



ORIGINAL

Pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con y sin congelación de la marcha. Análisis comparativo de lesiones vasculares en resonancia magnética cerebral[☆]

M.J. Gallardo*, J.P. Cabello, C. Pastor, J.J. Muñoz-Torrero, S. Carrasco, R. Ibañez y J. Vaamonde

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 14 de noviembre de 2012; aceptado el 27 de febrero de 2013
Accesible en línea el 1 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson;
Congelación de la marcha;
Escala de Fazekas;
Lesiones vasculares cerebrales

KEYWORDS

Parkinson's disease;
Freezing of gait;
Fazekas scale;
Vascular lesions

Resumen

Introducción: La congelación de la marcha (CDM) es uno de los fenómenos más incapacitantes y menos comprendido de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI). Las lesiones vasculares, objetivadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN), podrían contribuir a la aparición o empeoramiento de este síntoma.

Pacientes y método: Se estudió un grupo de 22 pacientes con EPI avanzada, 12 con episodios de CDM y 10 sin dichos episodios. Se realizó RMN en todos los pacientes y se analizaron, mediante la escala de Fazekas modificada, las lesiones vasculares existentes.

Resultados: Los pacientes con CDM obtuvieron puntuaciones superiores en la escala de Fazekas modificada. Aunque el porcentaje de pacientes que presentaban lesiones vasculares fue el mismo en ambos grupos (50% en los 2 grupos), la carga lesional fue superior en el grupo de pacientes con CDM. Las lesiones vasculares en la región periventricular y en la sustancia blanca profunda son las que parecen estar más implicadas en la aparición de la CDM.

Conclusiones: Las lesiones vasculares podrían contribuir a la aparición o al empeoramiento de la CDM en los pacientes con EPI, con este estudio se sugiere que la afección vascular cerebral debe ser considerada en los pacientes con CDM.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Patients with advanced Parkinson's disease with and without freezing of gait: A comparative analysis of vascular lesions using brain MRI

Abstract

Introduction: Freezing of gait (FOG) is one of the most disabling and enigmatic symptoms in Parkinson's disease. Vascular lesions, observed in magnetic resonance imaging (MRI) scans, may produce or exacerbate this symptom.

[☆] El trabajo ha sido presentado como póster en la Reunión Nacional de Neurología del 2011 de la SEN.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajogallardo@hotmail.com (M.J. Gallardo).

Patients and methods: The study includes 22 patients with Parkinson's disease subjects, 12 with freezing of gait and 10 without. All patients underwent an MRI scan and any vascular lesions were analysed using the modified Fazekas scale.

Results: Patients with FOG scored higher on the modified Fazekas scale than the rest of the group. Although the two groups contained the same percentage of patients with vascular lesions (50% in both groups), lesion load was higher in the group of patients with FOG. Vascular lesions in the periventricular area and deep white matter seem to be the most involved in the development of FOG.

Discussion: Vascular lesions may contribute to the onset or worsening of FOG in patients with PD. This study suggests that cerebral vascular disease should be considered in patients with FOG. © 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La alteración de la marcha en la EPI, que llamamos «freezing», bloqueo de la marcha o congelación de la marcha (CDM), empezó a describirse de forma más explícita a partir de 1970, cuando el beneficio motor conseguido con la levodopa en otros síntomas de la EP no era tan evidente para este peculiar trastorno¹.

Diferentes aspectos de los trastornos de la marcha, como la marcha a pequeño paso, la pérdida de los reflejos posturales y la festinación, eran bien conocidos en la época prelevodopa; en cambio, la CDM, aunque también ha sido mencionado en la literatura clásica, parece ser mucho más evidente tras el tratamiento crónico con levodopa².

Los episodios de CDM se caracterizan por su aparición episódica (al inicio de marcha, con los obstáculos, con el giro...) y su breve duración. Los pacientes los describen como una sensación de «quedarse pegados al suelo»³.

La CDM puede ocurrir al inicio de la EPI, pero siempre de forma leve; de hecho, la aparición precoz de este síntoma es un signo de alarma que puede cuestionar el diagnóstico de EPI; se suele observar este fenómeno tras años de enfermedad y de tratamiento, cuando los pacientes presentan también complicaciones motoras tras el tratamiento crónico, como fluctuaciones motoras y discinesias^{4,5}.

La CDM no es exclusiva de la EPI, pudiendo aparecer en otros parkinsonismos, incluido el parkinsonismo vascular (PV)⁵.

El concepto de PV es uno de los más controvertidos en el ámbito de la neurología; clásicamente se denominó «parkinsonismo arterioesclerótico»⁶, pero este término fue sustituido por el de PV^{7,8}. Aunque clínicamente el PV y la EPI son entidades distintas, a veces no es fácil distinguir si un paciente presenta una EPI, un PV o una EPI con enfermedad vascular cerebral asociada que de alguna manera agrave alguno de los síntomas parkinsonianos^{9,10}.

Nuestro estudio pretende analizar la posible relación de las lesiones vasculares cerebrales con los episodios de CDM, en una serie de pacientes con EPI.

Pacientes y método

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital General Universitario de Ciudad Real a lo largo del año 2011. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para entrar en el estudio.

Se estudió a un grupo de 22 pacientes con EPI avanzada y con complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias), 12 de ellos con episodios de CDM (grupo I) y 10 sin episodios de CDM (grupo II).

El grupo I presentaba CDM en «off». En todos los pacientes los bloqueos desaparecían o mejoraban en número y/o tiempo de duración en el «on».

Se evaluó cognitivamente a todos los pacientes mediante un MMST y un test del reloj, descartando para el estudio a aquellos pacientes con criterio de demencia según estas escalas.

Las características de los pacientes quedan recogidas en la [tabla 1](#).

Calculamos la dosis diaria equivalente de levodopa para todas las dosis de levodopa en las diferentes formulaciones (levodopa-carbidopa, levodopa-benseracida, levodopa retardada, levodopa-carbidopa-entacapona) y la dosis diaria total equivalente de levodopa para los agonistas dopaminérgicos, según descripciones previas¹¹ (100 mg de levodopa = 130 de levodopa retardada = 70 de levodopa + entacapona = 1 mg de pramipexol = 5 mg de rotigotina = 5 mg de ropirinol = 10 mg de apomorfina). Otras medicaciones antiparkinsonianas (amantadina, selegilina o rasagilina) no fueron incluidas en el análisis¹¹.

Los pacientes fueron estudiados después de estar 12 h sin tomar la medicación para la EP y una hora después de tomarla, así evaluamos a los pacientes en situación «off» y «on». Se exploraron, desde el punto de vista motor, mediante la UPDRS III y la escala de Hoehn y Yahr (HyY), ambas en situación «off» y «on». La prueba que utilizamos para explorar la marcha y cuantificar los episodios de CDM consistió en recorrer una distancia de 7 m; los pacientes volvían de nuevo al punto de salida, pasaban, tanto en el trayecto de ida como en el de vuelta, por una puerta entornada y sorteaban un obstáculo. En el camino de vuelta llevaban un vaso de agua. Cuantificamos el tiempo invertido en realizar la prueba en «off» y «on», y los episodios de CDM que presentaron los pacientes.

Se realizó una RM cerebral completa en los 22 pacientes. Dos neurólogos por separado analizaron las secuencias potenciadas en T2 y fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) para cuantificar las lesiones, uno de ellos «a ciegas», sin conocer a los pacientes, con una concordancia en el 85% de los resultados; se tomó como resultado final en los que no había concordancia la decisión del neurorradiólogo de nuestro hospital.

Tabla 1 Características de los pacientes

Pacientes	Grupo con CDM, n= 12	Grupo sin CDM, n= 10	Significación estadística
Sexo, mujer/Varón	7/5	4/6	
Edad (años)	63,5 (48-74)	67,2 (54-80)	
Tiempo evolución enfermedad (años)	9 (2-20)	8,8 (2-19)	
Dosis L-dopa (mg)	1.266,14 (762,85-1.602,85)	957,39 (315-1.562,85)	p=0,033
Fenotipo AR/T	12/0	9/1	
UPDRS III off	38,6 (24-48)	29,5 (22-41)	p=0,018
UPDRS III on	24,08 (7-39)	19,5 (13-28)	
HyY off	3,42 (3-5)	2,95 (2'5-3)	
HyY on	2,57 (2-3)	2,25 (2-3)	

AR: acinético-rígido; CDM: congelación de la marcha; HyY: Hoehn y Yarh; T: tremórico.

Se utilizó para el análisis de la enfermedad vascular la escala de Fazekas modificada. Esta escala describe las hiperseñales detectadas mediante RM en 3 regiones cerebrales siguiendo un orden ascendente de severidad y frecuencia de los hallazgos: se valoran las hiperseñales periventriculares (P), de la sustancia blanca profunda (SBP) y las lesiones de la sustancia gris subcortical (SGSC)¹³, tal y como se detalla en la [tabla 2](#).

Además, se descartó, mediante el índice de Evans, la existencia de hidrocefalia en todos los pacientes.

Para el estudio de la inferencia estadística de los resultados, se utilizó la prueba de la t de Student para variables cuantitativas normales y la prueba de Mann-Whitney para variables no normales y cuantitativas ordinales. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de la chi al cuadrado de Pearson. Cuando no se cumplieron las condiciones de aplicación, se utilizaron la razón de verosimilitud y el test exacto de Fisher.

Resultados

Los 22 pacientes tuvieron puntuaciones superiores a 24 en el MMST y realizaron el test del reloj adecuadamente.

Los pacientes del grupo 1 tenían una edad media de 63,5 años (rango 48-74, DT 8,67); el tiempo medio de evolución de la EP era de 9 años (rango 2-20, DT 5,56). La dosis media de levodopa fue de 1.266,14 mg (rango: 762,85-1.602,85 mg, DT 253,81). Presentaban un estadio medio de HyY en «off» de 3,42 (rango 3-5, DT 0,66), y en «on» de 2,57 (rango 2-3, DT 0,53). Una UPDRS III media en «off» de 38,6 (rango 24-48, DT 9,34) y en «on» de 24,08 (rango 7-39, DT 11,1). Todos los pacientes de este grupo

presentaban complicaciones motoras y tenían un fenotipo acinético-rígido ([tabla 1](#)).

Los pacientes del grupo 2 tenían una edad media de 67,2 años (rango 54-80, DT 7,65); el tiempo medio de evolución de la enfermedad era de 8,8 años (rango 2-19, DT 7,65). La dosis media de levodopa fue de 957,39 mg (rango: 315-1.562,85, DT 377,05). Presentaban un estadio medio de HyY en «off» de 2,95 (rango 2,5-3, DT 0), y en «on» de 2,25 (rango 2-3, DT 0,5). Una UPDRS III media en «off» de 29,5 (rango 22-41, DT 6,78) y en «on» de 19,5 (rango 13-28, DT 4,99). Todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras y el 90% de los pacientes tenían un fenotipo acinético-rígido ([tabla 1](#)).

En el grupo 1 el tiempo medio en segundos empleado en realizar la prueba de la marcha en «off» fue de 267,9 (rango 73-732, DT 237,11) y en «on» 100,83 (rango 40-285, DT 83,72). Presentaron en «off» 13,64 bloqueos de media (rango 2-44, DT 12,11). Durante el «on» presentaron una media de 3,83 bloqueos (rango 2-18, DT 5,76) ([tabla 3](#)).

En el grupo 2, el tiempo medio en segundos empleado en realizar la prueba de la marcha en «off» fue de 57,5 (rango 45-79, DT 10,96) y en «on» 49,6 (rango 40-70, DT 10,34) ([tabla 3](#)).

En cuanto al análisis de la RM mediante la escala de Fazekas modificada, el 50% de los pacientes de ambos grupos presentaban lesiones vasculares, aunque la carga lesional (considerándose el número y la extensión de las lesiones) fue mayor en los pacientes del grupo 1, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las lesiones se detallan en las [tablas 4-6](#).

Se descartó mediante, un índice de Evans inferior a 0,3, la presencia de hidrocefalia normotensiva en todos los pacientes de los 2 grupos, así como otras lesiones que pudieran contribuir a la aparición de los bloqueos de la marcha.

Tabla 2 Escala de Fazekas modificada

Hallazgos en RM	Índice de severidad			
	0	1	2	3
Hiperintensidades PV	Ausentes	Casquillo	Halo suave	Irregulares, extendiéndose en profundidad hacia la sustancia blanca
Hiperintensidades SBP	Ausentes	Focos puntiformes	Focos confluentes	Grandes áreas confluentes
Lesiones SGSC	Ausentes	Foco puntiforme	Múltiples focos puntiformes	Difusas

PV: periventricular; SBP: sustancia blanca profunda; SGSC: sustancia gris subcortical.

Tabla 3 Prueba de congelación de la marcha

	Grupo con CDM, n = 12	Grupo sin CDM, n = 10	Significación estadística
Tiempo prueba CDM off (s)	267,9 (73-732)	57,5 (45-79)	p = 0,015
Número de bloqueos off	13,64 (2-44)		p = 0,004
Tiempo prueba CDM on (s)	100,83 (40-285)	49m6 (40-70)	p = 0,059
Número de bloqueos on	3,83 (2-18)		p = 0,042

CDM: congelación de la marcha.

Tabla 4 Resumen puntuación obtenida en RM según escala de Fazekas

Escala de Fazekas	Grupo con CDM	Grupo sin CDM	Significación estadística
% pacientes con lesiones	50	50	
Región PV	7	2	p = 0,35
Región SBP	7	3	p = 0,33
Región SGSC	0	1	p = 0,26
Puntos totales	14	6	

CDM: congelación de la marcha; PV: periventricular; SBP: sustancia blanca profunda; SGSC: sustancia gris subcortical.

Tabla 5 Lesiones halladas en la RM según escala de Fazekas grupo con CDM

Localización lesiones	PV	SBP	SGSC
Paciente 1	0	1	0
Paciente 2	0	0	0
Paciente 3	0	0	0
Paciente 4	1	1	0
Paciente 5	0	0	0
Paciente 6	0	0	0
Paciente 7	0	0	0
Paciente 8	0	0	0
Paciente 9	1	2	0
Paciente 10	1	1	0
Paciente 11	2	1	0
Paciente 12	2	1	0
Resultados	7	7	0

CDM: congelación de la marcha; PV: periventricular; SBP: sustancia blanca profunda; SGSC: sustancia gris subcortical.

Tabla 6 Lesiones halladas en la RM según escala de Fazekas grupo sin CDM

Localización lesiones	PV	SBP	SGSC
Paciente 1	0	0	0
Paciente 2	0	1	0
Paciente 3	1	1	0
Paciente 4	0	0	0
Paciente 5	0	0	0
Paciente 6	0	0	0
Paciente 7	0	1	0
Paciente 8	0	0	0
Paciente 9	1	0	0
Paciente 10	0	0	1
Resultados	2	3	1

CDM: congelación de la marcha; PV: periventricular; SBP: sustancia blanca profunda; SGSC: sustancia gris subcortical.

Discusión

Los factores de riesgo que se han relacionado con la CDM incluyen: tiempo de evolución¹² y gravedad de la EPI¹³⁻¹⁷, edad¹⁸, complicaciones motoras^{13,14}, deterioro cognitivo^{19,20}, tratamiento crónico con levodopa²¹⁻²⁴, fenotipo acinético-rígido^{13,14} y enfermedad vascular asociada²⁵⁻²⁷.

En nuestros pacientes, no encontramos diferencias significativas en el tiempo de evolución de la EP.

Sin embargo, en el grupo I, la UPDRS III y el estadio de HyY eran mayores, apoyando la teoría de que la gravedad de la enfermedad es el factor de riesgo más importante para desarrollar CDM y que el desarrollo de la CDM se asocia a un empeoramiento del balance postural.

En cuanto al envejecimiento, en nuestra serie son más ancianos los pacientes sin CDM; además, 2 de los 4 pacientes que presentaban más de 20 bloqueos eran los más jóvenes del grupo, con edades de 48 y 51 años.

Aunque todos los pacientes del estudio eran fluctuantes, es interesante observar cómo la mitad de los del grupo I aún no presentaban complicaciones motoras graves, solo leves deterioros de fin de dosis (DFD), no existía en todos los pacientes correlación entre la intensidad de las fluctuaciones motoras y el número de episodios de CDM, apoyando estos hallazgos la hipótesis de distinta fisiopatología para ambos fenómenos.

Los pacientes que estudiamos no presentaban demencia, pero diversos autores han discutido la posibilidad de un posible compromiso apráxico en el desarrollo de la CDM, indicando un componente de disfunción frontal en su aparición²⁰. No se realizó para este estudio una evaluación cognitiva más detallada que nos permita una conclusión al respecto en nuestros pacientes.

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de nuestros pacientes los episodios de CDM disminuían significativamente con la levodopa; sin embargo, 2 de nuestros pacientes presentaron el mismo número de bloqueos, aunque mejoraban las escalas motoras, así como el tiempo en realizar la

prueba de la marcha y la duración de los bloqueos con el tratamiento.

Se ha discutido recientemente la distinta fisiopatología de la CDM que aparece en el «off» y aquella observada durante el «on», que empeora al aumentar la medicación y llevar al paciente a una situación de «supra-on»²¹⁻²⁴. En nuestra serie, ningún paciente empeora al dar la medicación, aunque a todos ellos se les dio su medicación habitual y no dosis superiores.

Tal y como se recoge en la literatura^{13,14}, predomina el fenotipo acinético-rígido en el grupo con CDM frente al tremórico (100%), aunque en nuestro grupo de pacientes sin CDM casi todos presentan también este fenotipo (90%).

Por otro lado, un 50% del total de nuestros pacientes presentaban lesiones vasculares en la RM craneal, con mayor puntuación en la escala de Fazekas en el grupo i; indicamos que estas lesiones pueden contribuir a la aparición de la CDM o a agravarla.

El término PV hace referencia, según una reciente investigación anatomopatológica, a la presencia de un parkinsonismo que se relaciona cronológicamente con la presencia de encefalopatía vascular (aguda o crónica), demostrada mediante tomografía computarizada (TC) o RM, y ausencia de otras causas que puedan explicar un síndrome de Parkinson²⁵.

La prevalencia de encefalopatía vascular en pacientes con EP oscila entre el 6 y el 44% según diversas series²⁶⁻²⁸.

Indudablemente, el fenómeno de la CDM es complejo. Aunque los factores de riesgo vascular son más frecuentes en el PV (81%) que en la EPI (32%)²⁹, ambas entidades pueden coexistir.

En principio, cualquier lesión vascular puede ser causa de parkinsonismo, siempre y cuando sea lo suficientemente extensa o afecte a estructuras relevantes. La capacidad de una lesión vascular de producir síntomas parkinsonianos o agravarlos estriba en una interrupción de las vías que conectan los ganglios basales y la corteza motora^{30,31}; de la misma manera, lesiones vasculares que afectan a ganglios basales y al tálamo pueden reducir el metabolismo cerebral en el lóbulo frontal ipsolateral por desaferentación, pudiendo agravar la disfunción frontal de los pacientes parkinsonianos^{32,33}, con el consiguiente impacto en aspectos cognitivos, de la marcha, etc.

En el grupo i, 6 de nuestros 12 pacientes presentaban alguna lesión significativa en la resonancia, las lesiones vasculares se encontraron exclusivamente en la región PV y la SBP. Analizando los 3 pacientes que mayor carga lesional presentaron en RM, con puntuaciones de 3 en la escala de Fazekas, en 2 de ellos había escasa mejoría en el número de bloqueos de la marcha tras el tratamiento; estos pacientes tenían el mayor número de lesiones en la región PV (fig. 1); sin embargo, en el tercer paciente con 3 puntos en la escala (principalmente con lesiones en SBP) desaparecían los bloqueos al tomar levodopa. Estos hallazgos indican que quizá las lesiones en el área PV contribuyen más a la aparición de la CDM. No se observaron lesiones vasculares en el tronco encéfalo que apoyasen el posible compromiso del núcleo pedúnculo pontino, que parece estar implicado en la fisiopatología de la CDM³⁴.

Aunque hay estudios de prevalencia de enfermedad cerebral en la EP^{26,28}, no se ha detallado el impacto de

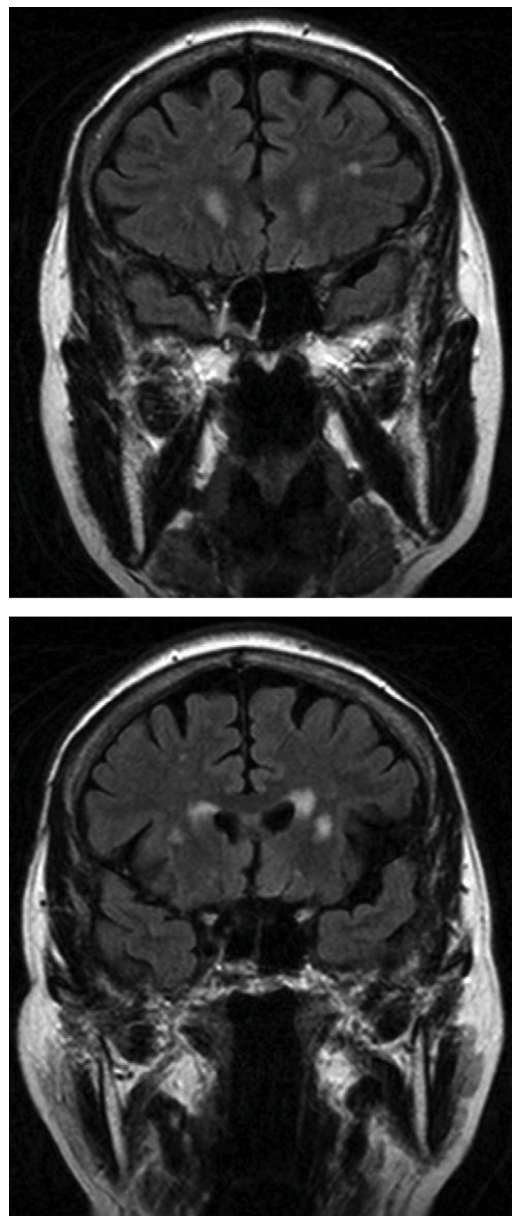


Figura 1 Resonancia magnética: paciente 11 del grupo i. Secuencia FLAIR.

esta afección en el desarrollo o agravamiento de la CDM en pacientes parkinsonianos. La observación en nuestros pacientes de mayor carga lesional vascular en el grupo de parkinsonianos con CDM sugiere que la enfermedad vascular cerebral debe ser considerada en estos pacientes con CDM, analizando su posible impacto fisiopatológico y nuevas dianas terapéuticas para un trastorno de muy difícil control en los pacientes y con gran impacto en su calidad de vida^{35,36}.

Limitaciones del estudio

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, podemos decir que se necesitaría un mayor número de pacientes para poder obtener resultados significativos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation —a side effect of long term levodopatherapy. *N Engl Med.* 1973;288:1113–5.
- García-Ruiz PJ. Gait disturbances in Parkinson disease. Did freezing of gait exist before levodopa? Historical review. *J Neurol Sci.* 2011;307:15–7.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003;10:391–8.
- Selby G. The long term prognosis of Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol.* 1984;20:1–25.
- Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 1997;12:302–5.
- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain.* 1929;52:23–83.
- Sibon I, Tison F. Vascular parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:49–54.
- García Vicente AM, Vaamonde Cano J, Poblete García VM, Rodado Marina S, Cortés Romera M, Ruiz Solís S. Utility of 123-I ioflupane SPECT in the assesment of patients with parkinsonian syndrome and cerebral vasculopathy. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24:392–403.
- Bower JH, Dickson DW, Taylor L, Maraganore DM, Rocca WA. Clinical correlates of the pathology underlying parkinsonism: a population perspective. *Mov Disord.* 2002;17:910–6.
- Touriño R, Gómez-Reino I, Pardo P. Depresión vascular: del concepto a la práctica clínica. Un caso clínico. *Arch Med.* 2007;3.
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex).* 2009;14:116–9.
- Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Illiceto G, Tronci P. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997;38:297–301.
- Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2001;108:53–61.
- Plotnik M, Hausdorff M. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:444–50.
- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Shaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's disease: FOG not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci.* 2003;10:584–8.
- Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(Suppl):426–30.
- Guido A, Wentzel-Larsen T, Aarland D, Larsen A. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;65:1436–41.
- Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2007;130:2123–8.
- Giladi N, Haussdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248:173–6.
- Camicoli R, Oken BS, Sexton O, Kaye JA, Nutt JG. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11:181–5.
- Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol.* 1976;33:333–8.
- Vaamonde Gamo J, Cabello JP, Gallardo Alcañiz MJ, Flores Barragan JM, Carrasco García de León S, Ibañez Alonso RE. Bloqueos de la marcha sin respuesta al estímulo dopaminérgico con apomorfina en pacientes parkinsonianos graves. *Neurología.* 2010;25:27–31.
- Espay AJ, Fasano A, Van Nuenen BF. «On» state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology.* 2012;78:454–7.
- Chen R. Editorials. Paradoxical worsening of gait with levodopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 2012;78:446–7.
- Pérez Saldaña MT, Pérez Velasco J, Burguera A. Diagnóstico del parkinsonismo vascular: correlación de la clínica con la neuroimagen y la utilidad de la SPECT con ¹²³I-ioflupano. *Neurología.* 2008;23:566–74.
- Jellinger K. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol.* 2003;105:415–9.
- Levine RL, Jones JC, Bee N. Stroke and Parkinson's disease. *Stroke.* 1992;23:839–42.
- Mastaglia FL, Jhonsen RD, Kakulas BA. Prevalence of stroke in Parkinson's disease: A postmortem study. *Mov Disord.* 2002;17:772–4.
- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:63–7.
- Yamanouchi H. Loss of white matter oligodendrocytes and astrocytes in progressive subcortical vascular encephalopathy of Biswanger type. *Acta Neurol Scand.* 1991;83:301–5.
- Tomonaga M, Yamanouchi H, Thogi H, Kameyama M. Clinico-pathologic study of subcortical vascular encephalopathy (Biswanger type) in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1982;30:524–9.
- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain.* 1994;117:859–76.
- Elbe RJ, Cousins R, Leffler K, Hughes L. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism. *Brain.* 1996;119:1705–16.
- Peter A, Lozano M. The pedunculopontine nucleus and Parkinson Disease. *Brain.* 2000;123:1767–83.
- Bloem B, Hausdorff J, Visser J, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected episodic phenomena. *Mov Disord.* 2004;19:871–84.
- Shrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:308–12.