

Strokovni prispevek/Professional article

OCENA VALA P300 PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

P300 WAVE CONFIRMATION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Marko Pišljari^{1, 2}, Miro Denišlič³, Duška Meh^{4, 5}

¹ Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

² Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Nevrološka ordinacija in nevrofiziološki laboratorij, Peričeva 7, 1000 Ljubljana

⁴ Inštitut za rehabilitacijo Republike Slovenije, Linhartova 51, 1000 Ljubljana

⁵ Katedra za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Linhartova 51, 1000 Ljubljana

Prispelo 2001-03-14, sprejeto 2001-10-12; ZDRAV VESTN 2001; 70: 647-50

Ključne besede: Parkinsonova bolezen; pozni izvajljeni odzivi; val P300; spoznavne funkcije

Key words: Parkinson's disease; event related potentials; P300 wave; cognition

Izvleček – Izhodišča. Bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB) se pogosto pritožujejo nad blagimi in zmernimi motnjami spoznavnih sposobnosti, kliničnih znakov demence pa običajno ne najdemo. Motnje spoznavnih sposobnosti so pogostejše kot s tresenjem povezane s hipokinezo in z rigidnostjo.

Abstract – Background. Mild to moderate cognitive dysfunction is a frequent complaint of patients with Parkinson's disease, though the clinical picture of dementia is rarely reported.

Metode. V naši raziskavi smo za oceno kognitivnih sprememb pri dveh skupinah bolnikov s Parkinsonovo boleznijo uporabili akustične pozne izvajljene odzive (event related potentials – ERP). Bolnike smo klasificirali v skladu z Hoehen-Yahrovo in Webstrovo lestvico. Vsi preiskovanci so opravili kratek preizkus spoznavnih sposobnosti zaradi izključitve klinične slike demence ter Beckovo lestvico depresivnosti.

Methods. The development of cognitive deficits seems to be associated with hypokinesia and rigidity rather than tremor. In our study, auditory ERP were used to confirm cognitive alterations in two groups of non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. Mini mental test was performed to exclude clinical picture of dementia. Patients were classified according to the Hoehen-Yahr and Webster scale. The Beck depression score in Parkinson's patient was assessed.

Pozno izvajljene odzive smo zbirali ob uporabi klasične »odd-ball« paradigme. Merili smo latenco in amplitudo valov N100, P200, N200 in P300.

Auditory event related potentials were recorded using the »odd-ball« paradigm. The waves N100, P200, N200 and P300 were recorded and their latencies and amplitudes measured.

Rezultati in zaključki. V raziskavi smo pri obeh skupinah bolnikov izmerili značilno daljše latence vala P300 ($p < 0,05$) kot v kontrolni skupini. Latenca vala P300 je bila daljša v skupini netresočih se bolnikov. Med obema skupinama bolnikov nismo našli statistično značilnih razlik. Vsi bolniki so imeli normalno latenco vala N100. Statistično značilno manjšo amplitudo P300 smo našli le pri skupini netresočih se bolnikov ($p < 0,001$).

Results and conclusions. The P300 latencies in both patients group were significantly longer ($p < 0.05$), than in the control group. P300 latency was longer in non tremor group. There were no significant statistical differences in latencies between the both groups. All patients had normal N100 latency. Significant decline of P300 amplitude was found only in non-tremor group ($p < 0.001$).

Uvod

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je klinično očitna demenca redka (10–15%), blage in zmerne motnje spoznavnih sposobnosti pa so pogosto opisali (1, 2). Znano je, da lahko pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki imajo normalne spoznavne sposobnosti in pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti dosežejo normalno število točk, opazimo pri specifičnih nevropsiholoških testih specifične motnje spoznavnih sposobnosti (3, 4). Motnje spoznavnih sposobnosti pri Parkinsonovi bolezni so opisali na področju spomina, vidno-prostorskih sposobnosti in pri drugih vlogah čelnega režnja (vzdrževanje in spreminjanje seta, kontrola vedenja) (1, 2, 5).

Razmerje med motoričnimi motnjami in motnjami spoznavnih sposobnosti pri Parkinsonovi bolezni ni povsem pojasnjeno. Stopnja bradikineze in vidno-prostorske motnje so povezani, prav tako je prevladujoče tresenje pri bolniku povezano z dobrim prostorskim spominom (6). Po podatkih iz literature je razvoj motenj spoznavnih sposobnosti bolj povezan s hipokinezo in z rigidnostjo kot s tresenjem (7–9).

Latenca vala P300 je v splošnem povezana z ravniho pozornosti (10, 11). Našli so statistično značilno povežavo latence vala P300 z motnjami v kratkoročnem spominu (Wechslerjeva spominska lestvica in spominski podtest Matisove lestvice). Če je val P300 zelo dolg ali ga ni, je v manjši meri povezan z vidna prostorskiimi sposobnostmi in abstraktnim mišljenjem (13).

Različno izražanje klinične slike pri Parkinsonovi bolezni dokazuje obstoj kliničnih podskupin. Bolniki, pri katerih v klinični sliki prevladuje tresenje, imajo po 2–7 letih trajanja bolezni manj gibalnih motenj in motenj spoznavnih sposobnosti kot bolniki s prevladujočo rigidnostjo, bradikinezo ali motnjami hoje in drže (9). V naši raziskavi smo uporabili pozne izvabljenе odzive (ERP) za oceno sprememb spoznavnih sposobnosti v dveh skupinah bolnikov z idiopatsko obliko Parkinsonove bolezni in z normalnimi spoznavnimi sposobnostmi.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 25 bolnikov (20 moških in 5 žensk) z idiopatsko obliko PB. Bolnike smo razvrstili v skupino s prevladujočim tresenjem in skupino brez tresenja. V prvi skupini (tresočji se bolniki) je bilo 15 bolnikov, starih od 52 do 80 let (povprečje $64,8 \pm 9,6$ leta), s prevladujočim tresenjem kot vodilnim simptomom. V drugi (netresočji se bolniki) skupini je bilo 10 bolnikov, starih od 46 do 81 let (povprečje $64,4 \pm 12,8$ leta) z akinetično-rigidno obliko Parkinsonove bolezni. Izključitveni dejavniki so bili možganske okvare, prepoznavne z računalniško tomografijo, presnovne motnje, nevrološke in psihiatrične bolezni. Vsi preiskovanci so opravili kratek preizkus spoznavnih sposobnosti zaradi izključitve bolnikov z demenco. Povprečno trajanje PB v skupini s tresenjem je bilo $8,4 \pm 4,2$ leta in $5,1 \pm 3,8$ leta v skupini z akinetično-rigidno obliko PB. Stopnjo bolezni smo ocenili z lestvico po Hoehen-Yahrovi (srednja vrednost je bila $2,9 \pm 0,6$ v skupini s prevladujočim tresenjem in $2,7 \pm 1,3$ v netresočji se skupini). Stopnjo klinične prizadetosti smo določali z ocenjevalno lestvico po Webstru (srednja vrednost $16,1 \pm 3,8$ v prvi skupini in $14,4 \pm 6,5$ v drugi). Bolniki s Parkinsonovo boleznijo so opravili tudi Beckov test depresivnosti.

Med nevrofiziološko raziskavo so bolniki jemali antiparkinsonska zdravila. Povprečni odmerek levodope v skupini s tresenjem je bil $517,9 \pm 307$ mg, v netresočji se skupini pa 525 ± 269 mg. Bolniki, vključeni v raziskavo, niso prejeli antiholinergičnih zdravil.

Kontrolno skupino je sestavljalo 25 zdravih prostovoljcev, 18 moških in 7 žensk, starih od 41 do 83 let (povprečno $62,5 \pm 12,5$ leta).

Potek meritve

Pozne izvabljenе odzive smo zbirali ob uporabi klasične »odball« paradigme (20% redkeje pojavljajočih se visokofrekventnih ciljnih tonov s frekvenco 2000 Hz in trajanjem 40 ms) in 1000 ms intervalom. Vse meritve smo opravili dvakrat. Dražljaj je bil predstavljen s slušalkami na obe ušesi z jakostjo slušnega dražljaja 80 dB. Pozne izvabljenе odzive smo odjemali z napravo Nicolet SM 2000. Elektrode smo postavili v čelnem, senčnem in osrednjem delu po mednarodnem sistemu 10–20, referenčni elektrodi pa smo pričvrstili na očesni mečiči. V oddball nalogi smo zvočne dražljaje prožili z aparatom Medelec ST 10 senzor. Merili smo latenco in amplitudo valov N100, P200, N200 in P300. Hkrati smo snemali potenciale očesnih gibov. Osebe so s pritiskom na gumb označile vsak ciljni dražljaj.

Obdelava podatkov

Latenco vala P300 smo merili na najvišji pozitivni točki povprečnega vala med 250 in 700 ms po ciljnem slušnem dražljaju. Merili smo tudi latence in amplitude valov N100, P200 in N200.

Statistična analiza

Za obdelavo statistične značilnosti razlik med povprečnimi vrednostmi posameznih komponent poznih izvabljenih odzivov smo uporabili Studentov test.

Rezultati

Tabela 1 prikazuje primerjavo latenc in amplitud valov N100, P200, N200 in P300 potencialov za obe skupini bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Latence valov P300 so v obeh skupinah bolnikov značilno daljše ($p < 0,05$) kot v kontrolni skupini. Latence valov P300 so bile daljše v skupini netresočjih se bolnikov. Med skupinama bolnikov ni bilo statistično značilnih razlik v latencah. Vsi bolniki so imeli normalne latence vala N100.

Amplituda vala P300 je bila v skupini netresočjih se bolnikov statistično značilno manjša ($p < 0,001$) kot pri zdravih. Med skupinama bolnikov razlike v amplitudi vala P300 niso značilne (tab. 2).

Tab. 1. Latence poznih izvabljenih odzivov pri kontrolni skupini in pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Tab. 1. Latencies of event-related potentials in controls and Parkinson's patients.

	Kontrolna skupina Control group $\bar{x} \pm$ ST.D. (ms)	Tresočji se bolniki Tremor patients $\bar{x} \pm$ ST.D. (ms)	Netresočji se bolniki Non-tremor patients $\bar{x} \pm$ ST.D. (ms)
N100			
Fz	97,3 \pm 12,1	102,0 \pm 14,5	99,8 \pm 11,8
Cz	99,0 \pm 11,1	101,7 \pm 13,8	99,4 \pm 12,6
Pz	98,5 \pm 11,1	98,3 \pm 12,3	97,5 \pm 12,2
P200			
Fz	176,0 \pm 21,0	185,1 \pm 15,5	180,8 \pm 16,4
Cz	168,2 \pm 13,0	178,0 \pm 14,8	178,1 \pm 19,6
Pz	166,7 \pm 17,5	173,7 \pm 17,1	166,6 \pm 15,1
N200			
Fz	238,1 \pm 31,7	253,5 \pm 26,3*	245,9 \pm 44,1
Cz	233,8 \pm 28,9	247,6 \pm 25,5*	241,5 \pm 35,5
Pz	236,8 \pm 29,7	245,5 \pm 23,9	235,0 \pm 25,8
P300			
Fz	337,2 \pm 36,4	357,2 \pm 28,9*	376,6 \pm 56,3*
Cz	336,1 \pm 35,6	355,9 \pm 28,4*	374,6 \pm 55,7*
Pz	338,2 \pm 32,5	358,9 \pm 32,7*	375,0 \pm 56,8*

* - $p < 0,05$

Tab. 2. Amplitude poznih izvabljenih odzivov pri kontrolni skupini in pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Tab. 2. Amplitudes of event-related in controls and Parkinson's patients.

	Kontrolna skupina Control group $\bar{x} \pm$ ST.D. (μ V)	Tresočji se bolniki Tremor patients $\bar{x} \pm$ ST.D. (μ V)	Netresočji se bolniki Non-tremor patients $\bar{x} \pm$ ST.D. (μ V)
N100			
Fz	7,39 \pm 4,55	5,96 \pm 2,01	5,66 \pm 2,52
Cz	7,76 \pm 4,36	6,46 \pm 2,27	6,39 \pm 2,24
Pz	4,83 \pm 3,32	3,43 \pm 1,89	3,94 \pm 1,61
P200			
Fz	6,36 \pm 3,04	6,49 \pm 2,80	5,01 \pm 2,34
Cz	5,66 \pm 3,65	6,61 \pm 3,85*	5,47 \pm 2,08
Pz	3,48 \pm 2,24	5,43 \pm 2,71*	4,53 \pm 2,07
N200			
Fz	2,86 \pm 2,10	2,87 \pm 1,93	2,88 \pm 2,32
Cz	3,48 \pm 2,61	2,97 \pm 2,43	2,96 \pm 2,59
Pz	2,00 \pm 1,45	2,33 \pm 1,87	2,50 \pm 2,22
P300			
Fz	5,82 \pm 3,62	4,33 \pm 2,71	3,10 \pm 1,45*
Cz	6,02 \pm 2,74	4,62 \pm 3,08	3,24 \pm 1,75*
Pz	7,03 \pm 2,15	5,85 \pm 4,07	4,21 \pm 2,58*

* - $p < 0,05$

Odzivni čas je bil v skupini bolnikov brez tresenja daljši ($0,46 \pm 0,12$ ms) kot v skupini s tresenjem ($0,42 \pm 0,09$ ms) in kontrolno skupino ($0,42 \pm 0,12$ ms). Odzivni čas se s starostjo ni spreminjal statistično značilno niti v kontrolni skupini niti v obeh skupinah bolnikov s Parkinsonovo boleznijo.

Rezultati ocenjevanja po Webstrovi lestvici se med skupinama niso značilno razlikovali. Povprečni rezultat pri skupini tresočih se bolnikov je bil $14,4 \pm 0,5$, pri skupini nestresočih je pa $16,1 \pm 3,4$. Pri celotni skupini bolnikov je bila povezava med rezultati ocenjevanja in latenco vala P300 statistično značilna na Pz ($p < 0,05$).

Povprečni rezultat Beckove lestvice depresivnosti je bil v skupini tresočih se bolnikov $8,1 \pm 5,1$, v skupini netresočih je pa $9,8 \pm 5,7$. Stopnja depresivnosti ni bila povezana z latenco vala P300.

Razpravljanje

V raziskavi smo pri obeh skupinah bolnikov na vseh treh mestih izmerili podaljšano latenco vala P300. Pri skupini tresočih se bolnikov so bile večje tudi latence valov N200 pod osrednjo in temensko elektrodo ter valov P200 pod osrednjo. Statistično značilne so bile le razlike med bolniki in zdravimi preiskovanci, medtem ko med obema skupinama bolnikov razlik ni bilo. V skupini netresočih se bolnikov s Parkinsonovo boleznijo je bila latenca P300 daljša. Latence valov P300 niso bile povezane s stopnjo depresivnosti.

Povezanost med poznimi izvabljenimi odzivi (ERP) in spoznavnimi funkcijami so raziskovali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo brez demence. Rezultati raziskav nakazujejo povezavo med akustičnimi in vidnimi ERP in različnimi podtesti nevropsiholoških funkcij pri nedementnem bolniku s Parkinsonovo boleznijo in možnost uporabe P300 in N200 v klinične namene (13).

Novejše raziskave kažejo, da je povezava med daljšo latenco ali izginevanjem vala P300 in specifičnimi motnjami spoznavnih funkcij statistično značilna (13, 14). ERP so v večini primerov bili statistično povezani s pozornostjo, najpomembnejša je bila povezava med latenco vala P300 in nekaterimi nevropsihološkimi testi (10, 11). Opisali so statistično značilno negativno korelacijo med latenco P300 in kratkoročnim spominom na spominskem podtestu Wechslerjeve lestvice (logical memory subsets of Wechsler memory scale) in Mattisove lestvice (memory subsets of Mattis dementia rating scale). Nenormalno dolg oz. odsoten P300 je v manjši meri bil povezan z motnjami v vidno-prostorskem zaznavanju in abstraktnem mišljenju (12). Stanzione in sodelavci so našli statistično značilno podaljšane latence na Fz in Cz pri starejši skupini bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in napredovalo obliko Parkinsonove bolezni, ne pa v zgodnji obliki bolezni in pri mlajših bolnikih. Akustične P300 valove so smenali pri na novo odkritih nedementnih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali pri bolnikih po opustitvi zdravila (15).

Rezultati naše raziskave nakazujejo statistično značilno povezano med latenco vala P300 in stopnjo prizadetosti po Websterjevi lestvici. Drugi avtorji so mnenja, da se motnje spoznavnih funkcij in abnormalne P300 latence pogosteje pojavljajo z napredovanjem motoričnih disfunkcij pri Parkinsonovi bolezni, predvsem bradikinezo, motnjami hoje in ravnotežja (16).

Obe skupini bolnikov sta več let prejemale levodopo, količine zdravil pa se statistično značilno niso razlikovale. Možno je, da so vplivale na pojavljanje in značilnosti vala P300. Pri bolnikih, ki so jih zdravili z levodopo več let, so po prekinitvi zdravljenja izmerili daljšo latenco vala P300. Po ponovni uvedbi zdravila se je latenca P300 ponovno skrajšala. Statistično značilno krajšo latenco v vklop fazi je med zdravljenjem z levodopo v manjši skupini bolnikov opisal tudi Starkestein (17). Različen vpliv levodope na latenco vala P300 odraža različne mehanizme, vpletene v delovanje dopamina v različnih fazah Parkinsonove bolezni (18, 19).

Odzivni čas je bil v skupini netresočih se bolnikov daljši, razlika pa ni bila statistično značilna. Tresočih se bolniki so se odzva-

li enako hitro kot zdravi prostovoljci. Sprememba odzivnega časa pri nestresočih se bolnikih je morda posledica zapoznelega začetka motoričnega odgovora. V drugih raziskavah so našli podaljšan odzivni čas pri Parkinsonovih bolnikih posebno v težjih nalogah (20). Prasher in Findley (18) sta pri na novo odkritih, nezdravljenih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo izmerila daljši odzivni čas kot pri enako starih zdravih prostovoljcih. Po zdravljenju z levodopo se je odzivni čas normaliziral, latenca vala P300 pa podaljšala. Primerjava latence vala P300 in odzivnega časa kaže na različen vpliv dopaminergičnega zdravljenja na procesiranje dražljaja in odgovora (21). Hkratno spremljanje poznih izvabljenih odzivov (ERP) in odzivnega časa omogoča objektivnejši prikaz vpliva dopaminergičnega zdravljenja na kognitivno in motorično procesiranje pri PB.

Literatura

- Oyebode JR, Barker WA, Blessed G, Dick DJ, Britton PG. Cognitive functioning in Parkinson's disease. In relation to prevalence of dementia and psychiatric diagnosis. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 720-5.
- Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 525-39.
- Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257-70.
- Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41: 634-43.
- Cooper A, Sagar H, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early-untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114: 2095-122.
- Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 133-7.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990; 40: 1529-34.
- Huber SJ, Paulson GW, Shuttlesworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 855-8.
- Harshey LA, Feldman BY, Kim KY, Commicham C, Lichter DG. Tremor at onset-predictor of cognitive and motor outcome in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 1949-51.
- Hansch EC, Syndulko R, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson's disease: an event related potential perspective. *Ann Neurol* 1982; 11: 599-607.
- Gil R, Neau JP, Toullat G, Rivasseau-Jouveaux T, Lefevre JP. Parkinson's disease and cognitive evoked potentials. *Rev Neurol Paris* 1989; 145: 201-7.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986; 109: 1103-13.
- Pang S, Borod JC, Hernandez A et al. The auditory P300 correlates with specific cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1990; 2: 249-64.
- Bodis-Wolner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS et al. Modality dependent changes in event related potentials correlate with specific cognitive functions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995; 9: 197-209.
- Fabiani M, Karis, Donchin E. P300 and recall in an incidental memory paradigm. *Psychophysiology* 1986; 23: 298-308.
- Stanzione P, Semprini R, Pierantozzi M, Santilli AM et al. Age and stage dependency of P₃₀₀ latency alterations in non-demented Parkinson's disease patients without therapy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 80-91.
- Hansch EC, Syndulko R, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson's disease: an event related potential perspective. *Ann Neurol* 1982; 11: 599-607.
- Gil R, Neau JP, Toullat G, Rivasseau-Jouveaux T, Lefevre JP. Parkinson's disease and cognitive evoked potentials. *Rev Neurol Paris* 1989; 145: 201-7.
- Hautecoeur P, Gallois P, Forzy G, Chaletel P, Dereux JF. Potentiels évoqués aditifs tardifs dans les deteriorations cognitives sous-corticales. *Rec Neurol* 1991; 147: 293-9.
- Rumbach L, Tranchant C, Viel JF, Warter JM. Event related potentials in Parkinson's disease: a 12-month follow up study. *J Neurol Sci* 1993; 116: 148-51.
- Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgieva D. Event related potentials in Parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *International Journal of Psychophysiology* 1997; 27: 69-78.
- Green J, Moodard JL, Sirockham BE, Zakers GO et al. Event related potentials P₃ change in mild Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1996; 11: 32-42.

23. Nayashi R, Hanyu N, Kurashima T, Tokutake T et al. Relationship between cognitive impairments, event related potentials and motor disability scores in patients with Parkinson's disease: 2-year follow-up. *Journal of the Neural Sciences* 1996; 141: 45-8.
 24. Starkestein SE, Estugy M, Berthier M, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 338-40.
 25. Prasher D, Findley L. Dopaminergic-induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 603-9.
 26. Sohn JH, Kim GW, Huh K, Kim JS. Dopaminergic influences on the P₃₀₀ abnormality in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 158: 83-7.
 27. Kotucko Y, Marks WJ Jr., Goodin DS, Aminoff MJ. Cerebral accompaniments to simple and choice reaction tasks in Parkinson's disease. *Brain Research* 1998; 799: 1-5.
 28. Pullman SL, Watts RL, Juncos JL, Chase TN, Danes JN. Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 249-54.
-