

## **Potencial P300 durante una tarea de atención sostenida en pacientes con enfermedad de Parkinson y su relación con variables neuropsicológicas.**

**Autores:** Margarita M. Báez Martín<sup>1\*</sup>, Enrique Casabona Fernández<sup>2</sup>, Lilia M. Morales Chacón<sup>1</sup>, Ivon Pedroso Ibáñez<sup>3</sup>, Celia Alarcón Calaña<sup>1</sup>, Maydelin Alfonso Alfonso<sup>1</sup>, Daymet Grass Fernández<sup>1</sup>, Abel Sánchez Coroneaux<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica, Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN.

<sup>2</sup> Departamento de Neuropsicología, Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN.

<sup>3</sup> Clínica de Trastornos de Movimientos, Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN.

### **Resumen**

**Objetivo:** Evaluar la relación entre el potencial relacionado a eventos P300 con significado atencional visual y los resultados de la evaluación neuropsicológica en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios II y III de Hoehn y Yahr.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 57 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática atendidos entre diciembre de 2017 y abril de 2018 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, Habana. Se realizó el registro de P300 durante la ejecución de una tarea de atención sostenida visual, cuyos resultados se correlacionaron con la evaluación neuropsicológica.

**Resultados:** Se constató una significativa diferencia de latencia entre grupos del componente P300 en el electrodo Pz, más prolongado en el grupo III de Hoehn y Yahr. Se evidenciaron en el grupo II correlaciones negativas entre la latencia de P300 y el test FAB, y positivas con la prueba de Stroop, en tanto estas relaciones fueron a la inversa con la amplitud de P300. Resultados similares se evidenciaron en el grupo III con respecto a la amplitud de P300, lo que se correspondió con una peor ejecución desde el punto de vista neuropsicológico.

**Conclusiones:** Se demuestra en los pacientes evaluados que existe relación entre las técnicas neuropsicológicas y electrofisiológicas para el estudio de las funciones cognitivas relacionadas con la atención sostenida, teniendo el potencial evocado P300 la ventaja de ser una exploración objetiva que refuerza la validez de los resultados de la evaluación neuropsicológica.

**Palabras clave:** Atención sostenida; Batería de Evaluación Frontal; Enfermedad de Parkinson; Evaluación neuropsicológica; P300; Prueba de Stroop.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, solamente superada por la enfermedad de Alzheimer y de probable etiología multifactorial.(1)

En los pacientes parkinsonianos existe una asociación demostrada entre la disfunción motora y el declinar cognitivo, probablemente relacionada con una vía neuroquímica común para ambos procesos. (2)

El deterioro cognitivo incluye, entre otros, trastornos de la atención, incluso desde estadios tempranos de la enfermedad, frecuentemente asociado a un síndrome disejecutivo. (3) Particularmente han sido detectados déficits en la atención sostenida desde las etapas iniciales del proceso neurodegenerativo, y sin relación con el efecto del tratamiento con precursores de dopamina. (4,5)

Entre las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para la evaluación del déficit cognitivo en los pacientes parkinsonianos se encuentran la Batería de Evaluación Frontal (FAB de sus siglas en inglés), el Examen mínimo del estado mental (MMSE de sus siglas en inglés), el Wisconsin Card Sorting Test, y la prueba de Stroop entre otras. (6, 7)

El potencial relacionado a eventos P300 es uno de los más estudiados en la enfermedad de Parkinson.(8) Este componente refleja los procesos cognitivos que tienen lugar durante la ejecución de tareas de memoria, (9) y está relacionado con una comparación crítica entre las expectativas del sujeto y la aferencia sensorial, así como con aquellos procesos de cierre que tienen lugar en el curso de la percepción, y que son el resultado de esta comparación. (10)

La evaluación de la P300 mediante el empleo de estímulos auditivos en pacientes parkinsonianos con y sin demencia ha mostrado una marcada prolongación de latencia de este componente en los pacientes con demencia, siendo la edad y la atención los factores que más influyeron en este resultado. (11)

Sin embargo, existen escasos estudios de P300 que reportan el empleo de estímulos visuales en estos pacientes. (8, 9) En ningún caso se ha evaluado este componente con tareas visuales de atención sostenida en pacientes parkinsonianos, lo que permitiría conocer la capacidad de estos sujetos para mantener un nivel eficiente de respuesta, en una tarea que demanda mucha atención durante un determinado periodo de tiempo. (12)

Es por tanto objetivo del presente trabajo evaluar la relación entre el potencial relacionado a eventos P300 con significado atencional visual, y los resultados de la evaluación neuropsicológica de aspectos relacionados con la cognición mental global y función ejecutiva, especialmente atención selectiva, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y cambio de set mental en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios II y III de Hoehn y Yahr.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 57 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática atendidos en el período comprendido entre diciembre de 2017 y abril del 2018 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, Habana. Los pacientes fueron clasificados según la escala de Hoehn y Yahr en estadios II (42 pacientes) y III (15 pacientes) de acuerdo con la progresión de la enfermedad, y se les aplicó además la escala Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) para evaluar la severidad de los síntomas motores. Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de Trastornos del Movimiento del CIREN atendiendo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson idiopática según criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido de cualquier edad, y sexo. (13)	Antecedentes de procedimientos neuroquirúrgicos u otra afectación neurológica precedente a la enfermedad de Parkinson y a la evaluación.
Pacientes en estadios II y III de la escala de Hoehn y Yahr.	Cualquier otra enfermedad neurológica o sistémica que pudiera producir deterioro cognitivo determinado por historia clínica, exploración neurológica y por neuroimagen
Autorización expresa por consentimiento informado del paciente.	Diagnóstico de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con los criterios del <i>Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales</i> , 4 ed. (DSM-IV).
	Evidencia de depresión valorada por la escala de depresión de Hamilton con puntuación de 13 o más. (14)
	Evidencia de delirio, confusión u otros trastornos de la conciencia.

### Evaluación Neuropsicológica

Los pacientes fueron evaluados mediante la aplicación de las siguientes herramientas:

- Examen mínimo del estado mental (Minimal State Examination, MMSE). (15)
- Escala de evaluación de demencia (Dementia Rating Scale, DRS). (16)

- Batería de Evaluación Frontal (Frontal Assessment Battery, FAB). (17)
- Prueba de Stroop. (18)

Estas pruebas fueron aplicadas durante una sesión de trabajo en una habitación climatizada, y siempre por un mismo examinador.

### *Evaluación electrofisiológica*

Los registros se realizaron con el equipo Medicid 5 (Neuronic,SA, Havana). Previa limpieza del cuero cabelludo con alcohol y gel abrasivo, se colocaron los electrodos de registro (Ag/AgCl) con pasta conductora siguiendo el sistema internacional 10/20 para colocación de electrodos en 19 derivaciones (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz) referidas a ambas orejas cortocircuitadas. Se registró además el electro-oculograma para detectar artefactos relacionados con movimientos oculares y parpadeo colocando electrodos de registro en los bordes superior y lateral de la órbita del ojo izquierdo. La frecuencia de muestreo fue de 200 Hz, y los filtros pasa banda entre 0.5-30 Hz. Los registros se realizaron en una habitación climatizada y en penumbras, por un técnico experimentado. Los mismos fueron procesados fuera de línea mediante inspección visual.

Los sujetos permanecieron sentados en una posición cómoda, y en todos los casos se tuvo en cuenta la corrección de los defectos de refracción.

El paradigma utilizado para la obtención del potencial evocado P300 se basó en una tarea de atención sostenida (TAS), donde se presentó al paciente una secuencia aleatoria de diferentes letras (estímulos frecuentes), debiendo responder con la presión de la barra espaciadora solamente ante la aparición de la letra "S" (estímulo infrecuente) y llevando el conteo mental de las mismas (ver figura 1). Se presentaron los estímulos, con una duración de 500 ms y un intervalo interestímulo de 1500 ms. De esta ejecución se obtuvo el porcentaje de respuestas correctas, respuestas incorrectas, ausencia de respuesta y tiempo de reacción (variables de eficiencia en la TAS).

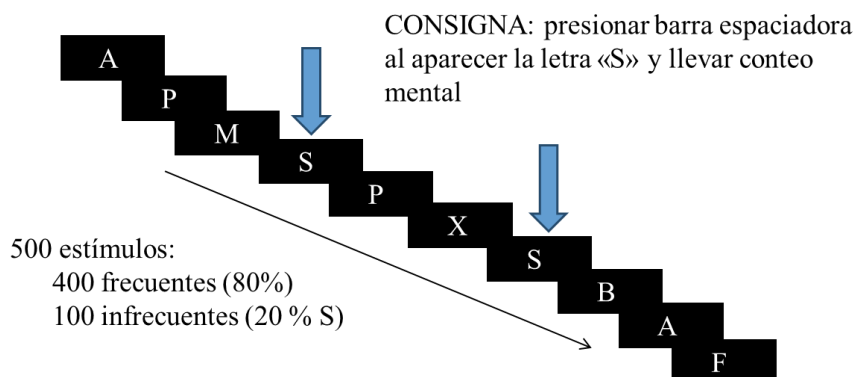


Figura 1. Esquema del paradigma de la tarea de atención sostenida visual.

### Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico se empleó el paquete STATISTIC versión 7 para Windows. Se realizaron comparaciones entre grupos según escala de Hoehn y Yahr en cuanto a variables demográficas, neuropsicológicas y electrofisiológicas (prueba U de Mann Whitney,  $p < 0.05$ ) y se establecieron correlaciones entre todas estas variables (prueba de correlaciones de Spearman). Previo al análisis de correlación se realizó una corrección de Bonferroni, fijando un valor de  $p < 0.01$ .

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en la investigación, luego de brindar a los mismos toda la información necesaria para decidir su inclusión en el estudio. Los registros fueron realizados teniendo en cuenta la inocuidad de estos estudios, acorde a los principios de la Ética Médica, y siguiendo las recomendaciones para la investigación en seres humanos definidas en la declaración de Helsinki. (19)

## RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de la muestra aparecen resumidas en la tabla 1.

Se demostró estadísticamente la marcada diferencia entre grupos en el puntaje del UPDRS total, superior en el grupo III (prueba U de Mann-Whitney; grupo II:  $55.76 \pm 17.11$ , grupo III:  $71.91 \pm 20.7$ ;  $p = 0.034$ ) en relación directa con la presencia de síntomas motores.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la muestra

Estadio Hoehn y Yahr	N	Sexo		Edad (años)	Edad de inicio de EP (años)	Duración de EP (años)	Escolaridad (años)	UPDRS	MMSE
		M	F						
II	42	29	13	$59.26 \pm 7.87$	$52.02 \pm 8.10$	$7.23 \pm 3.53$	$13.63 \pm 3.26$	$55.76 \pm 17.11$	$27.56 \pm 1.77$
III	15	13	2	$63.86 \pm 8.21$	$55.0 \pm 10.7$	$8.86 \pm 4.64$	$13.46 \pm 4.24$	$71.91 \pm 20.70$	$26.91 \pm 1.50$
<b>Total</b>	57	42	15	$60.47 \pm 8.15$	$52.8 \pm 8.87$	$7.66 \pm 3.87$	$13.58 \pm 3.50$	$59.56 \pm 19.09$	$27.41 \pm 1.72$

EP: Enfermedad de Parkinson; UPDRS: Escala unificada de la enfermedad de Parkinson; MMSE: Examen mínimo del estado mental. Los valores en la tabla se corresponden con la media  $\pm$  desviación estándar.

Al realizar las comparaciones entre los grupos II y III según estadios de la escala de Hoehn y Yahr se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de respuestas correctas durante la ejecución del paradigma de atención sostenida para el registro de la P300, siendo superior para el grupo II

(prueba U de Mann-Whitney grupo II:  $95.28 \pm 8.02$ , grupo III:  $90.06 \pm 18.45$ ;  $p=0.024$ ).

*Evaluación electrofisiológica:* se aprecia una diferencia entre grupos con respecto a la latencia del componente P300 (ver figura 2), más prolongada en el grupo III, y que alcanza significación estadística justo en el electrodo parietal de la línea media, lo que demuestra un mayor enlentecimiento en el análisis de la información visual en el grupo con un estadio más avanzado de la enfermedad.

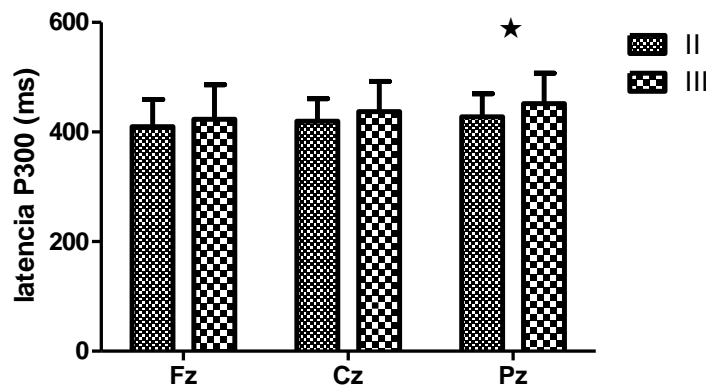


Figura 2. Valor promedio de latencia del componente P300 en electrodos de línea media según estadio de Hoehn y Yahr (prueba U de Mann Whitney, ★  $p=0.027$ ).

La figura 3 muestra el gran promedio de la respuesta evocada obtenido en el grupo II.

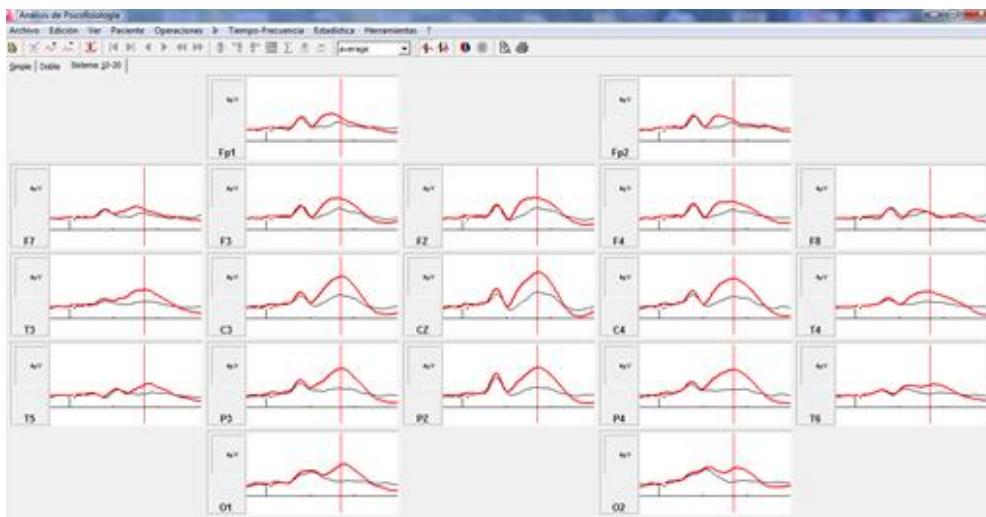


Figura3. Gran promedio del potencial P300 en pacientes del grupo II.

*Evaluación neuropsicológica:* No se detectaron diferencias significativas entre grupos en el DRS ni en el MMSE, y ningún paciente mostró valores en este último que sugieran signos de deterioro cognitivo global (valor promedio en tabla 1). No obstante, vale señalar aquí que según los resultados del DRS total el 38,46 % de los pacientes del grupo II y el 41,66 % del grupo III mostraron un deterioro cognitivo ligero, mientras que el resto fue normal.

Constatamos diferencias significativas entre grupos en las pruebas de Stroop y FAB, con una peor ejecución en el grupo III (ver figura 4).

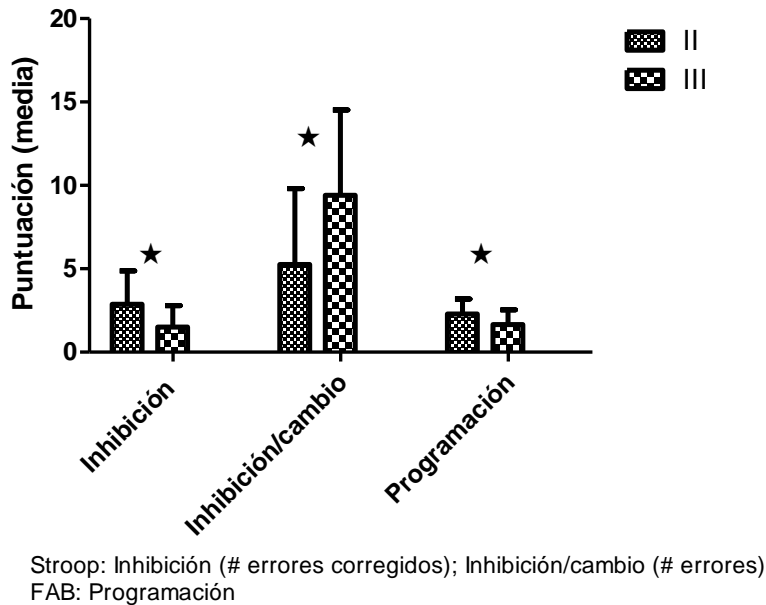


Figura 4. Diferencias entre grupos II y III según estadios de Hoehn y Yahr en la evaluación neuropsicológica (prueba U de Mann Whitney ★  $p < 0.05$ ).

### **Análisis de correlación**

Teniendo en cuenta que existen diferencias entre los grupos II y III según escala de Hoehn y Yahr en algunas variables electrofisiológicas y neuropsicológicas, se realizaron los análisis de correlación de cada grupo por separado.

#### *Correlación de variables demográficas, neuropsicológicas y eficiencia en la TAS*

Entre las variables demográficas pudimos constatar que la escolaridad fue la que mayor número de correlaciones tuvo con las variables neuropsicológicas, mientras que, entre las variables de eficiencia en las TAS, el tiempo de reacción fue la variable que más correlaciones mostró (ver tabla 2).

Para el grupo III se observaron también correlaciones positivas estadísticamente significativas de la escolaridad y el porcentaje de respuestas correctas con el FAB – programación (prueba de correlaciones de Spearman,  $R=0.634915$ , y  $R=0.631724$  respectivamente,  $p < 0.01$ ). Adicionalmente tuvieron igual correlación positiva el

por ciento de respuestas correctas con el DRS-iniciativa/perseveraciones ( $R=0.687945$ ), y el DRS total ( $R=0.650795$ ), en tanto hubo correlaciones negativas del por ciento de respuestas correctas con la prueba de Stroop (número de errores corregidos en la nominación de color,  $R= -.687138$ ; y número de errores corregidos durante la inhibición,  $R= -0.631971$ ). Evidentemente el por ciento de respuestas correctas durante la ejecución de la tarea fue la variable que mejor correlacionó con las variables neuropsicológicas.

Tabla 2. Correlaciones con significación estadística. Variables neuropsicológicas vs variables demográficas, y de eficiencia de la tarea de atención sostenida. Grupo II según escala de Hoehn y Yahr.

Variables neuropsicológicas		Edad	escolaridad	% de respuestas ausentes	Tiempo de reacción
DRS	atención			-0.652599	
	Iniciativa /perseveraciones	-0.461099			
	Total	-0.414036			
FAB	Programación		0.439721		
	Control inhibitorio		0.439824		-0.431945
	Instrucciones conflictivas		0.451188		
	Total		0.562536		
	Nominación color				0.460472
Stroop	Lectura palabras		-0.739955		0.446964
	Inhibición				0.435020

DRS: Escala de evaluación de demencia. FAB: Batería de evaluación frontal. Prueba de correlaciones de Spearman,  $p<0.01$ . Los valores en la tabla se corresponden con la R. El signo – representa correlaciones negativas.

#### *Correlación de variables neuropsicológicas y electrofisiológicas*

Se encontró el mayor número de correlaciones de las variables neuropsicológicas con la latencia de P300 en los electrodos Fz, Cz, y Pz (ver tabla 3) en el grupo II.

Se evidenciaron correlaciones negativas entre la latencia de P300 y el test DRS, y positivas con la prueba de Stroop, en tanto estas relaciones fueron a la inversa con la amplitud de P300. De manera que una peor ejecución en el examen neuropsicológico se correspondió con valores de latencia de P300 más prolongados y una menor amplitud de dicho componente, lo que demuestra la



validez del empleo de las técnicas de potenciales relacionados a eventos para evidenciar alteraciones cognitivas.

En el grupo III tuvieron significación estadística las correlaciones de las variables neuropsicológicas con la amplitud de P300 en Pz (ver tabla 3). Nótese que, igual que para el grupo II, las correlaciones de la amplitud de P300 con las variables del DRS y FAB fueron positivas, mientras que con la prueba de Stroop fueron correlaciones negativas, lo que demuestra nuevamente que los bajos valores de amplitud del componente P300 se corresponden con una peor ejecución desde el punto de vista neuropsicológico.

La prueba de Stroop fue la que mostró el mayor número de correlaciones con las variables electrofisiológicas en ambos grupos, y dentro de esta el acápite referido a la lectura de palabras, lo que de alguna manera está en consonancia con el tipo de estímulos que se utilizaron en el paradigma cognitivo.

Tabla 3. Correlaciones con significación estadística entre las variables electrofisiológicas y las variables neuropsicológicas en ambos grupos.

	GRUPO II	Latencia P300			Amplitud P300	
		Fz	Cz	Pz	Fz	Pz
<b>FAB</b>	Programación	-0.420356				
	Total	-0.448430				
<b>Stroop</b>	Nominación color			0.448145		-0.471303
	Lectura palabras		0.404575			
	<b>GRUPO III</b>					
<b>DRS</b>	Atención					0.709723
	Conceptualización					0.783349
	Total					0.611879
<b>FAB</b>	Flexibilidad cognitiva					0.838568
<b>Stroop</b>	Nominación color					-0.736364
	Lectura palabras					-0.790909
	Inhibición					-0.663636
	Inhibición/cambio					-0.763636
	Inhibición/cambio (# errores corregidos)					-0.772302
	Cambio ( # errores)					-0.624147

DRS: Escala de evaluación de demencia. FAB: Batería de evaluación frontal. Prueba de correlaciones de Spearman  $p < 0.01$ . Los valores en la tabla se corresponden con la R. El signo – representa correlaciones negativas.

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio evidenciaron en general una peor ejecución de la tarea de atención sostenida del paradigma para la P300 en el grupo de pacientes con mayor grado de afectación (estadio III de Hoehn y Yahr), lo que fue avalado tanto por el menor porcentaje de respuestas correctas como por los resultados neuropsicológicos y electrofisiológicos. La mayor latencia de la onda P300 en este grupo denota una menor velocidad durante el procesamiento de los estímulos presentados, lo que incluye mayores dificultades en el enfoque de la atención para la detección de la señal y para la toma de decisiones. Resultados similares han sido reportados en estudios realizados a pacientes con enfermedad de Parkinson de ligera a moderada intensidad y que utilizan estímulos auditivos. (20) Estas diferencias entre grupos según estadios de la enfermedad también se hicieron evidentes en la evaluación neuropsicológica, mostrando una mayor disfunción en el control inhibitorio en los pacientes con estadios más avanzados, especialmente en la inhibición de la interferencia cognitiva que ocurre cuando el procesamiento de una característica específica de un estímulo impide el procesamiento simultáneo de un segundo atributo del estímulo, como se evidenció en la prueba de Stroop.

En el grupo II se observó una relación directa del tiempo de reacción obtenido durante la tarea de atención sostenida con los resultados de las pruebas neuropsicológicas, lo que hace más evidente la existencia de un compromiso en el control inhibitorio y de las funciones dependientes del lóbulo frontal. Igual tendencia se observó en el grupo III aunque no pudo ser demostrada estadísticamente.

Una vez más quedó evidenciada la relación de la escolaridad con los resultados de la evaluación neuropsicológica, tal como se refiere por otros autores. (21)

Al encontrar una relación congruente entre las variables neuropsicológicas y la latencia del componente P300 en las regiones frontal, central y parietal (línea media) durante la tarea de atención sostenida se confirma la validez de este potencial relacionado a eventos como herramienta útil para evaluar el déficit cognitivo relacionado con la velocidad de los procesos atencionales.

Si añadimos los resultados encontrados al hacer el análisis con la amplitud del componente P300, esta confirmación se hace más evidente. Nótese que la relación de las variables neuropsicológicas con la amplitud de P300 en el electrodo parietal (línea media) se constató en los 2 grupos de pacientes estudiados, siendo esta justamente la zona donde se ubica por la mayoría de los autores la distribución topográfica de este componente, reflejando su relación con la ubicación de las fuentes atencionales a estímulos relevantes en la región parietal. (22) La baja puntuación en el DRS y FAB denotan una peor ejecución en

la evaluación neuropsicológica, lo mismo que una alta puntuación en la prueba de Stroop. De manera que la relación positiva de la amplitud de P300 con el DRS y FAB, y su relación negativa con la prueba de Stroop apuntan a una afectación funcional de estructuras involucradas en los procesos atencionales.

Particularmente se aprecia que la prueba de Stroop es la que mayor número de correlaciones mostró con la amplitud de P300 en el grupo III, sugiriendo en consecuencia el compromiso de la atención, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo en los pacientes con mayor grado de afectación.

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio demostró una mejor ejecución durante la tarea de atención sostenida en el grupo de pacientes en estadio II de Hoehn y Yahr, en concordancia que su menor afectación clínica. Existe una relación entre los resultados evidenciados por las técnicas neuropsicológicas y electrofisiológicas para el estudio de las funciones cognitivas particularmente relacionadas con la atención sostenida en los pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios II y III, teniendo el potencial evocado P300 la ventaja de ser una exploración objetiva que refuerza la validez de los resultados de la evaluación neuropsicológica en estos pacientes.

## Referencias

1. Ascherio A and Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016; 15 :1257-1272.
2. Wang YX, Zhao J, Li DK., Peng F, Wang Y, Yang K, Liu ZY, Liu FT, Wu JJ, and Wang J. Associations between cognitive impairment and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017; 7 :e00719.
3. Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Defebvre L, Derambure P, and Dujardin K. Impaired early attentional processes in Parkinson's Disease: A high-resolution event-related potentials study. *PLoS.One*. 2015; 10 :e0131654.
4. Agosta S, Magnago D, Galante E, Ferraro F, Magherini A, Di GR, Miceli G, and Battelli L. Lateralized cognitive functions in Parkinson's patients: a behavioral approach for the early detection of sustained attention deficits. *Brain Res*. 2019;146486.
5. Luque-Moreno C, López-García JC, and Díaz-Argandoña E. Análisis de la atención sostenida en pacientes parkinsonianos en tratamiento con precursores de dopamina. *Rev Neurol* 2012; 55 :257-62.
6. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, Molshatzki N, Nitsan Z, and Hassin-Baer S The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2012; 25 :71-77.
7. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, and et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement disorders* 2011; 26 :1814-1824.
8. Hünerli D, Emek-Savas DD, Çavusoglu B, Dönmez Çolakoglu B, Ada E, and Yener GG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical Neurophysiology* 2019; 130 :1208-1217.
9. Ozmus G, Yerlikaya D, Gokceoglu A, Emek Savas DD, Cakmur R, Donmez CB, and Yener GG. Demonstration of early cognitive impairment in Parkinson's disease with visual P300 responses. *Noro.Psikiyatr.Ars*. 2017; 54 :21-27.
10. Kotchoubey B. Event-related potentials, cognition, and behavior: A biological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006; 30 :42-65.
11. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, and Udaka F. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism.Relat Disord*. 2007; 13 :394-398.
12. Kirmizi-Alsana E, Bayraktaroglu Z, Gurvitb H, Keskina YH, Emreb M, and Demiralpa T. Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: Decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Research* 2006; 1104 :114-128.

13. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, and et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders* 2015; 30 :1591-601.
14. Ramón JA and Cordero A. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1986; 14 :334.
15. Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 :198.
16. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: *Geriatric psychiatry* (Ed K.T.Bellack L). New York, Grune & Stratton, 1973: 77-121.
17. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, and Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 :1621-1626.
18. Scarpina F and Tagini S. The Stroop color and word test. *Front Psychol*. 2017; 8:557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557. Collection; 2017.557.
19. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Seúl, Corea: Asociación Médica Mundial; 2008; Report No.59 .
20. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Kimiskidis V, Rossopoulos E, and Kazis A. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Percept.Mot.Skills*. 2004; 98 :1441-1448.
21. Bezdicek O, Ruzicka F, Fendrych MA, Roth J, Dusek P, Mueller K, Ruzicka E, and Jech R. Frontal assessment battery in Parkinson's disease: validity and morphological correlates. *J Int.Neuropsychol.Soc*. 2017; 23 :675-684.
22. Chang YP, Yang YH, Lai CL, and Liou LM . Event-related potentials in Parkinson's disease patients with visual hallucination. *Jan Aasly. Parkinson's Disease* , <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1863508>. 2016. Hindawi Publishing Corporation.