua sensitiva cortical** i possible fenomen de membre aliè. Per tant, en fases inicials és indistingible clínicament d'una degeneració corticobasal (DCB). Els estudis neuropatològics de pacients diagnosticats de DCB només han demostrat un 50 % de coincidència anatomopatològica, i la resta de pacients amb PSP-CBS tenen malaltia d'Alzheimer o patologia vascular (Boeve i altres, 1999). Molts d'aquests pacients no desenvolupen instabilitat postural ni caigudes els primers anys, i la simptomatologia bulbar també pot estar absent, la qual cosa fa que el diagnòstic sigui complex.

5) PSP-afàsia progressiva no fluent (PSP-PNFA): la PNFA encaixa en l'espectre de demència frontotemporal i pot veure's també en la DCB. Per tant, quan un pacient presenta símptomes de PNFA, podem trobar en l'estudi anatomopatològic tant una demència frontotemporal com una DCB o una PSP (Hassan i altres, 2012). Dins de les característiques clíniques d'una PNFA, aparentment l'apràxia de la parla sembla més específica de taupaties, particularment de PSP.

L'apràxia de la parla

L'apràxia de la parla descriu errors en la sincronització, coordinació i inici de la parla, i és secundària a una alteració de l'ordre motora. Clínicament, l'apràxia de la parla es fa evident durant la repetició en sèrie.

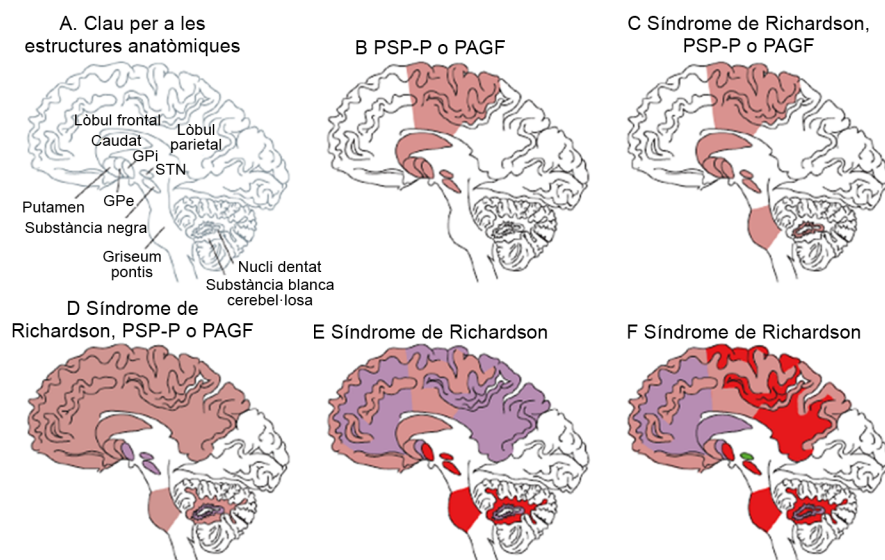
4.4. Neuropatologia i neuroimatgeria

Les àrees més greument afectades en la PSP són la substància negra i el nucli subtalàmic, a diferència de la DCB, que presenta una distribució més cortical del dipòsit tau. En la PSP-RS és característica l'afectació progressiva de substància negra, nucli subtalàmic, GPi, GPe, putamen, caudat, protuberància, nucli dentat, substància blanca cerebel·losa i els lòbuls frontal i parietal (Williams

i altres, 2005). La PSP-P presenta una menor quantitat de dipòsit tau, però la distribució és semblant a la de PSP-RS (troncoencefàl més rostral) (Murphy i altres, 2008). De la mateixa manera, en el cas de la PSP-PAGF, la patologia tau és menys acusada en el còrtex, estriat, nuclis pontians i cerebel (Ahmed i altres, 2008). Els pacients que es presenten amb PSP-CBD presenten un dipòsit tau més gran en els lòbuls parietals (semblant al que ocorre en la DCB) (Tsuboi i altres, 2005). Els pacients amb PSP-PFNA presenten més patologia en el còrtex temporal i el gir frontal superior, però amb menys dipòsit en el tronc i àrees subcorticals (Josephs i altres, 2005) (vegeu figura 1).

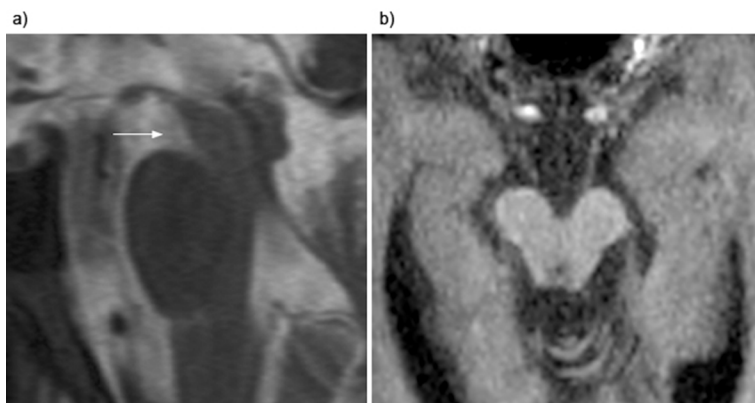
Les neurones dopaminèrgiques de la substància negra *pars compacta* i de l'àrea tegmental ventral innerven, respectivament, regions motores i límbiques. La destrucció d'aquestes neurones en la PSP comporta símptomes no només motors sinó també cognitius i conductuals, i constitueix l'explicació més acceptada a l'hora d'explicar la disfunció cognitiva frontostriatal observada en la PSP.

Figura 1. La gravetat de la patologia tau varia segons la seva distribució



L'alteració radiològica clàssica de la PSP consisteix en una atròfia mesencefàlica i dels peduncles cerebel·losos superiors, així com en un augment del tercer ventricle. Aquest patró més rostral d'atròfia troncoencefàlica de la PSP dona lloc a dos signes característics: l'anomenat «signe del colibrí» i el «signe de Mickey Mouse» (figura 2). A més d'aquestes mesures qualitatives, s'ha intentat quantificar el grau d'atròfia per a distingir-la de la resta de parkinsonismes. S'ha trobat que l'àrea mesencefàlica de pacients amb PSP és aproximadament la meitat que en pacients amb malaltia de Parkinson, atròfia multisistema i pacients sans (Oba i altres, 2005). En el cas de la PSP-P, l'àrea mesencefàlica mitjana se situa entre els pacients amb malaltia de Parkinson i els PSP-RS (Longoni i altres, 2011).

Figura 2



a) Signe del colibrí per l'atròfia mesencefàlica. b) Signe de Mickey Mouse per l'augment de l'àrea interpeduncular.

4.5. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics

La PSP és un altre dels paradigmes de la «demència subcortical», la qual cosa significa que la simptomatologia típica de la PSP és resultat de la **patologia lobar frontal i la disrupció frontosubcortical**, a més de la menor aportació de la desafereñació colinèrgica i de la possible concurrència de canvis neuropatològics *Alzheimer-like*.

La complexitat clínica de la PSP ha evolucionat els últims anys, i els subtipus anteriorment exposats no estaven definits amb prou feines fa dues dècades. Això fa que les publicacions sobre la cognició en PSP es basin majoritàriament en la PSP-RS i en la PSP-P enfront de la resta de subgrups, per la qual cosa la més que probable heterogeneïtat, des del punt de vista cognitiu, en aquests pacients encara està per definir.

En general, fins al 85 % dels pacients amb PSP presenta algun grau de deterioració cognitiva (Gerstenecker i altres, 2013) i conductual els primers dos anys (Nath i altres, 2007). El desenvolupament de demència varia segons el subtipus clínic, probablement depenent de la diferent gravetat del dipòsit tau. Així, el 62 % dels pacients amb PSP-RS evoluciona a demència enfront del 28 % dels pacients amb PSP-P (O'Sullivan i altres, 2008). És la història natural d'aquesta deterioració cognitiva i la manera com progressa a demència el que no està tan definit. La deterioració cognitiva en la PSP sembla que no presenta cap relació amb la durada de la malaltia, però existeixen també dades que indiquen el contrari (Gerstenecker i altres, 2013; Brown i altres, 2010; Ghosh i altres, 2013). D'altra banda, diversos estudis ofereixen dades contradictòries sobre la tendència a la progressió dels canvis cognitius enfront d'una possible estabilitat d'aquests (Ghosh i altres, 2013). També es desconeix si la simptomatologia cognitiva i conductual progressen paral·lelament o no. És a dir, tenim diverses «fotos» de deterioració cognitiva de la PSP, però encara ens queda molt per saber sobre la «pel·lícula».

Els símptomes cognitius que podem observar en la majoria de pacients amb PSP comprenen, com hem dit, l'espectre clínic possible en una afectació del circuit frontosubcortical i els més comuns són alentiment psicomotor, oblits, dificultats per a la presa de decisions i apatia. Els dèficits d'atenció i la **disfunció executiva** estan presents gairebé invariablement quan existeix afectació cognitiva en la PSP. L'alteració de la **fluència verbal fonètica** es troba especialment afectada. Així mateix, podem observar alteració en la memòria de treball i en la memòria verbal i no verbal, amb una preservació relativa del reconeixement, així com dèficits en la formació de conceptes, en la planificació i en l'execució (Grafman i altres, 1995). La **desinhibició motora** pot ser demostrada mitjançant el signe de l'aplaudiment. El signe de l'aplaudiment és una perseveració motora típicament vista en la PSP (l'examinador fa tres aplaudiments i sol·licita al pacient que repeteixi la tasca exactament; està alterada si el pacient aplaudeix ininterrompudament). Es produeix per una fallada en la planificació i per la incapacitat de detenir una acció motora automàtica una vegada els circuits dels lòbuls frontals-ganglis basals s'han engegat per a aquesta activitat. Està present en el 70-90 % dels pacients (Isella i altres, 2013) i es relaciona amb pitjors resultats en la fluència verbal i les proves de control inhibitori.

Quant a la simptomatologia neuropsiquiàtrica, el tret més característic de la PSP és l'apatia, present en un 75-90 % dels pacients (Borroni i altres, 2008). A vegades pot fins i tot aparèixer abans que la simptomatologia motora. Altres símptomes possibles són la depressió, la simptomatologia pseudobulbar, els símptomes obsessiu compulsius i el comportament desinhibit (Boeve, 2011).

Encara que el conjunt de símptomes cognitius i conductuals ens permeti diferenciar la PSP d'una malaltia d'Alzheimer, difícilment podrem fer un diagnòstic diferencial amb la resta de parkinsonismes des del punt de vista neuropsicològic, atès l'important encavalcament de símptomes en aquestes malalties neurodegeneratives amb perfils cognitius de demència subcortical. El 2012, es va publicar una revisió sobre el potencial poder diagnòstic de l'exploració neuropsicològica per a distingir diferents parkinsonismes. Es va trobar que un pitjor rendiment en la fluència fonètica i semàntica, en el Trail Making Test (TMT) i en el Wisconsin Card Sorting Tests (WCST), era característic de la PSP, i que era útil per a diferenciar-la de la malaltia de Parkinson (Lee i altres, 2012). No obstant això, en les variants amb alteració cortical predominant, com la PSP-CBS i la PSP-PNFA, les proves que identifiquen amb més fiabilitat la PSP-RS probablement són de poca utilitat. De la mateixa manera, de vegades la PSP es presenta com una demència frontotemporal-variant conductual, amb dèficits executius prominents i alteracions conductuals marcades, cosa que fa del diagnòstic diferencial una tasca complexa (Golbe i altres, 2007).

El que és evident és que aquesta simptomatologia té un fort impacte en la qualitat de vida i funcionalitat del pacient i que representa, juntament amb la deterioració motora i la inestabilitat postural, un risc exponencial per a la

dependència de les activitats bàsiques de la vida diària. Aquesta dependència esdevé generalment 3 o 4 anys després de l'inici de la malaltia, molt abans que en el cas de la malaltia de Parkinson.

4.6. Conclusions

La deterioració cognitiva i les manifestacions neuropsiquiàtriques de la PSP es caracteritzen per un patró de disfunció frontal, amb una alteració notable de les funcions executives que pot influir negativament en la resta de dominis, i amb símptomes conductuals frontals de predomini negatiu, com l'apatia. No obstant això, la variabilitat clínica és notable, i és necessari delimitar els perfils neuropsicològics dels diferents subtipus de PSP.

Ara per ara no existeix tractament efectiu per a la PSP, per la qual cosa totes les teràpies actuals estan dirigides a l'alleujament simptomàtic.

Lectures recomanades

Heinz Reichmann. *Neuropsychiatric Symptoms in Movement Disorders*. Springer.

David R. Williams; Andrew J. Lees (2009). «Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges». *Lancet Neurol* (núm. 8, pàg. 270-279).

5. Aspectes neuropsicològics i neuropsiquiàtrics de la distonia

Jesús Pérez Pérez

5.1. Introducció

La distonia és una alteració del moviment deguda a contraccions musculars mantingudes que produeixen postures anormals i moviments involuntaris (Albanese i altres, 2013).

La distonia és la tercera causa més freqüent de trastorn del moviment després del tremolor essencial i la malaltia de Parkinson. Estudis epidemiològics a Europa xifren en unes 75.000 persones les que pateixen algun tipus de distonia a Europa i la prevalença anual de la distonia primària és de 152 persones per milió d'habitants (Epidemiological Study of Dystonia in Europe, 2000).

Les contraccions musculars poden arribar a ser doloroses i afectar diversos aspectes de la vida dels pacients, cosa que els dificulta les tasques de la vida diària i causa postures anòmales i deformitats.

5.2. Classificació

Fins fa poc, la distonia era classificada en funció de l'etiologia (primària enfront de secundària), la distribució (focal, multifocal, segmentària, hemidistonia, generalitzada) i de l'edat d'inici. Però en una revisió recent s'ha proposat la classificació en dos eixos, el primer basat en les característiques clíniques i el segon basat en l'etiologia (Albanese i altres, 2013).

Les formes primàries són diagnosticades quan la distonia és l'únic símptoma present (a part del tremolor) i no hi ha cap anomalia estructural cerebral que es pugui identificar per mitjà de la neuroimatgeria. La major part de les distonies tenen un origen idiopàtic, sense que se sàpiga la causa, i una gran proporció d'aquestes pot tenir un origen genètic.

Les distonies secundàries són aquelles en les quals podem identificar una causa, ja sigui una alteració estructural cerebral detectada a través de la neuroimatgeria, antecedents de consum de fàrmacs que se sàpiga que indueixen distonia (comunament els neurolèptics, que produeixen distonies tardanes) o bé que formi part d'un trastorn del moviment com l'MP, i fins i tot pot tenir un origen psicogen.

A més, es poden distingir un altre grup de distonies, les distonies plus; en aquest grup, s'enquadren les distonies que formen part d'una síndrome més complexa, com la distonia parkinsonisme, la distonia mioclònia o la distonia amb resposta a dopa.

La distonia afecta sovint una sola part del cos (distonia focal) o bé dues o tres parts del cos no contigües (multifocal); quan dues parts contigües estan afectades, parlarem de distonia segmentària. La distonia generalitzada és aquella en la qual estan afectades les cames i una o més parts del cos.

La distonia pot afectar la musculatura del coll (distonia cervical o torticoli), els ulls (blefarospasme), la cara (distonia facial), la laringe (distonia laríngia o distonia espasmòdica), la boca, la llengua i la musculatura mandibular. Quan es combina distonia mandibular i blefarospasme es coneix com a síndrome de Meige. La distonia pot afectar la mà, i la rampa de l'escrivent és la forma més comuna de distonia focal de la mà, encara que també podem veure la distonia del pianista o del músic.

La nova classificació inclou cinc categories basades en l'edat: lactant (des del naixement fins als 2 anys), infantil (3 a 12 anys), adolescència (13 a 20 anys), juvenil (21 a 40 anys) i adult (més de 40 anys) (Albanese i altres, 2013). L'edat d'inici de la distonia i l'àrea del cos afectada tindran una especial rellevància i unes implicacions sobre el pronòstic. La distonia d'inici en edats molt joves, particularment a les cames, sovint s'estén a altres àrees del cos i esdevé generalitzada. En canvi, la distonia d'inici tardà, sobretot a les parts superiors del cos, sol ser focal o segmentària i no s'estén a altres àrees.

5.3. Fisiopatologia

La causa exacta de la distonia continua sent un misteri. La distonia es considera un trastorn del moviment per disfunció dels ganglis basals (Berardelli i altres, 1998; Marsden, 1976), encara que recentment s'ha assenyalat un paper del cerebel en aquesta patologia (Jinnah i Hess, 2006).

Estudis de neuroimatgeria han vist un augment del putamen en pacients amb distonia cervical, focal o de la mà (Black i altres, 1998), un augment del volum de substància grisa en el segment intern del globus pàl·lid en distonia cervical (Draganski i altres, 2003); s'han reportat anomalies estructurals en el còrtex cerebel·lós en la rampa de l'escrivent, i també en la distonia cervical (Delmaire i altres, 2007; Draganski i altres, 2003). Estudis de neuroimatgeria funcional han vist un augment de l'activitat al còrtex prefrontal dorsolateral, cíngol anterior, àrea motora suplementària i nucli lenticular, i una hipoactivació del còrtex motor primari (Ceballos-Baumann i altres, 1995).

Estudis genètics han identificat formes genètiques diferents associades a diversos tipus de distonia primària o associades a distonia plus, i han determinat que el DYT1 és la causa més freqüent de distonia generalitzada d'herència au-

tosòmica dominant. No obstant això, la penetrància de moltes de les mutacions genètiques d'herència autosòmica dominant és incompleta, per la qual cosa els factors ambientals tindrien un paper important en el desenvolupament de la distonia.

Emprant diferents protocols d'estimulació magnètica transcranial, s'ha observat una reducció en la inhibició corticocortical amb un augment de plasticitat cortical (Edwards i altres, 2003; Ridding i altres, 1995).

5.4. Cognició i distonia

Els dèficits cognitius no són un tret característic de les distonies. Nombrosos estudis s'han centrat en l'avaluació de la cognició en les distonies sense que hagin oposat troballes rellevants en les distonies primàries. Però en les distonies plus les alteracions cognitives sí que poden estar presents.

5.4.1. Distonia primària

Un gran nombre d'estudis s'ha centrat en aspectes específics de la cognició en pacients amb distonia; gràcies a aquests estudis sabem que els nens amb distonia no es deterioren cognitivament i que en general tenen un coeficient intel·lectual (CI) superior al dels controls (Riklan i altres, 1976); a més, tenen una percepció egocèntrica de l'espai (Anastasopoulos i altres, 1998); no obstant això, hi ha estudis que han reportat una pitjor manipulació de l'espai personal però no de la percepció de l'espai (Hinse i altres, 1996) o dèficits de l'orientació extrapersonal (Leplow i Stubinger, 1994).

El tractament de la distonia amb altes dosis d'anticolinèrgics produeix una alteració de la memòria explícita i alteració en l'Stroop (Taylor i altres, 1991).

Estudis recents han investigat la cognició en la distonia primària, utilitzant bateries neuropsicològiques extenses i analitzant diversos dominis cognitius. Un estudi en pacients amb distonia va trobar que els pacients s'allunyaven de les dades normatives només en una prova que mesurava el *set-shifting* (flexibilitat cognitiva al canvi) extradimensional (Scott i altres, 2003); però aquestes troballes no han estat reproduïdes en tots els estudis posteriors. En un altre estudi, es va trobar més quantitat d'errors de perseveració en utilitzar la Wisconsin Card Sorting Test (WCST), la qual cosa suggereix alteracions en el *set-shifting* en pacients amb distonia segmentària respecte als controls. Els pacients amb blefarospasme també presentaven més errors de perseveració respecte als controls (Alemany i altres, 2009). Els pacients amb blefarospasme també tenen més problemes planificant moviments complexos, en la coordinació simultània d'ambdues mans, en la identificació tàctil d'objectes i en l'*span* visuoespacial invertit.

5.4.2. Distonies plus

1) Cognició en la distonia mioclònica

La distonia mioclònica es caracteritza per moviments mioclònics, irregulars a la cara, el coll i les extremitats combinats amb distonia, habitualment distonia cervical i rampa de l'escrivent.

En un estudi amb famílies afectades per distonia mioclònica es va veure que el CI dels membres estava a la mitjana, però en dues famílies es va observar una deterioració de la memòria verbal. En una família es van observar dèficits en la velocitat de processament, encara que això no s'ha reproduït en altres estudis que van comparar vint-i-set pacients afectats de distonia mioclònica i controls. No es van trobar correlacions entre la gravetat de la distonia i el grau d'afectació cognitiva; el que sí que es va observar era que pacients amb més afectació mioclònica presentaven pitjors fluències semàntiques. Els pacients que presentaven un trastorn per ansietat també presentaven pitjor rendiment a la subprova de seqüència lletra-nombre del WAIS-III sense que això tingués una repercussió en la cognició global (Foncke i altres, 2009; Van Tricht i altres, 2012).

2) Cognició en la distonia amb resposta a L-DOPA

La que també es coneix com a malaltia de Segawa es deu a una mutació autosòmica dominant de penetrància incompleta que produeix una deficiència en la guanosina trifosfat ciclohidroxilasa, que afecta la síntesi de dopamina i serotonina, en la qual la resposta a la reposició dopaminèrgica és molt bona. La clínica comença en la infantesa i joventut amb inestabilitat de la marxa. Posteriorment progressa i es fa generalitzada (Segawa i altres, 1971; 2003). En un estudi s'ha trobat que en una família hi havia un CI inferior a la mitjana i que això revertia amb l'administració de dopamina, a més de disminuir el nombre de perseveracions i de millorar el rendiment en la prova de Winsconsin (Nitschke i altres, 2001).

5.5. Aspectes psiquiàtrics en les distonies primàries

5.5.1. Distonia cervical

La distonia cervical pot presentar diverses alteracions psiquiàtriques. En estudis antics, fins al 25 % dels pacients presentava algun tipus d'alteració psiquiàtrica (Patterson i altres, 1941). En una mostra de 100 pacients amb distonia cervical i un grup control de 49 pacients amb espondilosi cervical no es van observar diferències significatives en aspectes psiquiàtrics. En tots dos grups el trastorn més freqüent va ser l'ansietat, seguit dels trets obsessius compulsius o trastorn de la personalitat, encara que la diferència entre grups no era significativa. Estudis posteriors han confirmat que els pacients amb distonia cervical

presentaven depressió moderada o greu (Jahanshahi i Marsden, 1988b; 1990). La diferència més notable entre grups se centrava en elements relacionats amb la imatge corporal i els pacients amb distonia cervical presentaven més afectació respecte a aquells amb espondilosi cervical (Jahanshahi i Marsden, 1988a).

En un altre estudi amb una cohort de pacients amb distonia cervical molt àmplia (116 pacients), es va observar que els trastorns de l'ànim i l'ansietat estaven significativament elevats en relació amb la població general. Així, el 53 % dels pacients presentava un estat d'ànim baix, i fins al 83 % d'ells presentava ansietat. La fòbia social era la més freqüent (fins a deu vegades més que en la població general), seguida dels trastorns de l'ànim (fins a 2,5 vegades més que en la població general) (Gundel i altres, 2001; 2003; 2007).

El trastorn obsessiu compulsiu (TOC) és molt freqüent en la major part de les distonies. En un estudi amb 76 pacients que tenien diverses formes de distonia primària focal es va trobar que el 22 % complia criteris DSM IV per TOC, el 3,5 % per l'espectre dels trastorns obsessius compulsius, i el 10 % va ser diagnosticat de TOC subclínic. La prevalença del TOC en la distonia era superior a la població de control i, a més, hi havia més risc de tenir a la família algú amb TOC (Cavallaro i altres, 2002).

5.5.2. Blefarospasme

El blefarospasme sovint va associat amb depressió i TOC. En comparació amb els pacients amb espasme hemifacial, els pacients amb blefarospasme tenien dues vegades més possibilitats de complir criteris de trastorn d'ansietat generalitzada; també mostraven puntuacions més altes en depressió, encara que no diferien en els símptomes obsessius compulsius (Fabrini i altres, 2011). En un altre estudi es va trobar una prevalença al llarg de la vida de trastorns psiquiàtrics del 71 %, i la depressió i les fòbies eren les més freqüents (Wenzel i altres, 1998).

En comparació amb els controls sans s'observa una taxa superior de TOC i depressió (Bihari i altres, 1992).

5.5.3. Distonia generalitzada

La depressió pot estar present fins en un 30 % dels pacients amb distonia generalitzada, amb més de la meitat dels pacients amb un alt grau de crítica a la seva imatge. El 25 % dels pacients referia un sentiment de persistència dels canvis en la imatge com a causa del baix estat d'ànim. La part del cos que més es correlacionava amb la depressió era el coll. Aquest estudi suggeria que els pacients sentien un estigma associat com a causa de la simptomatologia (Papathanasiou i altres, 2001). Els pacients amb distonia generalitzada d'inici precoç, però, tenien més temps d'adaptació, i la prevalença de la depressió no seria tan alta. Pel que fa als trets TOC observats en altres formes de distonia

focal, en els grups investigats amb DYT 1 (la forma més comuna de distonia generalitzada d'origen genètic) no hi hauria més freqüència de TOC (Heiman i altres, 2007).

5.6. Trastorns psiquiàtrics en la distonia: primaris enfront de secundaris

Els trastorns psiquiàtrics en la distonia poden ser primaris, és a dir, que tenen una base biològica, o secundaris, reactius davant del fet d'haver de conviure amb la distonia.

A favor que formi part de la mateixa malaltia hi ha el fet que, en determinades ocasions, el desenvolupament d'un trastorn psiquiàtric precedeix l'aparició de la distonia (Lauterbach i altres, 2004; Wenzel i altres, 1998). En algun dels estudis s'ha trobat que les alteracions psiquiàtriques serien la manifestació d'inici fins en més de dues tercers parts dels pacients (Fabbrini i altres, 2010). En altres estudis, l'edat mitjana en què el trastorn apareix precedeix l'edat d'inici de la distonia (Lencer i altres, 2009). Però també hi ha evidència de la reactivitat dels trastorns psiquiàtrics a la distonia. Diversos estudis han revelat que els nivells de depressió i ansietat estaven associats a la gravetat de la distonia (Naber i altres, 1988; Lewis i altres, 2008; Scheidt i altres, 1996), mentre que altres han posat en relleu que les percepcions negatives, la còpia d'estratègies, el suport social i els esdeveniments succeïts al llarg de la vida són predictors de la comorbiditat psiquiàtrica en la distonia cervical (Jahanshahi i Marsden, 1990; Jahanshahi, 1991; Lewis i altres, 2008; Gundel i altres, 2001; 2003). A més, hi hauria una millora en els nivells de depressió i ansietat quan els símptomes de la distonia milloren amb Botox (Jahanshahi i Marsden, 1992; Murry i altres, 1994) o amb estimulació cerebral profunda (Halbig i altres, 2005).

5.7. Impacte del tractament mèdic i quirúrgic en la cognició i la comorbiditat psiquiàtrica

El tractament d'elecció inicial en la distonia és la medicació, habitualment anticolinèrgics i gabaèrgics o benzodiazepines; també la toxina botulínica, l'ús de la qual s'està estenent cada vegada més, o, en casos refractaris, l'estimulació cerebral profunda sobretot en el GPi (globus pàl·lid intern).

1) Efectes en la cognició

Altes dosis d'anticolinèrgics estan associades a alteració cognitiva en adults amb distonia (Taylor i altres, 1991). L'intent de control voluntari dels símptomes pot influir en aspectes cognitius, la qual cosa es desprèn de la millora en aspectes atencionals que presenten els pacients amb blefarospasme després del tractament amb toxina botulínica (Jahanshahi i altres, 2003). Hi ha tres estudis que examinen la cognició després de l'estimulació cerebral profunda (ECP) en GPi o NST (nucli subtalàmic) en la distonia primària (Halbig i altres, 2005; Pillon i altres, 2006; Jahanshahi i altres, 2014). Aquests estudis indiquen

que l'ECP en la distonia primària no està associada a canvis en la cognició, excepte el dèficit en l'atenció mantinguda. No obstant això, atès que aquests estudis no tenen grup control, són difícils de valorar.

2) Comorbiditat psiquiàtrica

El tractament amb toxina botulínica en la distonia mostra una millora en els trastorns de l'ànim; així, després del tractament amb toxina, s'han observat millores en els nivells de depressió de pacients amb distonia cervical (Jahanshahi i Marsden, 1992), així com millora en depressió i ansietat en la disfonia espasmòdica (Murry i altres, 1994). Respecte a l'ECP, és essencial una valoració psiquiàtrica abans de la cirurgia, ja que determinats trastorns psiquiàtrics són una contraindicació per a dur-la a terme. S'ha vist que la depressió en pacients amb distonia millora després de l'ECP del GPi (Krauss i altres, 2006; Halbig i altres, 2005; Valderiorla i altres, 2010). Aquests mateixos estudis han demostrat que l'ansietat tendeix a mantenir-se estable després de la cirurgia (Jahanshahi i altres, 2011). L'efecte advers més greu de la cirurgia d'ECP és el suïcidi. En una sèrie de pacients, de setze casos de distonia generalitzada, dos van consumir el suïcidi (12,5 %) (Foncke i altres, 2006). No són clares les causes dels suïcidis després de l'ECP, si és a causa de la propagació de l'estimulació a través dels circuits límbics o bé per dificultats en la readaptació de la persona a la nova situació funcional. El suïcidi és un efecte advers que es pot prevenir i s'ha de fer un cribratge acurat preoperatori i postoperatori en els pacients amb ECP (Jahanshahi i altres, 2011).

6. Tremolor essencial. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Helena Bejr-kasem Marco

6.1. Introducció

El tremolor essencial (TE) és el trastorn del moviment amb més prevalença en la població general. Es tracta d'una síndrome consistent en la presència de tremolor postural, que no està associat al parkinsonisme ni a altres signes neurològics majors. Clàssicament, s'ha considerat el tremolor essencial com una patologia benigna i no neurodegenerativa (i per tant no progressiva). Els últims anys, la millor comprensió del procés subjacent en aquests pacients ha portat a la hipòtesi de la possible naturalesa neurodegenerativa del TE. En aquest apartat repassarem tant la clínica motora com la neuropsicològica associada al TE, i donarem algunes claus per a entendre aquest dilema entre malaltia benigna o neurodegenerativa.

6.2. Epidemiologia

S'estima que la prevalença del TE és de l'1 % per a la població general i del 4,6 % per a la població més gran de seixanta-cinc anys (Louis i altres, 2010). Encara que el TE no sembla tenir repercussió en l'esperança de vida, l'impacte en la qualitat de vida pot arribar a ser molt gran, no solament per la limitació en activitats de la vida diària sinó també per l'impacte psicològic i la concurrència de símptomes neuropsiquiàtrics com trastorns cognitius, depressió i ansietat (Louis i altres, 2009).

Es tracta d'un trastorn hereditari aproximadament en la meitat dels casos, amb un patró d'herència autosòmic dominant. S'han identificat dos gens que predisposen a patir TE: ETM1 (braç llarg del cromosoma 3) i ETM2 (braç curt del cromosoma 2). No obstant això, la majoria dels casos familiars es produeixen per mutacions encara no conegudes, per la qual cosa l'etiologia del TE és bàsicament desconeguda (Zeuner i altres, 2012).

6.3. Clínica

El tremolor essencial es caracteritza per la presència de **tremolor postural** a les mans, que es posa de manifest quan les extremitats es mantenen en una postura antigravitatòria (per exemple, estirant els braços davant del pit), i/o **tremolor intencional**, que es posa de manifest quan es volen fer determinades accions (abocar líquid en un got, escriure, afaitar-se...). Aquest tremolor afecta majoritàriament les extremitats superiors (95 %), però també pot aparèixer al cap (30 %), a la veu (20 %), a la llengua (20 %), a la mandíbula (19 %), a les

extremitats inferiors (10 %) i al tronc (5 %) (Deuschl i altres, 2009). Típicament el tremolor causat per TE millora amb alcohol. En canvi, empitjora quan s'apropen a l'objectiu, cosa que és indistingible del tremolor intencional vist en malalties d'origen cerebel·lós. Això referma la noció que el TE es produeix per una alteració de la funció cerebel·lotalàmica (Deuschl i altres, 2000).

De fet, existeixen evidències clíniques per a defensar la presència d'una disfunció cerebel·losa en aquests pacients. El cerebel pot dividir-se funcionalment en tres porcions:

- **Neocerebel:** encarregat de modular els moviments de les extremitats.
- **Espinocerebel:** encarregat de modular la marxa i la postura.
- **Vestibulocerebel:** encarregat de modular els moviments oculars.

En el TE, a més del tremolor, els pacients presenten alteració en la modulació del moviment amb les mans i braços, generalment lleu, conegut com a **dismetria**, de manera que han de corregir el moviment perquè «es passen» de l'objectiu. De la mateixa manera, els pacients amb TE poden presentar problemes per a caminar en tàndem (un peu davant de l'altre), o fins i tot necessitat d'ampliar la base en la marxa normal. Això es coneix com a **atàxia de la marxa**. Finalment, hi ha una lleu alteració en la supressió dels reflexos vestibulo-oculars i en el seguiment ocular. Per tant, podem dir que en el TE es produeix una alteració pancerebel·losa.

El substrat d'aquesta alteració podria correspondre's amb una neurodegeneració de neurones cerebel·loses. Una visió alternativa seria que un canvi en el ritme de descàrrega espontània neuronal en ganglis basals afectés l'activitat neuronal talàmica i, en conseqüència, es produís una alteració en les seves connexions amb el cerebel. Aquesta teoria es basa en la millora observada amb l'alcohol (hom no espera aquesta millora en una degeneració neuronal cerebel·losa) (Deuschl i altres, 2009).

En pacients amb TE avançat, a vegades podem observar la presència de **tremolor de repòs** associat. No obstant això, no veurem altres signes de parkinsonisme (bradicinèsia, rigidesa). No és esperable trobar un tremolor de repòs que predomini sobre el d'acció en el TE, així com un tremolor de repòs en cames. En tots dos casos, haurem de pensar que ens trobem davant d'una malaltia de Parkinson.

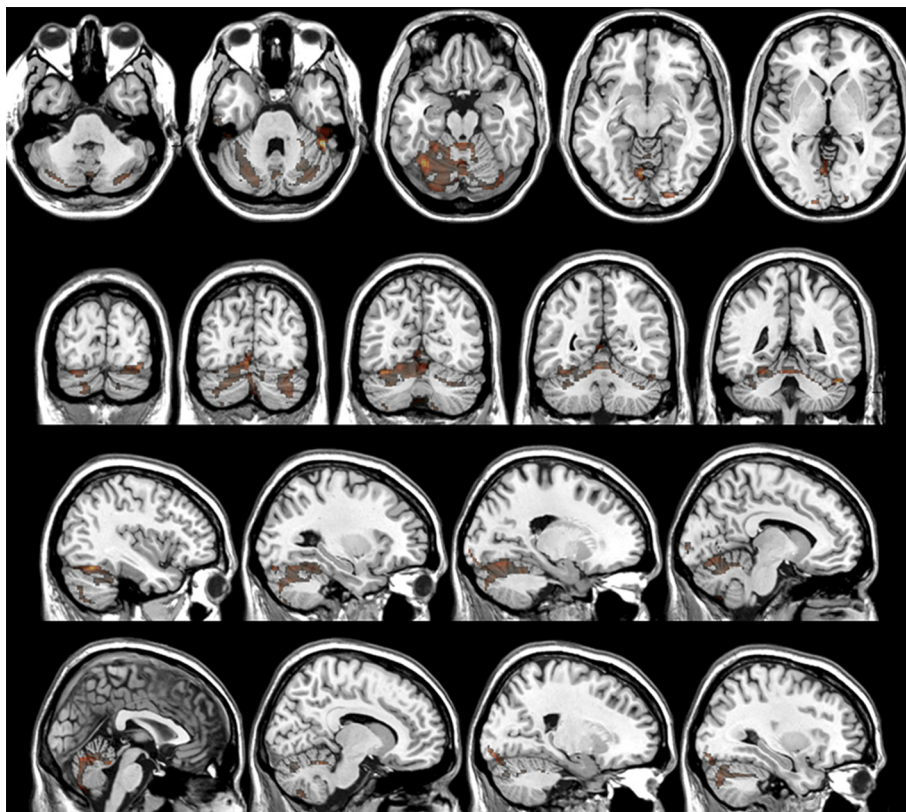
6.4. Neuropatologia i neuroimatgeria

Una manera de dilucidar si el TE és o no una patologia neurodegenerativa és, sens dubte, l'estudi neuropatològic. El 2004, Rajput i altres van publicar un estudi fet amb vint pacients en el qual únicament van trobar patologia cerebel·losa lleu. Els últims deu anys, Louis i altres (2007) han publicat un total de trenta-tres casos amb TE. Van descriure que fins en un 25 % dels casos hi havia dipòsits de cossos de Lewy aïllats. Però això també es troba fins en un 10

% d'individus vells asimptomàtics, la qual cosa en dificulta la interpretació. En qualsevol cas, aproximadament el 75 % d'aquests trenta-tres casos va mostrar patologia cerebel·losa amb pèrdua de cèl·lules de Purkinje i augment en el nombre de «torpedes» axonals (edema), això últim de significat patològic incert. La pèrdua de cèl·lules de Purkinje podria causar TE, però, d'altra banda, la presència crònica de tremolor també pot ocasionar dany excitotòxic en les cèl·lules de Purkinje, com s'ha demostrat en models de tremolor (O'Hearn i altres, 2001). D'altra banda, la majoria dels pacients d'aquests estudis necròpsics van morir a edats avançades, per la qual cosa el valor de les troballes neuropatològiques és menor. Set dels vint casos de Rajput van morir abans dels setanta anys i cap d'ells va mostrar cossos de Lewy o patologia cerebel·losa. Per tant, el debat sobre si el TE és o no una malaltia neurodegenerativa continua obert malgrat els estudis patològics duts a terme.

S'ha observat una important implicació del sistema gabaèrgic en el TE, la qual cosa explicaria la millora observada en el tremolor després de la presa d'alcohol, benzodiazepines i gabapentina (totes augmenten l'activitat GABA). En un estudi patològic amb vint cervells de persones amb TE, es va observar una disminució dels receptors GABA_A i GABA_B en el nucli dentat del cerebel, en comparació amb els controls (Paris-Robidas i altres, 2012). Els autors van concloure que aquesta disminució de receptors GABA es relaciona amb la desinhibició de l'*output* cerebel·lós a través de la via cerebel·tèm-cortical, explicant amb això el tremolor. Aquesta implicació dels receptors GABA també s'ha demostrat mitjançant estudis de neuroimatgeria per TEP. S'ha descrit una disminució de la fixació en els receptors GABA_A del nucli dentat del cerebel, tèm ventrolateral i còrtex premotor lateral (Gironell i altres, 2012), així com en el vermis i en els lòbuls cerebel·losos (Boecker i altres, 2010) (vegeu figura 3).

Figura 3. Regions cerebrals que van mostrar disminució en la captació de traçador gabaèrgic en receptors GABA_A.



Vermis cerebel·lós, tots dos lòbuls posteriors i lòbul anterior dret. Font: Gironell i altres, 2012.

Diversos estudis de neuroimatgeria amb TEP han demostrat un augment del metabolisme cerebel·lós bilateral durant el manteniment de la postura que ocasiona tremolor (Colebatch i altres, 1990), i fins i tot la reversió d'aquest augment de metabolisme després de la presa d'alcohol (Boecker i altres, 1996).

S'han fet dos estudis de ressonància magnètica funcional (RM_f) que han avaluat, específicament, el trastorn cognitiu en el TE. El primer (Cerasa i altres, 2010) va avaluar dotze pacients amb TE i els va comparar amb un grup de control mentre feien l'Stroop Test. Tots dos grups van presentar un rendiment similar en la tasca, però el grup de pacients va presentar una resposta augmentada en la RM_f en el còrtex prefrontal dorsolateral i el còrtex parietal inferior, cosa que indica que els pacients amb TE requereixen un esforç cognitiu més gran per aconseguir el mateix grau de control atencional (Cerasa i altres, 2010). El segon estudi va administrar una extensa bateria neuropsicològica a quinze pacients amb TE i els va comparar amb individus de control (Passamonti i altres, 2011). Els pacients amb TE van presentar menor rendiment en el control cognitiu (Frontal Assessment Battery), memòria verbal a llarg termini i comprensió verbal, sense diferències pel que fa als controls en flexibilitat cognitiva, memòria verbal a curt termini, atenció, fluència verbal, habilitats visuoespacials, ansietat o depressió. En l'anàlisi de la RM_f, es va objectivar un augment de la resposta en els lòbuls posteriors cerebel·losos quan feien una tasca de memòria de treball amb alta càrrega de memòria, la qual cosa torna a suggerir que els pacients amb TE han de fer un esforç afegit per

tal d'aconseguir el mateix rendiment (Passamonti i altres, 2011). No obstant això, aquests estudis no estaven corregits per comorbiditats o simptomatologia neuropsiquiàtrica associada.

6.5. Cognició en el tremolor essencial

En un dels primers estudis sobre l'estat cognitiu dels pacients amb TE, Gasparini i altres (2001) van trobar que els pacients amb TE rendien pitjor en tasques d'inhibició de resposta i en solució de problemes (Stroop i WCST). Els autors van concloure que el TE produeix una disrupció de les funcions frontals, encara que no van examinar altres dominis.

En un altre estudi de Lombardi i altres (2001), en el qual es va administrar una bateria neuropsicològica completa, els pacients amb TE van rendir pitjor en fluències verbals (fonètiques i semàntiques) i van presentar més símptomes depressius, sense que aquests es correlacionessin amb l'empitjorament de les fluències. També es van observar certs dèficits en la memòria de treball i en la funció executiva, encara que no van ser estadísticament significatius. Els autors van concloure que aquesta afectació coincideix amb la típicament observada en pacients amb lesions cerebel·loses.

Tröster i altres (2002) van analitzar 101 pacients amb TE de nou amb una bateria neuropsicològica que analitzava cada domini cognitiu. Van trobar que els pacients amb TE presentaven alteracions lleus en atenció, inhibició de respostes i fluència verbal fonètica, i subtils en fluència verbal semàntica, denominació, funcions visuoperceptives i memòria/aprenentatge. Van concloure que aquests dèficits demostraven la dificultat d'aquests pacients en la iniciació i manteniment d'estratègies de processament de la informació, i que alguns d'aquests dèficits eren similars als trobats en pacients amb disfunció cerebel·losa. No obstant això, en aquest estudi es van utilitzar dades normatives per a fer comparacions, cosa que no resulta apropiada tenint en compte que es tracta de pacients amb una malaltia neurològica crònica i que molts d'ells prenen medicació per al tremolor i pateixen depressió i/o ansietat.

En general, els estudis duts a terme no s'han controlat adequadament pel que fa als nivells de depressió, ansietat, educació, comorbiditats, medicació, etc.; s'han fet amb mostres petites i amb probables biaixos de selecció.

En qualsevol cas, fins i tot si aquestes troballes apunten cap a la bona direcció, no impliquen que el substrat subjacent sigui una neurodegeneració. Igualment probable resulta una alteració funcional dels circuits corticals-ganglis basals-tàlem-corticals, o per la influència de símptomes d'ansietat, depressió o pels mateixos fàrmacs emprats per al tractament del tremolor.

En general, els estudis sobre l'estat cognitiu dels pacients amb TE mostren que la troballa més consistent és l'afectació de les fluències verbals. No obstant això, aquest dèficit és lleu, i encara ho són més els dèficits en denominació, atenció, aprenentatge/memòria i funcions executives i visuoespacials recollits en la literatura. A més, aquests estudis tenen mancances metodològiques que fan difícil establir conclusions definitives.

La literatura clàssica defensa que en els pacients amb TE no augmenta el risc de demència. En canvi, un estudi espanyol recent defensa que augmenta la incidència i la prevalença de demència en els pacients amb TE d'inici tardà (>65 anys) (Benito-León i altres, 2006). És probable que aquestes troballes tinguin més influència del factor de l'edat (amb l'associada comorbiditat, fàrmacs i risc de desenvolupar malalties que provoquin tant tremolor com afectació cognitiva) que del mateix TE.

En la mateixa cohort de pacients també es va trobar un augment del risc de desenvolupar la malaltia de Parkinson en els pacients amb TE (Benito-León i altres, 2009), i de nou aquesta associació només es va trobar en pacients majors de seixanta-cinc anys. L'augment del risc absolut va ser de l'ordre del 2,3 %, i altre cop podem estar davant un escenari similar que en el supòsit anterior.

Per aquest motiu, alguns autors recomanen subdividir els pacients amb TE en dos grups, els d'inici precoç i amb antecedents familiars, i els d'inici tardà, en els quals podríem parlar de «tremolor senil» (Deuschl i altres, 2009).

6.6. Síntomes neuropsiquiàtrics en el tremolor essencial

6.6.1. Ansietat

S'ha publicat un augment significatiu de la freqüència d'ansietat en els pacients amb TE, amb un percentatge d'aquesta del 66 % en pacients amb TE, en comparació amb un 18 % en els controls. A més, les puntuacions en la Hamilton Anxiety Rating Scale van ser significativament més grans en el grup amb TE (Chandran i altres, 2012). S'ha correlacionat la presència d'ansietat amb la gravetat del tremolor, però no amb l'edat ni amb la durada de la malaltia.

6.6.2. Depressió

També s'han trobat percentatges més alts de depressió en pacients amb TE (44 %) en comparació amb els controls (8 %) utilitzant la Hamilton Depression Rating Scale (Chandran i altres, 2012). De la mateixa manera que l'ansietat, la depressió només s'ha aconseguit correlacionar amb la gravetat del tremolor, encara que aquesta troballa no s'ha pogut replicar en tots els estudis. Proba-

blement, la dada més interessant és que la depressió és el símptoma que més impacte té en la qualitat de vida, i en canvi moltes vegades està infradiagnosticada i infratractada (Louis i altres, 2012).

6.7. Tractament

Els fàrmacs de què disposem per al tractament del TE són només simptomàtics. Es tracta d'una entitat amb mala resposta a fàrmacs, amb una resposta del 30-50 % únicament en la meitat dels pacients (Zesiewicz i altres, 2011). No poques vegades no s'aconsegueix controlar el tremolor perquè els efectes secundaris dels fàrmacs són poc tolerables. Entre les opcions més utilitzades tenim:

- Propranolol (blocador β).
- Primidona (augmenta l'activitat del receptor GABA_A, disminueix l'excitabilitat per glutamat).
- Gabapentina (no actua directament sobre el receptor GABA, però augmenta els nivells d'aquest neurotransmissor).
- Topiramamat (modula el receptor GABA_A i bloca els receptors de glutamat).
- Benzodiazepines (augmenten l'activitat del receptor GABA_A)

No s'han fet estudis sobre la qualitat de vida o les activitats de la vida diària comparant els diferents tractaments disponibles. A més del tractament farmacològic, avui disposem de la possibilitat de fer tractament quirúrgic mitjançant estimulació cerebral profunda del tàlem, dirigit a revertir l'activitat neuronal aberrant del circuit cerebel-tàlem-cortical.

Lectures recomanades

Günther Deuschl; Rodger Elble (2009). «Essential Tremor-Neurodegenerative or Nondegenerative Disease Towards a Working Definition of ET». *Movement Disorders* (vol. 24, núm. 14, pàg. 2033-2041).

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

Bibliografia

Apartat 1. Malaltia de Huntington

- Beglinger, L. J.; O'Rourke, J. J.; Wang, C.; Langbehn, D. R.; Duff, K.; Paulsen, J. S.** (2010). «Earliest functional declines in Huntington disease». *Psychiatry Res* (vol. 2, núm. 178, pàg. 414-418).
- Butters, N.; Salmon, D.; Heindel, W. C.** (1994). «Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction». *Rev. Neurol.* (París) (vol. 8-9, núm. 150, pàg. 580-587).
- Duff, K.; Paulsen, J. S.; Beglinger, L. J.; Langbehn, D. R.; Stout, J. C.** (2007). «Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study». *Biol. Psychiatry* (vol. 12, núm. 62, pàg. 1341-1346).
- Dumas, E. M.; Van den Bogaard, S. J.; Middelkoop, H. A.; Roos, R. A.** (2013). «A review of cognition in Huntington's disease». *Front Biosci (Schol Ed)* (núm. 5, pàg. 1-18).
- Ha, A.; Fung, V.** (2012). «Huntington's disease». *Current Opinion in Neurology* (vol. 4, núm. 25, pàg. 491-498).
- Hamilton, J. M.; Salmon, D. P.; Corey-Bloom, J.; Gamst, A.; Paulsen, J. S.; Jerkins, S.; Peavy, G.** (2003). «Behavioral abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease». *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (vol. 1, núm. 74, pàg. 120-122).
- Killoran, A.** (2014, setembre). «Current therapeutic options for Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based approaches?». *Mov. Disord.* (vol. 11, núm. 29, pàg. 2022-2027).
- Killoran, A.; Biglan, K.; Jankovic, J.; Eberly, S.; Kayson, E.; Oakes, D.; Shoulson, I.** (2013). «Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS». *Neurology* (vol. 22, núm. 80, pàg. 2022-2027).
- Larsson, M. U.; Almkvist, O.; Luszcz, M. A.; Wahlin, T. B.** (2008). «Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease». *Neuropsychology* (vol. 5, núm. 22, pàg. 596-605).
- Larsson, M. U.; Luszcz, M. A.; Bui, T. H.; Wahlin, T. B.** (2006). «Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two-year follow-up study». *J Genet Couns* (vol. 5, núm. 15, pàg. 361-374).
- Lawrence, A. D.; Watkins, L. H.; Sahakian, B. J.; Hodges, J. R.; Robbins, T. W.** (2000). «Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits». *Brain* (núm. 123, pt. 7, pàg. 1349-1364).
- Lee, J.; Ramos, E.; Lee, J.; Gillis, T.; Mysore, J.; Hayden, M.; Jones, R.** (2012). «CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion». *Neurology* (vol. 10, núm. 78, pàg. 690-695).
- Lemiere, J.; Decruyenaere, M.; Evers-Kiebooms, G.; Vandebussche, E.; Dom, R.** (2004). «Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation-a longitudinal follow-up study». *J Neurol.* (vol. 8, núm. 251, pàg. 935-942).
- Lundervold, A. J.; Karlsen, N. R.; Reinvang, I.** (1994). «Assessment of "subcortical dementia" in patients with Huntington's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis and AIDS by a neuropsychological screening battery». *Scand. J Psychol.* (vol. 1, núm. 35, pàg. 48-55).
- Lundervold, A. J.; Reinvang, I.; Lundervold, A.** (1994). «Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease». *Scand. J Psychol.* (vol. 1, núm. 35, pàg. 38-47).
- Montoya, A.; Price, B. H.; Menear, M.; Lepage, M.** (2006). «Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease». *J Psychiatry Neurosci.* (vol. 1, núm. 31, pàg. 21-29).
- Patel, S.; Jankovic, J.; Hood, A.; Jeter, C.; Sereno, A.** (2012). «Reflexive and volitional saccades: Biomarkers of Huntington disease severity and progression». *Journal of Neurological Sciences* (vol. 1-2, núm. 313, pàg. 35-41).

Paulsen, J. S.; Langbehn, D. R.; Stout, J. C.; Aylward, E.; Ross, C. A.; Nance, M.; Hayden, M. (2008). «Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study». *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (vol. 8, núm. 79, pàg. 874-880).

Paulsen, J. S.; Nehl, C.; Hoth, K. F.; Kanz, J. E.; Benjamin, M.; Conybeare, R.; Turner, B. (2005). «Depression and stages of Huntington's disease». *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (vol. 4, núm. 17, pàg. 496-502).

Paulsen, J. S.; Ready, R. E.; Hamilton, J. M.; Mega, M. S.; Cummings, J. L. (2001). «Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease». *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (vol. 3, núm. 71, pàg. 310-314).

Pringsheim, T.; Wiltshire, K.; Day, L.; Dykeman, J.; Steves, T.; Jette, N. (2012). «The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis». *Movement Disorders* (vol. 9, núm. 27, pàg. 1083-1091).

Reilmann, R. (2013, julio). «Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease-good clinical practice versus evidence-based guideline». *Mov. Disord.* (vol. 8, núm. 28, pàg. 1030-1033).

Robbins Wahlin, T. B.; Larsson, M. U.; Luszcz, M. A.; Byrne, G. J. (2010). «WAIS-R features of preclinical Huntington's disease: implications for early detection». *Dement Geriatr Cogn Disord* (vol. 4, núm. 29, pàg. 342-350).

Robbins Wahlin, T. B.; Lundin, A.; Dear, K. (2007). «Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease». *Neuropsychology* (vol. 1, núm. 21, pàg. 31-44).

Ross, C.; Tabrizi, S. (2011). «Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment». *Lancet Neurology* (núm. 1, pàg. 83-98).

Shoulson, I.; Fahn, S. (1979). «Huntington disease: clinical care and evaluation». *Neurology* (vol. 1, núm. 29, pàg. 1-3).

Snowden, J. S.; Craufurd, D.; Thompson, J.; Neary, D. (2002). «Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease». *J Clin Exp Neuropsychol* (vol. 2, núm. 24, pàg. 133-145).

Solomon, A. C.; Stout, J. C.; Johnson, S. A.; Langbehn, D. R.; Aylward, E. H.; Brandt, J.; Paulsen, J. S. (2007). «Verbal episodic memory declines prior to diagnosis in Huntington's disease». *Neuropsychologia* (vol. 8, núm. 45, pàg. 1767-1776).

Squitieri, F.; Jankovic, J. (2012). «Huntington's disease: How intermediate are intermediate repeat lengths?». *Movement Disorders* (vol. 14, núm. 27, pàg. 1714-1717).

Stout, J. C.; Paulsen, J. S.; Queller, S.; Solomon, A. C.; Whitlock, K. B.; Campbell, J. C.; Aylward, E. H. (2011). «Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease». *Neuropsychology* (vol. 1, núm. 25, pàg. 1-14).

Tabrizi, S. J.; Schill, R. I.; Durr, A.; Roos, R. A.; Leavitt, B. R.; Jones, R.; Stout, J. C. (2011). «Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis». *Lancet Neurol* (vol. 1, núm. 10, pàg. 31-42).

Thompson, J. C.; Harris, J.; Sollom, A. C.; Stopford, C. L.; Howard, E.; Snowden, J. S.; Craufurd, D. (2012). «Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease». *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (vol. 1, núm. 24, pàg. 53-60).

Van Duijn, E.; Craufurd, D.; Hubers, A. A.; Giltay, E. J.; Bonelli, R.; Rickards, H.; Landwehrmeyer, G. B. (2014). «Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY)». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (vol. 12, núm. 85, pàg. 1411-1418).

Van Duijn, E.; Kingma, E. M.; Van der Mast, R. C. (2007). «Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers». *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (vol. 4, núm. 19, pàg. 441-448).

Van Duijn, E.; Kingma, E. M.; Timman, R.; Zitman, F. G.; Tibben, A.; Roos, R. A.; Van der Mast, R. C. (2008). «Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington's disease compared with mutation-negative first-degree relatives». *J Clin Psychiatry* (vol. 11, núm. 69, pàg. 1804-1810).

Van Walsem, M. R.; Sundet, K.; Retterstol, L.; Sundseth, O. (2010). «A double blind evaluation of cognitive decline in a Norwegian cohort of asymptomatic carriers of Huntington's disease». *J Clin Exp Neuropsychol* (vol. 6, núm. 32, pàg. 590-598).

Verny, C.; Allain, P.; Prudean, A.; Malinge, M. C.; Gohier, B.; Scherer, C.; Le Gall, D. (2007). «Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene». *Eur J Neurol* (vol. 12, núm. 14, pàg. 1344-1350).

Vonsattel, J. P.; Myers, R. H.; Stevens, T. J.; Ferrante, R. J.; Bird, E. D.; Richardson, E. P. Jr. (1985, novembre). «Neuropathological classification of Huntington's disease». *J Neuropathol Exp Neurol* (vol. 6, núm. 44, pàg. 559-577).

Wahlín, R.; Backman, T. B.; Lundin, L.; Haegermark, A.; Winblad, A. B.; Anvret, M. (2000). «High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease». *Acta Neurol Scand.* (vol. 3, núm. 102, pàg. 150-161).

Walker, F. O. (2007). «Huntington's disease». *Lancet* (vol. 9557, núm. 369, pàg. 218-228).

Young, A. (1997). «Impairment of energy metabolism and excitotoxic cell death in Huntington disease». *Review Neurology* (vol. 8-9, núm. 153, pàg. 496-498).

Zakzanis, K. K. (1998). «The subcortical dementia of Huntington's disease». *J Clin Exp Neuropsychol* (vol. 4, núm. 20, pàg. 565-578).

Apartat 2. Degeneració corticobasal. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Bak, T. H.; Caine, D.; Hearn, V. C.; Hodges, J. R. (2006). «Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (núm. 77, pàg. 454-456).

Codina Puiggrós, A.; Giménez Roldán, S.; Morales Asín, F. «Examen neurológico». *Luzán 5. Sociedad Española de Neurología.*

Goldmann Gross, R.; Grossman, M. (2008). «Update on apraxia». *Curr Neurol Neurosci Rep.* (núm. 8, pàg. 490-496).

Graham, N. L.; Bak, T. H.; Hodges, J. R. (2003). «Corticobasal degeneration as a cognitive disorder». *Mov Disord* (núm. 18, pàg. 1224-1232).

Kertesz, A.; Martínez-Lage, P.; Davidson, W.; Muñoz, D. G. (2000). «The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia». *Neurology* (núm. 55, pàg. 1368-1375).

Mahapatra, R. K.; Edwards, M. J.; Schott, J. M.; Bhatia, K. P. (2004, desembre). «Corticobasal degeneration». *The Lancet Neurology* (vol. 3).

Massman, P. J.; Kreiter, K. T.; Jankovic, J.; Doody, R. S. (1996). «Neuropsychological functioning in cortical-basal ganglionic degeneration: differentiation from Alzheimer's disease». *Neurology* (núm. 46, pàg. 720-726).

Murray, R.; Neumann, M.; Forman, M. S.; Farmer, J.; Massimo, L.; Rice, A. i altres (2007). «Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration». *Neurology* (núm. 68, pàg. 1274-1283).

Peñas-Martínez, M.; Herrero-Velázquez, S.; Cortijo-García, E.; Mulero, P.; Marco-Llorente, J. (2012). «Degeneración corticobasal». *Rev Neurol* (núm. 54, supl. 4, pàg. S59-S66).

Pillon, B.; Blin, J.; Vidailhet, M.; Deweer, B.; Sirigu, A.; Dubois, B. i altres (1995). «The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease». *Neurology* (núm. 45, pàg. 1477-1483).

Rittman, T.; Ghosh, B. C.; McColgan, P.; Breen, D. P.; Evans, J.; Williams-Gray, C. H. i altres (2013). «The Addenbrooke's cognitive examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (núm. 84, pàg. 544-551).

Wenning, G. K.; Litvan, I.; Jankovic, J. i altres (1998). «Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (núm. 64, pàg. 184-189).

Yoshida, M. (2006). «Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies». *Neuropathology* (vol. 5, núm. 26, pàg. 457-470).

Apartat 3. Atròfia multisistèmica. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Albanese, A.; Colosimo, C.; Bentivoglio, A. R.; Fenici, R.; Melillo, G.; Tonali, P. (1995). «Multiple system atrophy presenting as parkinsonism: Clinical features and diagnostic criteria». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 2, núm. 59, pàg. 144-151).

Brenneis, C.; Seppi, K.; Schocke, M. i altres (2003). «Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy». *Mov Disord* (núm. 18, pàg. 1132-1138).

Brown, R. G.; Lacomblez, L.; Landwehrmeyer, B. G.; Bak, T.; Uttner, I.; Dubois, B.; NIPPS Study Group (2010). «Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy». *Brain* (núm. 133, pt. 8, pàg. 2382-2393).

Chang, C. C.; Chang, Y. Y.; Chang, W. N.; Lee, Y. C.; Wang, Y. L.; Lui, C. C.; Lui, W. L. (2009). «Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration». *European Journal of Neurology* (vol. 10, núm. 16, pàg. 1144-1150).

Dujardin, K.; Defebvre, L.; Krystkowiak, P.; Degreef, J. F.; Destee, A. (2003). «Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease». *Parkinsonism and Related Disorders* (vol. 4, núm. 9, pàg. 205-211).

Eslinger, P. J.; Grattan, L. M. (1993). «Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility». *Neuropsychologia* (vol. 1, núm. 31, pàg. 17-28).

Hughes, A. J.; Colosimo, C.; Kleedorfer, B.; Daniel, S. E.; Lees, A. J. (1992). «The dopaminergic response in multiple system atrophy». *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* (vol. 11, núm. 55, pàg. 1009-1013).

Kawai, Y.; Suenaga, M.; Takeda, A.; Ito, M.; Watanabe, H.; Tanaka, F.; Sobue, G. (2008). «Cognitive impairments in multiple system atrophy: AMS-C vs AMS-P». *Neurology* (vol. 16, núm. 70, pt. 2, pàg. 1390-1396).

Kitayama, M.; Wada-Isoe, K.; Irizawa, Y.; Nakashima, K. (2009). «Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy». *European Journal of Neurology* (vol. 5, núm. 16, pàg. 589-594).

Lyoo, C. H.; Jeong, Y.; Ryu, Y. H.; Lee, S. Y.; Song, T. J.; Lee, J. H.; Rinne, J. O.; Lee, M. S. (2008). «Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy». *Brain* (núm. 131, pàg. 438-446).

Meco, G.; Gasparini, M.; Doricchi, F. (1996). «Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 4, núm. 60, pàg. 393-398).

O'Sullivan, S. S.; Massey, L. A.; Williams, D. R.; Silveira-Moriyama, L.; Kempster, P. A.; Holton, J. L.; Lees, A. J. (2008). «Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy». *Brain* (núm. 131, pt. 5, pàg. 1362-1372).

Papp, M.; Kahn, J. E.; Lantos, P. L. (1989). «Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome)». *J Neurol Sci* (núm. 94, pàg. 79-100).

Papp, M.; Lantos, P. L. (1994). «The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology». *Brain* (núm. 117, pàg. 235-243).

Parvizi, J.; Joseph, J.; Press, D. Z.; Schmahmann, J. D. (2007). «Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type». *Mov Disord* (núm. 22, pàg. 798-803).

Pillon, B.; Gouider-Khouja, N.; Deweer, B.; Vidailhet, M.; Malapani, C.; Dubois, B.; Agid, Y. (1995). «Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 2, núm. 58, pàg. 174-179).

Robbins, T. W.; James, M.; Lange, K. W.; Owen, A. M.; Quinn, N. P.; Marsden, C. D. (1992). «Cognitive performance in multiple system atrophy». *Brain* (núm. 115, pt. 1, pàg. 271-291).

Robbins, T. W.; James, M.; Owen, A. M.; Lange, K. W.; Lees, A. J.; Leigh, P. N.; Summers, B. A. (1994). «Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 1, núm. 57, pàg. 79-88).

Schrag, A.; Sheikh, S.; Quinn, N. P.; Lees, A. J.; Selai, C.; Mathias, C.; Jahanshahi, M. (2010). «A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy». *Movement Disorders* (vol. 8, núm. 25, pàg. 1077-1081).

Soliveri, P.; Monza, D.; Paridi, D.; Carella, F.; Genitrini, S.; Testa, D.; Girotti, F. (2000). «Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 3, núm. 69, pàg. 313-318).

Testa, D.; Fetoni, V.; Soliveri, P.; Musicco, M.; Palazzini, E.; Girotti, F. (1993). «Cognitive and motor performance in multiple system atrophy and Parkinson's disease compared». *Neuropsychologia* (vol. 2, núm. 31, pàg. 207-210).

Tison, F.; Yekhlef, F.; Chrysostome, V.; Sourgen C. (2000). «Prevalence of multiple system atrophy». *Lancet* (núm. 355, pàg. 495-496).

Watanabe, H.; Saito, Y.; Terao, S.; Ando, T.; Kachi, T.; Mukai, E. (2002). «Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients». *Brain* (núm. 125, pàg. 1070-1083).

Wenning, G. K.; Ben-Shlomo, Y.; Magalhaes, M.; Daniel, S. E.; Quinn, N. P. (1994). «Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases». *Brain* (núm. 117, pàg. 835-845).

Wenning, G. K.; Ben-Shlomo, Y.; Hughes, A.; Daniel, S. E.; Lees, A.; Quinn, N. P. (2000). «What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease?». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 4, núm. 68, pàg. 434-440).

Apartat 4. Paràlisi supranuclear progressiva

Ahmed, Z.; Josephs, K. A.; González, J.; DelleDonne, A.; Dickson, D. W. (2008). «Clinical and neuropathologic features of progressive supranuclear palsy with severe pallido-nigro-luysial degeneration and axonal dystrophy». *Brain* (núm. 131, pàg. 460-472).

Boeve, B. F.; Maraganore, D. M.; Parisi, J. E. i altres (1999). «Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration». *Neurology* (núm. 53, pàg. 795-800).

Boeve, B. F. (2011). «Progressive supranuclear palsy». *Parkinsonism and Related Disorders* (núm. 18, pàg. S192-194).

Borroni, B.; Turla, M.; Bertasi, V.; Agosti, C.; Gilberti, N.; Padovani, A. (2008). «Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes». *Archives of Gerontology and Geriatrics* (vol. 1, núm. 47, pàg. 53-61).

Brown, R. G.; Lacomblez, L.; Landwehrmeyer, B. G.; Bak, T.; Uttner, I.; Dubois, B. i altres (2010). «Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy». *Brain* (núm. 133, pàg. 2382-2393).

Gerstenecker, A.; Mast, B.; Duff, K.; Ferman, T. J.; Litvan, I. (2013). «ENGINE-PSP Study Group. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy». *Arc Clin Neuropsychol* (núm. 28, pàg. 104-113).

Ghosh, B. C. P.; Carpenter, R. H.; Rowe, J. B. (2013). «A longitudinal study of motor, oculomotor and cognitive function in progressive supranuclear palsy». *PLoS One* (vol. 9, núm. 8, pàg. e74486).

Golbe, L. I.; Ohman-Strickland, P. A. (2007). «A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy». *Brain* (núm. 130, pt. 6, pàg. 1552-1565).

Grafman, J.; Litvan, I.; Stark, M. (1995). «Neuropsychological features of progressive supranuclear palsy». *Brain Cognition* (núm. 28, pàg. 311-320).

Hassan, A.; Parisi, J. E.; Josephs, K. A. (2012). «Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia». *Neurocase* (vol. 6, núm. 18, pàg. 478-488).

Isella, V.; Rucci, F.; Traficante, D.; Mapelli, C.; Ferri, F.; Appollonio, I. M. (2013). «The applause sign in cortical and cortical-subcortical dementia». *J Neurol.* (núm. 260, pàg. 1099-1003).

Jellinger, K. A. (2008). «Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy». *Neurodegenerative Dis* (núm. 5, pàg. 339-346).

Josephs, K. A.; Boeve, B. F.; Duffy, J. R.; Smith, G. E.; Knopman, D. S.; Parisi, J. E. i altres (2005). «Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia». *Neurocase* (núm. 11, pàg. 283-296).

Lee, W.; Williams, D. R.; Storey, E. (2012). «Cognitive testing in the diagnosis of parkinsonian disorders: a critical appraisal of the literature». *Movement Disorders* (vol. 10, núm. 27, pàg. 1243-1254).

Longoni, G.; Agosta, F.; Kostic, V. S.; Stojkovic, T.; Pagani, E.; Stošić, O.; Pagan, T.; Filippi, M. (2011). «MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 2, núm. 26, pàg. 247-255).

Murphy, K. E.; Karaconji, T.; Hardman, C. D.; Halliday, G. M. (2008). «Excessive dopamine neuron loss in progressive supranuclear palsy». *Mov Disord* (núm. 23, pàg. 607-610).

Nath, U.; Ben-Shlomo, Y.; Thomson, R. G.; Morris, H. R.; Wood, N. W.; Lees, A. J.; Burn, D. J. (2001). «The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK». *Brain* (núm. 124, pt. 7, pàg. 1438-1449).

Nath, U.; Donker Kaat, L.; Boon, A.; Kamphorst, W.; Ravid, R.; Duivenvoorden, H. J.; Van Swieten, J. C. (2007). «Frontal presentation in progressive supranuclear palsy». *Neurology* (núm. 69, pàg. 723-729).

O'Sullivan, S. S.; Massey, L. A.; Williams, D. R.; Silveira-Moriyama, L.; Kempster, P. A.; Holton, J. L. i altres (2008). «Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy». *Brain* (núm. 131, pàg. 1362-1372).

Oba, H.; Yagishita, A.; Terada, H.; Barkovich, A. J.; Kutomi, K.; Yamauchi, T.; Suzuki, S. (2005). «New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy». *Neurology* (vol. 12, núm. 64, pàg. 2050-2055).

Osaki, Y.; Ben-Shlomo, Y.; Lees, A. J. i altres (2004). «Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy». *Mov Disord* (núm. 19, pàg. 181-189).

Tsui, Y.; Josephs, K. A.; Boeve, B. F. i altres (2005). «Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome». *Mov Disord* (núm. 20, pàg. 982-288).

Williams, D. R.; Lees, A. J. (2009). «Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges». *Lancet Neurol* (núm. 8, pàg. 270-279).

Williams, D. R.; De Silva, R.; Paviour, D. C. i altres (2005). «Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism». *Brain* (núm. 128, pàg. 1247-1258).

Williams, D. R.; Lees, A. J.; Wherrett, J. R.; Steele, J. C. J. (2008). «Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy». *Neurology* (núm. 70, pàg. 566-573).

Apartat 5. Aspectes neuropsicològics i neuropsiquiàtrics de la distonia

Albanese, A.; Bhatia, K.; Bressman, S. B.; DeLong, M. R.; Fahn, S.; Fung, V. S.; Teller, J. K. (2013). «Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update». *Movement Disorders* (vol. 7, núm. 28, pàg. 863-873).

Alemán, G. G.; De Erausquin, G. A.; Micheli, F. (2009). «Cognitive disturbances in primary blepharospasm». *Movement Disorders* (núm. 24, pàg. 2112-2120).

Anastasopoulos, D.; Nasios, G.; Psilas, K.; Mergner, T.; Maurer, C.; Lu#cking, C. H. (1998). «What is straight ahead to a patient with torticollis?». *Brain* (núm. 121, pàg. 91-101).

Berardelli, A.; Rothwell, J. C.; Hallett, M.; Thompson, P. D.; Manfredi, M.; Marsden, C. D. (1998). «The pathophysiology of primary dystonia». *Brain* (núm. 121, pàg. 1195-1212).

Bihari, K.; Hill, J. L.; Murphy, D. L. (1992). «Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis». *Psychiatry Research* (núm. 42, pàg. 267-272).

Black, J.; Ongur, D.; Perlmutter, J. S. (1998). «Putamen volume in idiopathic focal dystonia». *Neurology* (núm. 51, pàg. 819-824).

Cavallaro, R.; Galardi, G.; Cavallini, M. C.; Henin, M.; Amodio, S.; Bellodi, L.; Comi, G. (2002). «Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study». *Biological Psychiatry* (núm. 52, pàg. 356-361).

Ceballos-Baumann, A. O.; Passingham, R. E.; Warner, T.; Playford, E. D.; Marsden, C. D.; Brooks, D. J. (1995). «Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia». *Annals of Neurology* (núm. 37, pàg. 363-372).

Delmaire, C.; Vidailhet, M.; Elbaz, A.; Bourdain, F.; Bleton, J. P.; Sangla, S.; Lehericy, S. (2007). «Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp». *Neurology* (núm. 69, pàg. 376-380).

Draganski, B.; Thun-Hohenstein, C.; Bogdahn, U.; Winkler, J.; May, A. (2003). «"Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia». *Neurology* (núm. 11, pàg. 1228-1231).

Edwards, M. J.; Huang, Y. Z.; Wood, N. W.; Rothwell, J. C.; Bhatia, K. P. (2003). «Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation». *Brain* (vol. 9, núm. 126, pàg. 2074-2080).

Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) (2000). «A prevalence study of primary dystonia in eight European countries». *Journal of Neurology* (vol. 10, núm. 247, pàg. 787-792).

Fabbrini, G.; Berardelli, I.; Moretti, G.; Pasquini, M.; Colosimo, C.; Berardelli, A. (2011). «Nonmotor symptoms in adult-onset focal dystonia: psychiatric abnormalities». *Movement Disorders* (núm. 26, pàg. 1764-1765).

Foncke, E. M.; Schuurman, P. R.; Speelman, J. D. (2006). «Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia». *Neurology* (núm. 66, pàg. 142-143).

Foncke, E. M.; Cath, D.; Zwinderman, K.; Smit, J.; Schmand, B.; Tijssen, M. (2009). «Is psychopathology part of the phenotypic spectrum of myoclonus-dystonia?: a study of a large Dutch M-D family». *Cognitive & Behavioral Neurology* (núm. 22, pàg. 127-133).

Gundel, H.; Busch, R.; Ceballos-Baumann, A.; Seifert, E. (2007). «Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 78, pàg. 1398-1400).

Gundel, H.; Wolf, A.; Xidara, V.; Busch, R.; Ceballos-Baumann, A. O. (2001). «Social phobia in spasmodic torticollis». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 71, pàg. 499-504).

Gundel, H.; Wolf, A.; Xidara, V.; Busch, R.; Ladwig, K. H.; Jacobi, F.; Ceballos-Baumann, A. O. (2003). «High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study». *Journal of Nervous and Mental Disease* (núm. 191, pàg. 465-473).

Heiman, G. A.; Ottman, R.; Saunders-Pullman, R.J.; Ozelius, L. J.; Risch, N. J.; Bressman, S. B. (2007). «Obsessive compulsive disorder is not a clinical manifestation of the DYT1 dystonia gene». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* (núm. 144B, pàg. 361-364).

Halbig, T. D.; Gruber, D.; Kopp, U. A.; Schneider, G. H.; Trottenberg, T.; Kupsch, A. (2005). «Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 76, pàg. 1713-1716).

- Hinse, P.; Leplow, B.; Humbert, T.; Lamparter, U.; Junge, A.; Emskotter, T.** (1996). «Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis». *Journal of Neurology* (núm. 243, pàg. 29-33).
- Jahanshahi, M.** (1991). «Psychosocial correlates of depression in torticollis». *Journal of Psychosomatic Research* (núm. 35, pàg. 1-15).
- Jahanshahi, M.; Marsden, C. D.** (1988a). «Depression in torticollis: a controlled study». *Psychological Medicine* (núm. 18, pàg. 925-933).
- Jahanshahi, M.; Marsden, C. D.** (1988b). «Personality in torticollis: a controlled study». *Psychological Medicine* (núm. 18, pàg. 375-387).
- Jahanshahi, M.; Marsden, C. D.** (1992). «Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 3, núm. 55, pàg. 229-231).
- Jahanshahi, M.; Marsden, C. D.** (1990). «A longitudinal follow-up study of depression, disability and body concept in torticollis». *Behavioral Neurology* (núm. 3, pàg. 233-246).
- Jahanshahi, M.; Czernecki, V.; Zurowski, A. M.** (2011). «Neuropsychological, neuropsychiatric, and quality of life issues in DBS for dystonia». *Movement Disorders* (vol. 1, núm. 26, pàg. S63-S78).
- Jahanshahi, M.; Rowe, J.; Fuller, R.** (2003). «Cognitive executive function in dystonia». *Movement Disorders* (núm. 18, pàg. 1470-1481).
- Jahanshahi, M.; Torkamani, M.; Beigi, M.; Wilkinson, L.; Page, D.; Madeley, L.; Tisch, S.** (2014). «Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: Effect on cognition, mood and quality of life». *Journal of Neurology* (núm. 261, pàg. 164-173).
- Jinnah, H. A.; Hess, E. J.** (2006). «A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum». *Neurology* (núm. 67, pàg. 1740-1741).
- Krauss, J. K.; Loher, T. J.; Weigel, R.; Capelle, H. H.; Weber, S.; Burgunder, J. M.** (2003). «Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up». *Journal of Neurosurgery* (núm. 98, pàg. 785-792).
- Lauterbach, E. C.; Freeman, A.; Vogel, R. L.** (2004). «Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease». *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* (núm. 16, pàg. 29-36).
- Lencer, R.; Steinlechner, S.; Stahlberg, J.; Rehling, H.; Orth, M.; Baeumer, T.; Hagenah, J.** (2009). «Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 80, pàg. 1176-1179).
- Leplow, B.; Stubinger, C.** (1994). «Visuospatial functions in patients with spasmodic torticollis». *Perceptual and Motor Skills* (núm. 78, pàg. 1363-1375).
- Lewis, L.; Butler, A.; Jahanshahi, M.** (2008). «Depression in focal, segmental and generalized dystonia». *Journal of Neurology* (núm. 255, pàg. 1750-1755).
- Marsden, C. D.** (1976). «The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis or axial dystonia)». A: R. Eldridge; S. Fahn (eds.). *Dystonia*. Nova York: Raven Press.
- Murry, T.; Cannito, M. P.; Woodson, G. E.** (1994). «Spasmodic dysphonia. Emotional status and botulinum toxin treatment». *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (núm. 120, pàg. 310-316).
- Naber, D.; Weinberger, D. R.; Bullinger, M.; Polsby, M.; Chase, T. N.** (1988). «Personality variables, neurological and psychopathological symptoms in patients suffering from spasmodic torticollis». *Comprehensive Psychiatry* (núm. 29, pàg. 182-187).
- Nitschke, M.; Steinberger, D.; Heberlein, I.; Otto, V.; Müller, U.; Vieregge, P.** (1998). «Dopa responsive dystonia with Turner's syndrome: clinical, genetic, and neuropsychological studies in a family with a new mutation in the GTP-cyclohydrolase I gene». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 6, núm. 64, pàg. 806-808).

Papathanasiou, I.; MacDonald, L.; Whurr, R.; Jahanshahi, M. (2001). «Perceived stigma in spasmodic torticollis». *Movement Disorders* (núm. 16, pàg. 280-285).

Patterson, R. M.; Little, S. C. (1943). «Spasmodic torticollis». *Journal of Nervous and Mental Disorders* (núm. 98, pàg. 571-599).

Pillon, B.; Ardouin, C.; Dujardin, K.; Vittini, P.; Pelissolo, A.; Correncin, O.; Vidailhet, M.; French SPIDY Study Group (2006). «Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation». *Neurology* (vol. 10, núm. 66, pàg. 1556-1558).

Ridding, M. C.; Sheean, G.; Rothwell, J. C.; Inzelberg, R.; Kujirai, T. (1995). «Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 59, pàg. 493-498).

Riklan, M.; Cullinan, T.; Cooper, I. S. (1976). «Psychological studies in dystonia musculorum deformans». *Advances in Neurology* (núm. 14, pàg. 189-200).

Scheidt, C. E.; Heinen, F.; Nickel, T.; Heinen, F.; Wissel, J.; Poewe, W.; Deuschl, G. (1996). «Spasmodic torticollis-a multicentre study on behavioral aspects IV: Psychopathology». *Behavioral Neurology* (núm. 9, pàg. 97-103).

Segawa, M.; Nomura, Y.; Nishiyama, N. (2003). «Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease)». *Annals of Neurology* (vol. 6, núm. 54, pàg. S32-S45).

Segawa, M.; Ohmi, K.; Itoh, S.; Aoyama, M.; Hayakawa, H. (1971). «Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-dopa: hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation». *Shinryo* (núm. 24, pàg. 667-672).

Scott, R.; Gregory, R.; Wilson, J.; Banks, S.; Turner, A.; Parkin, S.; Aziz, T. (2003). «Executive cognitive deficits in primary dystonia». *Movement Disorders* (núm. 18, pàg. 539-550).

Taylor, A. E.; Lang, A. E.; Saint-Cyr, J. A.; Riley, D. E.; Ranawaya, R. (1991). «Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies». *Clinical Neuropharmacology* (núm. 14, pàg. 62-77).

Valldeoriola, F.; Regidor, I.; Mínguez-Castellanos, A.; Lezcano, E.; García-Ruiz, P.; Rojo, A.; Grupo Español para el Estudio de la Estimulación PALidal en la DISTonia (2010). «Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 81, pàg. 65-69).

Van Tricht, M. J. V.; Dreissen, Y. E. M.; Cath, D.; Dijk, J. M.; Contarino, M. F.; Vander Salm, S. M.; Tijssen, M. A. (2012). «Cognition and psychopathology in myoclonus-dystonia». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 83, pàg. 814-820).

Wenzel, T.; Schnider, P.; Wimmer, A.; Steinhoff, N.; Moraru, E.; Auff, E. (1998). «Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis». *Journal of Psychosomatic Research* (núm. 44, pàg. 687-690).

Apartat 6. Tremolor essencial. Cognició i símptomes neuropsiquiàtrics associats

Benito-León, J.; Louis, E. D.; Bermejo-Pareja, F. (2006). «Elderly-onset essential tremor is associated with dementia». *Neurology* (núm. 66, pàg. 1500-1505).

Benito-León, J.; Louis, E. D.; Bermejo-Pareja, F. (2009). «Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (núm. 80, pàg. 423-425).

Boecker, H.; Weindl, A.; Brooks, D. J.; Ceballos-Baumann, A. O.; Liedtke, C.; Miederer, M.; Miederer, I. (2010). «GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study». *Journal of Nuclear Medicine* (vol. 7, núm. 51, pàg. 1030-1035).

Boecker, H.; Wills, A. J.; Ceballos-Baumann, A.; Samuel, M.; Thompson, P. D.; Findley, L. J.; Brooks, D. J. (1996). «The effect of ethanol on alcohol-responsive Essentials tremor: a positron emission tomography study». *Annals of Neurology* (vol. 5, núm. 39, pàg. 650-658).

Cerasa, A.; Passamonti, L.; Novellino, F.; Salsone, M.; Gioia, M. C.; Morelli, M.; Quattrone, A. (2010). «Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task». *Neuroreport* (vol. 2, núm. 21, pàg. 148-151).

Chandran, V.; Pal, P. K.; Reddy, J. Y.; Thennarasu, K.; Yadav, R.; Shivashankar, N. (2012). «Non-motor features in essential tremor». *Acta Neurologica Scandinavica* (vol. 5, núm. 125, pàg. 332-337).

Colebatch, J. G.; Findley, L. J.; Frackowiak, R. S.; Marsden, C. D.; Brooks, D. J. (1990). «Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor». *Lancet* (vol. 8722, núm. 336, pàg. 1028-1030).

Deuschl, G.; Wenzelburger, R.; Loffler, K.; Raethjen, J.; Stolze, H. (2000). «Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor». *Brain* (núm. 123, pàg.1568-1580).

Deuschl, G.; Elble, R. (2009). «Essential tremor-neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET». *Movement Disorders* (vol. 14, núm. 24, pàg. 2033-2041).

Gasparini, M.; Bonifati, V.; Fabrizio, E.; Fabbrini, G.; Brusa, L.; Lenzi, G. L.; Meco, G. (2001). «Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study». *Journal of Neurology* (vol. 5, núm. 248, pàg. 399-402).

Gironell, A.; Figueiras, F. P.; Pagonabarraga, J.; Herance, J. R.; Pascual-Sedano, B.; Trampal, C.; Gispert, J. D. (2012). «Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study». *Parkinsonism & Related Disorders* (vol. 7, núm. 18, pàg. 876-880).

Lombardi, W. J.; Woolston, D. J.; Roberts, J. W.; Gross, R. E. (2001). «Cognitive deficits in patients with essential tremor». *Neurology* (vol. 5, núm. 57, pàg. 785-790).

Louis, E. D.; Ferreira, J. J. (2010). «How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor». *Movement Disorders* (vol. 5, núm. 25, pàg. 534-541).

Louis, E. D.; Ríos, E. (2009). «Embarrassment in essential tremor: prevalence, clinical correlates and therapeutic implications». *Parkinsonism & Related Disorders* (vol. 7, núm. 15, pàg. 535-538).

Louis, E. D.; Faust, P. L.; Vonsattel, J. P.; Honig, L. S.; Rajput, A.; Robinson, C. A.; Hernández, N. (2007). «Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls». *Brain* (núm. 130, pt. 12, pàg. 3297-3307).

Louis, E. D.; Huey, E. D.; Gerbin, M.; Viner, A. S. (2012). «Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence». *European Journal of Neurology* (vol. 10, núm. 19, pàg. 1349-1354).

O'Hearn, E.; Holmes, S. E.; Calvert, P. C.; Ross, C. A.; Margolis, R. L.; SCA-12 (2001). «Tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion». *Neurology* (núm. 56, pàg. 299-303).

Paris-Robidas, S.; Brochu, E.; Sintès, M.; Emond, V.; Bousqute, M.; Vandal, M.; Caillon, F. (2012). «Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor». *Brain* (núm. 135, pt. 1, pàg. 105-116).

Passamonti, L.; Novellino, F.; Cerasa, A.; Chiriaco, C.; Rocca, F.; Matina, M. S.; Quattrone, A. (2011). «Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor». *Brain* (núm. 134, pt. 8, pàg. 2274-2286).

Rajput, A.; Robinson, C. A.; Rajput, A. H. (2004). «Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases». *Neurology* (núm. 62, pàg. 932-936).

Tröster, A. I.; Woods, S. P.; Fields, J. A.; Lyons, K. E.; Pahwa, R.; Higginson, C. I.; Koller, W. C. (2002). «Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology?». *European Journal of Neurology* (vol. 2, núm. 9, pàg. 143-151).

Zesiewicz, T. A.; Elble, R. J.; Louis, E. D.; Gronseth, G. S.; Ondo, W. G.; Dewey, R. B. Jr.; Weiner, W. J. (2011). «Evidence-based guideline update: treatment of Essentials

tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology* (vol. 19, núm. 77, pàg. 1752-1755).

Zeuner, K. E.; Deuschl, G. (2012). «An update on tremors». *Current Opinions in Neurology* (vol. 4, núm. 25, pàg. 475-482).

