

ACTUALIZACION POR TEMAS

Potenciales relacionados a eventos (P300) y procesos cognoscitivos en la enfermedad de Parkinson

Claudia García de la Cadena*¹

Feggy Ostrosky-Solis*

Miguel Angel Guevara*

Raquel Chayo-Dichy*

Yaneth Rodríguez*

Ignacio Madrazo*

Summary

The P300 is a long latency component of the event-related potentials (ERP), that has been associated with neural mechanisms underlying diverse psychological constructs such as information delivery, stimulus evaluation, memory and decision making.

Parkinson Disease (PD) is characterized by cognitive dysfunction.

Numerous investigations have attempted to quantify the nature and degree of the cognitive dysfunction, however the motor disabilities characteristic of PD may be masked by or confused with cognitive deficits. Few studies have analyzed the clinical significance of the P300. The purpose of this study was to determine the relationship between the P300 and several neuropsychological indexes of cognitive functioning within a group of 19 patients with PD. The neuropsychological battery included measures of attention, language, memory, visoperceptual skills and frontal lobe type functions. The clinical P300 paradigm was used. Data were analyzed with a Principal Component Analysis and a Pearson product moment correlation. We found a significant correlation between the P300 and test evaluating memory. The clinical implications of the use of the P300 are discussed.

Resumen

Entre los potenciales relacionados a eventos tardíos, el componente P300 se ha asociado con mecanismos neuronales que subyacen diversos procesos psicológicos, tales como: la toma de decisiones, la memoria, la resolución de la incertidumbre y la detección de estímulos. Se ha intentado cuantificar el grado y la naturaleza de las alteraciones cognoscitivas en la Enfermedad de Parkinson (EP), pero la evaluación clínica de estos trastornos puede contaminarse y/o confundirse con las alteraciones motoras.

* Departamento de Psicofisiología, División de Estudios de Posgrado. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

¹ Dirigir correspondencia a: Claudia García de la Cadena, Facultad de Psicología, UNAM. División de Posgrado; Depto. de Psicofisiología, LAB. 26 Copilco #3000, México, D.F.

Pocos estudios han analizado de manera detallada, los factores cognoscitivos específicos que están asociados con este componente. Con el objeto de estudiar la relación que existe entre el P300 y los trastornos cognoscitivos específicos que se presentan en la EP, se estudiaron neuropsicológica y electrofisiológicamente a 19 pacientes con EP. Para la evaluación neuropsicológica, se empleó una batería de pruebas que evalúan atención, memoria y cognición. Para la evaluación electrofisiológica se empleó el paradigma clásico para producir la onda P300. Se llevó a cabo un análisis de componentes principales y una correlación producto-momento de Pearson, encontrándose una correlación significativa entre la latencia y la amplitud del P300, con pruebas que involucran almacenamiento y recuperación de la información. Se discuten los resultados en términos de la participación y la asociación del P300 con procesos mnésicos y su aplicación clínica.

Introducción

Los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de la Enfermedad de Parkinson (EP). Los trastornos intelectuales que se han reportado, varían en un rango que va desde los de trastornos visoespaciales (3,5,6), hasta la presencia de una demencia global (4,8,17,27).

Los trastornos motores característicos en la EP, pueden confundir y/o acentuar las alteraciones cognoscitivas, sobre todo cuando las evaluaciones clínicas dependen de una respuesta motora rápida. Es por esto, que durante los últimos años, diversas investigaciones han tratado de utilizar medidas objetivas para evaluar las funciones cognoscitivas independientes de la respuesta motora (21).

El componente P300 de los potenciales relacionados a eventos (PRE) es un fenómeno bioeléctrico, que se ha utilizado para evaluar la función cognoscitiva en humanos. Un incremento anormal en la latencia del P300, se ha reportado en pacientes con demencia de diversas etiologías inclu-

yendo la enfermedad de Alzheimer (26,28,31,37), EP(11,12,16,30) y Corea de Huntington (10,32). A pesar de que la latencia del P300, se ha utilizado como un índice objetivo electrofisiológico para evaluar el grado de demencia en la EP (17), la significancia clínica de un componente P300 anormal no es clara; ya que la demencia se caracteriza por el deterioro de diversas funciones cognitivas incluyendo: memoria, lenguaje, procesamiento visoespacial y pensamiento abstracto (20); por lo tanto, un retraso en la latencia del P300 podría reflejar la influencia de cualquiera de estas alteraciones.

El propósito del presente estudio fue evaluar en un grupo de pacientes con EP, la correlación que existe entre la latencia y la amplitud del componente P300 y diversos índices neuropsicológicos del funcionamiento cognoscitivo.

Método

Sujetos

Se estudiaron 19 pacientes con EP, 13 hombres y 6 mujeres, con una edad promedio de 47.1 años en un rango de 34 a 63 años, el promedio en su nivel de escolaridad formal fue de 8.5 años, con un rango de 1 a 18 años y un promedio de 8.5 años de tiempo de evolución de la enfermedad, con un rango de 3 a 15 años.

Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico con levodopa/carbidopa (Sinement [R] levodopa 125 mg, carbidopa 25 mg; Merk, Sharp & Dome, México).

Material neuropsicológico

Se utilizó una batería de pruebas neuropsicológicas, que incluyó el Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico (1), instrumento derivado de los procedimientos diagnósticos desarrollados por Luria (19), el cual fue normalizado en una población mexicana. El esquema discrimina entre una población normal y con daño cerebral (23). Este esquema explora nueve áreas diferentes:

- I. Funciones motoras.
- II. Conocimiento somatosensorial.
- III. Reconocimiento visoperceptual y visoespacial.
- IV. Conocimiento auditivo y lenguaje.
- V. Procesos cognoscitivos.
- VI. Lenguaje oral.
- VII. Lectura.
- VIII. Escritura.
- IX. Cálculo.

Se escogió este instrumento porque incluye datos estandarizados de 150 sujetos neurológicamente intactos de uno y otro sexo y de diferentes niveles socioeducacionales, en la ciudad de México (24,25), lo que permitió comparar la ejecución de los pacientes con EP con las del grupo control, to-

mando en cuenta la influencia del nivel socioeducativo y del sexo.

Para obtener información adicional acerca de funciones cognitivas y conductuales que se han reportado afectadas en pacientes con EP, como son: atención, memoria, fluidez verbal y depresión, se administraron diversos instrumentos neuropsicológicos, todos ellos ampliamente utilizados en la práctica y en la investigación clínica. Se incluyeron seis subpruebas de la Escala de Memoria de Weschler, en donde las puntuaciones menores indican una ejecución deficiente (35), la prueba de fluidez verbal (9), la prueba de percepción visual (MVPT) (7) y el Inventario de Beck para la Depresión, en su versión corta (2).

Material electrofisiológico

El registro electroencefalográfico, se llevó a cabo utilizando un polígrafo GRASS modelo 8-16D con 14 canales. Se usaron electrodos de plata que fueron adheridos al cuero cabelludo del paciente, con una pasta de material conductor. Los potenciales se capturaron en una computadora PC compatible (PINE- AT), a través de un convertidor analógico digital de 12 bits, cuyo disparo externo se sincronizó con un estimulador GRASS-S48.

Procedimientos

Neuropsicológico

Se administró la batería de pruebas neuropsicológicas en forma individual y el número de sesiones dependió del avance de cada paciente.

Electrofisiológico

Se empleó el paradigma clásico, para generar la onda P300 (33) se presentaron tonos de 100 y 1000 Hz en forma binaural, con una intensidad de 60 db, los tonos tenían 50 mseg de duración con un intervalo interestímulo de 1.5 milisegundos. A los sujetos se les instruyó a enfocar su atención en los estímulos infrecuentes (i.e. 1000 Hz) y a oprimir un interruptor al detectarlo. Se presentaron un total de 400 estímulos, 320 correspondieron a tonos frecuentes (i.e. 100 Hz) y 80 (20%) de ellos, a tonos infrecuentes (i.e. 1000 Hz).

Se utilizaron registros monopares, usando como referencia los lóbulos auriculares cortocircuitados y se hicieron valoraciones de EEG espontáneo, registrando las siguientes zonas corticales de acuerdo al sistema 10-20 internacional: F3, F4, Pz. Se monitoreó el movimiento ocular con electrodos colocados en el canto inferior externo y en el canto superior interno del ojo derecho; adicionalmente se utilizó como tierra un electrodo colocado en la frente del sujeto. El ancho de la banda fue de 1 a 70

Hz. La impedancia de los electrodos fue menor a los 10 kilohms.

Las valoraciones neuropsicológicas y electrofisiológicas se llevaron a cabo durante el periodo de máximo efecto farmacológico del medicamento, en base a la sintomatología conductual es decir, a la disminución de la actividad parkinsoniana.

Análisis de la señal

Las señales se muestrearon a través de un convertidor analógico/digital, cada señal estuvo formada por 256 puntos, con un intervalo de 4 mseg, registrando un total de 1024 milisegundos.

Las señales se grabaron y almacenaron en una computadora tipo PC para su análisis posterior.

Para el análisis de los potenciales, se eliminaron los tramos de la señal artefactados debido a movimientos oculares o musculares. Se obtuvieron un total de 40 potenciales no artefactados para cada sujeto.

Para la medición de los componentes, se establecieron rangos de latencias. El N100 (pico negativo de mayor amplitud que ocurre entre los 70-120 mseg), el P200 (pico positivo con mayor amplitud que aparece entre los 155-220 mseg), el N200 (pico negativo evocado que ocurre entre los 230-280 mseg), el P300 (pico positivo con mayor amplitud que aparece entre los 275-350 mseg) y una onda lenta O.L. (pico negativo que ocurre entre los 360-700 mseg). La amplitud de cada componente, se midió en relación a una línea base cortocircuitada.

Se identificaron visualmente los picos de mayor amplitud en esos rangos de latencia, y los valores de la latencia y amplitud, fueron localizados en un listado digital. En los casos en que se presentaron dos picos con una amplitud parecida y con la misma polaridad dentro del rango de latencia de alguno de los componentes, se obtuvo un promedio de amplitud y latencia de esos picos; en aquellos casos en los que existió duda, se comparó todo el potencial con otra zona, a fin de identificar adecuadamente los componentes y poder medir su latencia y su amplitud.

Análisis estadístico

Para evaluar la interrelación entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas, se llevó a cabo un Análisis de Componentes Principales, utilizando el programa Comprin que fue desarrollado en la Facultad de Psicología de la UNAM (14), en el cual se incluyó a todas las variables neuropsicológicas (13 variables) a los voltajes y las latencias de los componentes N1, P2, N2, P3 y O.L. en las tres derivaciones, F3, F4 y Pz (30 variables).

Al programa utilizado para obtener el análisis de componentes principales le fue instruido la mejor opción para la elección de los factores más fuertes de toda la variancia; para la mejor solución se consideró el porcentaje de variable acumulada explicada

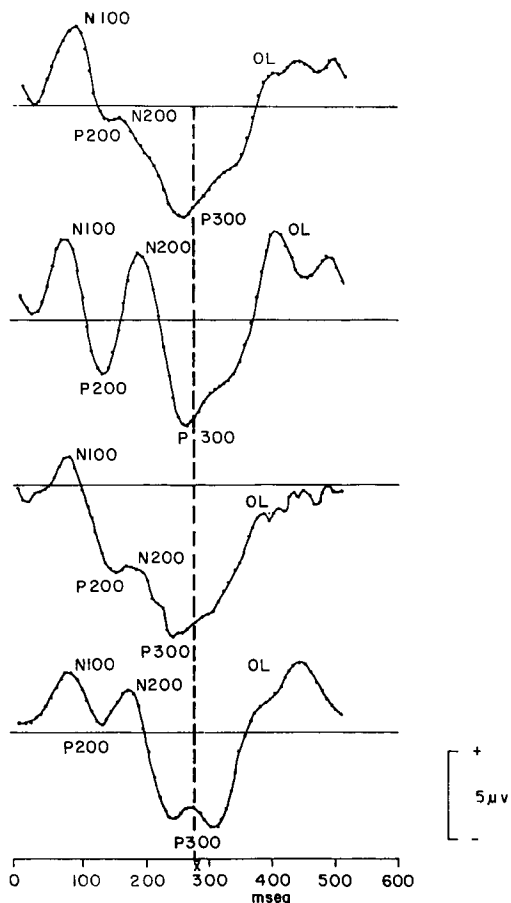


FIGURA 1. Potenciales evocados de cuatro pacientes en los que se pueden observar las diferentes morfologías. La línea punteada indica el promedio del P300 en los 19 sujetos estudiados. El valor del P300 en estos pacientes es similar al promedio grupal.

y este fue de 62.41%. En cuanto a las variables que conformaron un factor para formar parte de este se consideró, si el valor absoluto rebasaba 0.465 que es la correlación significativa con 17 gl (N-2).

Para un análisis específico de la relación entre los componentes electrofisiológicos y las pruebas neuropsicológicas se utilizó la Correlación Producto-Momento de Pearson. Se consideraron significativas al $p < 0.05$ a los puntajes absolutos mayores a 0.456 (13).

Resultados

La figura 1 muestra los PREs de cuatro sujetos con EP y la identificación de cada uno de los componentes. Se puede observar que a pesar de que se encontraron variaciones interindividuales en la morfología del potencial, la generación del P300 fue constante en todos los individuos; en esta figura, la línea punteada representa el gran promedio de los 19 sujetos y se puede observar cómo los valores de estos individuos se desvían muy poco de los valores grupales; el promedio de la latencia fue de 291 mseg. con un rango de 256-320.

TABLA I

Componentes principales entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológica, con sus respectivos porcentajes de distribución a la varianza acumulada. Obsérvese que la latencia y el voltaje del P300 aparecen agrupados en el primer componente junto con pruebas de memoria.

<i>Factor 1 (23.42%)</i>		
Fluidez verbal		-0.560
MVPT		-0.534
Dígitos directos		-0.468
Dígitos inversos		-0.485
Memoria auditiva		-0.512
Memoria visual		-0.578
Memoria lógica		-0.511
<i>Voltaje</i>		
P200	F3	0.553
	F4	0.543
	F3	-0.556
P300	F4	-0.598
	Pz	-0.602
<i>Latencia</i>		
	F3	0.578
P200	F4	0.462
	Pz	0.786
	F3	0.839
N200	F4	0.844
	Pz	0.801
	F3	0.583
P300	F4	0.462
	Pz	0.786
	F3	0.659
O.L.	F4	0.693

<i>Factor 2 (14.99%)</i>		
Funciones motoras		-0.520
Reconoc. visoperceptual		-0.521
Procesos cognoscitivos		-0.707
BECK		-0.586
Control mental		0.630
Memoria auditiva		0.574
<i>Voltaje</i>		
	F3	0.487
N100	F4	0.649
	Pz	0.467
N200	F4	0.499
<i>Latencia</i>		
P200	F3	0.595
	Pz	0.517

<i>Factor 3 (13.96%)</i>		
Reconocimiento visoperceptual		0.542
<i>Voltaje</i>		
N100	F4	0.467
	Pz	0.578
	F3	0.539
P200	F4	0.549
	Pz	0.545
N200	F4	0.570
	Pz	0.677
	F3	-0.566
N400	F4	-0.712
	Pz	-0.468

<i>Factor 4 (10.05%)</i>		
Conoc. somatosensorial		0.543
Dígitos directos		-0.503
<i>Voltaje</i>		
P200	F4	0.464
N200	F3	-0.482
<i>Latencia</i>		
	F3	0.671
N100	F4	0.532
	Pz	0.646

Varianza total= 62.41 %

En general, los pacientes con EP presentan alteraciones en la programación motora, deficiencias en la ejecución de tareas que exigían alternancia espacial, organización de secuencias motoras y deficiencias visoperceptuales y visoespaciales; en las otras pruebas se encontraron puntajes menores que muestran trastornos de memoria y disminución de la fluidez verbal. En el inventario de depresión no se encontraron niveles que estarían representando depresión.

El análisis de componentes principales, reveló que los primeros cuatro componentes explicaron una varianza total de 64.32 % (ver tabla II). El factor 1 obtuvo un eigen valor de 10.07 que explica un 23.42% de la varianza total, y estuvo integrado por las variables neuropsicológicas que valoran aspectos de memoria y las latencias de los componentes P200, N200, P300 y O.L, el voltaje del componente P200 en las zonas F3, F4 y el P300 en las tres zonas registradas (F3, F4, Pz). El segundo factor tuvo un eigen valor de 6.44, que explica una varianza total del 14.99%; este componente estuvo integrado por pruebas que evalúan la organización secuencial de la información y la capacidad de abstracción, con voltajes del componente N100 en sus tres derivaciones, el componente N200 en la zona F4 y con la latencia del P200, en las derivaciones F3, Pz. El tercer factor tuvo un eigen valor de 4.0, con un 13.96% de la varianza total y estuvo formado por la prueba de reconocimiento visoperceptual con los voltajes del N100 (zonas F4, Pz), el P200 en sus tres derivaciones, el N200 (en zonas F4, Pz) y la O.L. en sus tres derivaciones y, por último, el cuarto factor con un eigen valor de 4.31 con una varianza total explicada del 10.05%, que estuvo integrado por tareas de conocimiento somatosensorial y dígitos directos de la Escala de Memoria de Weschler con el voltaje del componente P200 (derivación F4) y el N200 (derivación F3) y la latencia del N100 en sus tres derivaciones. El resto de los factores explicaron el 37.61% e incluyeron únicamente componentes electrofisiológicos.

Con el fin de conocer la asociación específica entre las variables estudiadas, se aplicó una prueba de correlación producto-momento de Pearson entre las variables neuropsicológicas y las latencias y las amplitudes de todos los componentes. La tabla III resume las correlaciones significativas $p < 0.05$ de la latencia y el voltaje del componente P300 en

TABLA II
Resumen de las correlaciones significativas entre las variables neuropsicológicas y el componente P300 en diferentes derivaciones

P 3 0 0			
Voltaje		Latencia	
Funciones motoras	r = -0.552 (Pz)	Fluidez verbal	r = -0.493 (PZ)
Dígitos inversos	r = -0.475 (Pz)	Dígitos directos	r = -0.461 (F3)
Memoria visua	r = -0.467 (F3)	Dígitos inversos	r = -0.463 (F3)
Memoria lógica	r = -0.466 (F3)		
Memoria lógica	r = -0.503 (F4)		

cada una de las derivaciones con las variables neuropsicológicas.

Estos datos indican una asociación significativa de la latencia y el voltaje del componente P300 con las pruebas que involucran memoria.

Discusión

En los últimos años, se ha utilizado el registro del componente P300 para estudiar trastornos cognoscitivos y para cuantificar el nivel de las alteraciones cognoscitivas que usualmente se evalúan a través de pruebas clínicas. Sin embargo, pocos estudios han tratado de establecer el significado clínico del P300. Esto es, que a pesar de que la latencia y la amplitud del componente P300 se encuentran alteradas en demencias de diversas etiologías (28, 32, 33), aún no se conocen los procesos cognoscitivos que subyacen a su generación. El objetivo del presente estudio fue determinar la relación que existe entre el componente P300 y varios índices neuropsicológicos de funcionamiento cognoscitivo en un grupo de pacientes con EP. La batería neuropsicológica que se utilizó, incluyó mediciones de atención, lenguaje, memoria, habilidades visoespaciales y funciones de tipo frontal. El análisis de Componentes Principales y el Análisis de Correlación de Pearson, revelaron una asociación entre el componente P300 y las pruebas de memoria. De un total de 13 variables neuropsicológicas, sólo seis pruebas que están relacionadas con el almacenamiento y la evocación de la información, mostraron una correlación negativa significativa con la latencia del P300; esto es, a mayor latencia menor puntaje y una correlación positiva con la amplitud del P300, es decir que a mayor amplitud mejor ejecución. Estos resultados coinciden con estudios de Lai y cols.

(19), Polich y cols. (29), Rodin y cols. (30) en los que se encontró una alta correlación entre la latencia del P300 y pruebas de memoria inmediata en una población normal.

En relación a las estructuras anatómicas que se han postulado que participan en la generación del P300, Wood y cols. (36) encontraron que la generación del P300 estaba ampliamente distribuida en regiones cerebrales, lo que sugiere que el P300 no es producido por un generador cortical superficial, sino que es generado en áreas subcorticales. Investigadores como Halgren y cols. (15) postularon que el componente P300 puede ser generado en estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo; estudios llevados a cabo por Okada y cols. (22) con electrodos profundos, registrando los campos magnéticos en pacientes con epilepsia, propone que el P300 se origina en el hipocampo; estos datos apoyan la asociación entre el P300 y los procesos de memoria, ya que se ha encontrado que en su generación participan estructuras cerebrales que están involucradas con procesos amnésicos y de aprendizaje.

En conclusión, los resultados de nuestros estudios indican que en los pacientes con EP que presentan trastornos cognoscitivos específicos, el componente P300 es un índice de memoria y no de un deterioro cognoscitivo global. La aplicación clínica del P300 en la evaluación de trastornos cognoscitivos y en el diagnóstico diferencial de pseudodemencias depresivas y demencias de etiología orgánica, requieren de estudios detallados en los que se analicen los procesos cognoscitivos que subyacen a su generación y alteración, con el objeto de que la aplicación clínica de esta técnica no arroje un alto porcentaje de falsos positivos.

Proyecto parcialmente apoyado por PADEP clave PSI-9103.

REFERENCIAS

1. ARDILA A, OSTROSKY F, CANSECO E: Esquema de diagnóstico neuropsicológico. Universidad Javeriana, Colombia, 1981.
2. BECK A, BECK W: Screening depressed patients in family practice: A rapid technique. *Postgraduate Medicine*, 52:81-85, 1972.
3. BOLLER F, PASSAFIUME D, KEEFE NC, ROGERS K, MORROW L, KIM Y: Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 41:485-490, 1980.
4. BROWN R, MARSDEN C: Subcortical dementia: The neuropsychological evidence. *Neuroscience*, 25:363-387, 1988.
5. BROWN R, MARSDEN C: Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci*, 13:21-29, 1990.
6. BROWN R, MARSDEN C: Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*, 109:987-1002, 1986.
7. COLARUSSO R, HAMMIL D: *MVPT Motor-Free Visual Perception Test Plates*. Academic Therapy Publications, 1972.
8. CUMMINGS J: The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology and comparison with dementia Alzheimer type. *Eur Neurol*, 28:15-23, 1988.

9. GOODGLASS H, KAPLAN E: Assessment of Aphasia and Related Disorders. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.
10. GOODIN D, AMINOFF M: Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain*, 109:1103-1113, 1986.
11. GOODIN D, AMINOFF M: Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 21:90-94, 1987.
12. GORDON E, KRAIUIHIC C, HARRIS A, MEARES R, HOWSON A: The differential diagnosis of dementia using P300 latency. *Biol Psych*, 21:1123-1132, 1986.
13. GUILFORD J, FRUCHTER B: *Estadística Aplicada a la Psicología y la Educación*. Ed. Mcgraw Hill, México D.F. 1984.
14. GUEVARA M: Análisis de potenciales evocados mediante los métodos de componentes principales y regresión lineal múltiple. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, 1988.
15. HALGREN E, SQUIRES N, WILSON C, ROHRBAUGH J, BAB T, CRANDALL P: Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*, 210:803-805, 1980.
16. HANSCH E, SYNDULKO R, COHEN S, GOLBERG Z, POTVIN A, TOURTELLOTTE W: Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 11:599-607, 1982.
17. HUBER S, SHUTTLEWORTH E, PAULSON G: Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 43:987-990, 1986.
18. LAI J, BROWN W, MARSH J, LARUE A: Covariation of P3 latency and mini-mental state scores in geriatric patients. *Psychophysiology*, 20:455, 1983.
19. LURIA A: *Las Funciones Corticales Superiores del Hombre*. Ed. Orbe, La Habana Cuba, 1977.
20. American Psychiatric Association: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Ed. MAS-SON, 205-224, 1980.
21. MORTIMER J, PIROZZOLO F, HANSCH E, WEBSTER D: Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology*, 32:133-137, 1982.
22. OKADA Y, KAUFMAN L, WILLIAMSON S: The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr clin Neurophysiol*, 55:417-426, 1983.
23. OSTROSKY-SOLIS F, QUINTANAR L, MADRAZO I, DRUCKER-COLIN R, FRANCO-BOURLAND R, LEON-MEZA V: Neuropsychological effects of brain autograft of adrenal medullary tissue for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 38:1442-1450, 1988.
24. OSTROSKY F, CANSECO E, QUINTANAR L, NAVARRO E, MENESES S, ARDILA A: Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *Int J Neurosci*, 27:53-66, 1985.
25. OSTROSKY F, QUINTANAR L, MENESES S, CANSECO E, NAVARRO E, ARDILA A: Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Rev Invest Clin*, 38:37-42, 1986.
26. PFEFFERBAUM A, WENEGRAT B, FORD J, ROTH W, WOPELL B. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 59:104-124, 1984b.
27. PIROZZOLO F, HANSCH E, MORTIMER J. Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. *Brain and Cognition*, 1:71-83, 1982.
28. POLICH J, EHLERS C, OTIS S, MANDELL AJ, BLOOM FE: P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementia illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 63:138-144, 1986.
29. POLICH J, HOWARD L, STARR A: P300 correlates with digit span. *Psychophysiology*, 20:665-669, 1983.
30. RODIN E, KHABBAZEH Z, TWITTY G, SCHMALTZ S: The cognitive evoked potential in epilepsy patients. *Clin Electroencephalogr*, 20:176-182, 1989.
31. SLAETS J, FORTGENS C: On the value of P300 event-potentials in the differential diagnosis of dementia. *Br J Psychiatr*, 145:652-656, 1984.
32. ST CLAIR D, BLACKBURN I, BLACKWOOD D, TYRER G: Measuring the course of Alzheimers's disease. A longitudinal study of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. *Br J Psychiatr*, 132:48-54, 1986.
33. STARR A, BARRET G: Disordered auditory short-term memory in man and event-related potentials. *Brain*, 10:935-959, 1987.
34. SUTTON S, BRAREN M, ZUBIN J, JOHN E: Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150:1187-1188, 1965.
35. WECHSLER D, STONE C: *Wechsler Memory Scale*. Psychological Corporation, Nueva York, 1945.
36. WOOD C, ALLISON T, GOFF W, WILLIAMSON P, SPENCER D: On the neural origin of P300 in man. *Prog Brain Res*, 54:51-56, 1980.
37. WRIGHT M, GOTCH J, BURNS R, GEFFEN L: Application or ERPs in the study of cognitive function in Parkinson's disease. *Neurosci, Lett (Suppl)*, 30:153, 1988.