

Zaburzenia poznawcze i neuropsychiatryczne w chorobie Parkinsona

Renata Wallner¹, Adrianna Senczyszyn¹, Sławomir Budrewicz², Joanna Rymaszewska¹

¹Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Klinika Neurologii

STRESZCZENIE

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na znaczenie objawów poznawczych i neuropsychiatrycznych w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). Należą one do grupy objawów pozaruchowych. Uwzględnienie ich w całościowym, interdyscyplinarnym procesie diagnostyczno-terapeutycznym zwiększa szanse na optymalne fizyczne, psychiczne, poznawcze oraz społeczne funkcjonowanie chorych i zachowanie przez nich ogólnej dobrej jakości życia. Choć zaburzenia neuropsychiatryczne i funkcji poznawczych mogą być bardziej uciążliwe dla chorych niż zaburzenia ruchowe, to często są one pomijane w procesie diagnostycznym i leczeniu. Ich współwystępowanie obniża efektywność leczenia podstawowego, przyspieszając proces deterioracji fizycznej i poznawczej, i prowadząc do większej niepełnosprawności i śmiertelności. Profil objawów neuropsychologicznych w PD jest specyficzny, odmienny niż w innych chorobach neurozwyrodnieniowych (np. chorobie Alzheimera), i obejmuje zaburzenia w zakresie pięciu podstawowych obszarów poznawczych, tj.: funkcji wykonawczych z bradyfrenią, pamięci, sprawności wzrokowo-przestrzennej, procesów uwagi, sprawności językowej. W momencie rozpoznania łagodne zaburzenia poznawcze występują u 30% chorych, po 3 latach — u 50%, natomiast po kilkunastu latach u 80–90% pacjentów z PD rozpoznaje się otępienie. W populacji ogólnej osób w wieku powyżej 65 lat rozpowszechnienie otępienia w przebiegu PD wynosi 2–4%. Wzrastająca długość życia chorych oraz potrzeba podnoszenia jakości życia pacjentów z chorobami neurozwyrodnieniowymi skłaniają do poszukiwania bardziej efektywnych metod wczesnej diagnostyki i wielostronnego leczenia, z uwzględnieniem oddziaływań farmakologicznych i nefarmakologicznych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (2), 96–105

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, deficyty poznawcze, zaburzenia neuropsychiatryczne

WPROWADZENIE

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest schorzeniem neurozwyrodnieniowym i ma charakter postępujący. Należy do grupy alfa-synukleinopatii. Podstawowym zaburzeniem w układach neuroprzekazników w jej przebiegu jest niedobór dopaminy [1]. Braak i wsp. [2] w 1996 roku opublikowali pracę, w której dowodzili, że schorzenie to w początkowym stadium nie dotyczy istoty czarnej, lecz jedynie jądra grzbietowego nerwu błędnego i opuszki węchowej. Zmiany patologiczne obejmują następnie miejsce sinawe, a później istotę czarną. Pierwsze objawy ruchowe PD występują

w przypadku zaawansowanych zmian w istocie czarnej. W kolejnych stadiach zmiany patologiczne obejmują także obszary korowe. Ciało Lewy'ego, podstawowy wykładnik zmian neuropatologicznych w PD, stwierdza się także w obwodowym układzie nerwowym, między innymi w zwojach współczulnych i śródściennym splocie żołądkowo-jelitowym. Odpowiadają one za objawy wegetatywne w PD [2, 3].

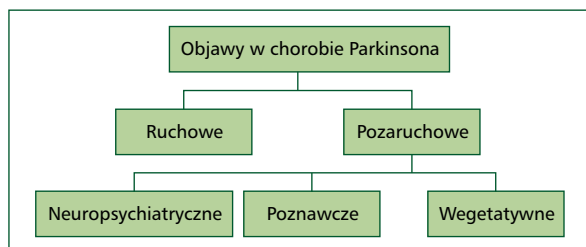
PODZIAŁ OBJAWÓW W PD

W pierwszym opisie PD z 1817 roku James Parkinson skoncentrował się wyłącznie na zaburzeniach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Renata Wallner, Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Pasteura 10, 53–367 Wrocław, e-mail: renata.wallner@umed.wroc.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0018



Rycina 1. Objawy kliniczne w chorobie Parkinsona

ruchowych, tj. drżeniu spoczynkowym, sztywności, spowolnieniu oraz zaburzeniach postawy ciała i równowagi, które uznaje się za typowe dla PD, a całkowicie pominał współwystępujące z nimi objawy pozaruchowe (NMS, *nonmotor symptoms*) [4, 5]. Wśród pozaruchowych objawów PD wyróżnia się przede wszystkim objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia wegetatywne oraz zaburzenia funkcji poznawczych (ryc. 1).

Jak wskazują obserwacje i badania kliniczne, NMS w PD mogą być bardziej uciążliwe dla chorych niż objawy ruchowe i w większym stopniu wpływać na obniżenie jakości ich życia. Objawy pozaruchowe mogą poprzedzać wystąpienie objawów ruchowych i przyczynić się do znacznego dyskomfortu pacjentów [3, 6, 7].

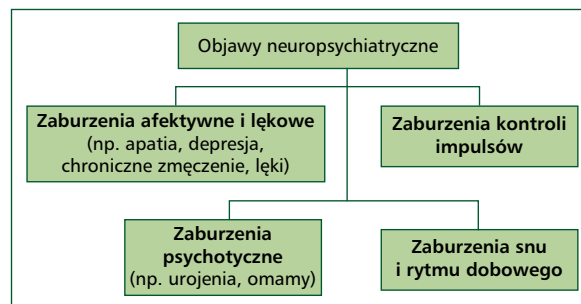
CHARAKTERYSTYKA NIEKTÓRYCH OBJAWÓW POZARUCHOWYCH W PD

Objawy neuropsychiatryczne

Do grupy objawów neuropsychiatrycznych (NPS, *neuropsychiatric symptoms*) zalicza się zaburzenia afektywne i lękowe, zaburzenia kontroli impulsów, zaburzenia snu i rytmu dobowego oraz zaburzenia psychotyczne (ryc. 2). Na podstawie badań Riedela i wsp., przeprowadzonych w grupie 1449 pacjentów z PD, stwierdzono, że co najmniej jeden NPS wystąpił u 71% zbadanych pacjentów [6, 8].

Depresja i lęk

Według raportu Riedela i wsp. rozpowszechnienie depresji wynosi 25% i w zależności od grup wiekowych i stadium choroby waha się od 13,2% do 47,9%, a zaburzenia lękowe występują u blisko 20% chorych [8, 9]. Autorzy większości doniesień z literatury podają, że u 40–50% cierpiących na



Rycina 2. Objawy neuropsychiatryczne w chorobie Parkinsona

PD występują nasilone objawy depresyjne i lękowe na wczesnym etapie choroby, a w późniejszej fazie u ponad 80% [6]. Ponadto stwierdzono, że depresja koreluje dodatnio z płcią żeńską, ale nie z wiekiem badanych [8]. Jednocześnie autorzy badań zwracają uwagę na to, że w grupie chorych na PD i depresję można się spodziewać gorszej odpowiedzi na leczenie dopaminergiczne, szybciej postępującego procesu deterioracji fizycznej i poznawczej, prowadzących do większej niepełnosprawności, oraz wyższego wskaźnika śmiertelności [10]. Wskazując na mechanizmy odpowiedzialne za rozwój depresji w PD, sugeruje się jej wieloczynnikową etiologię. Przypuszcza się, że zmiany nastroju mają charakter reaktywny, a stany lękowe i reakcje depresyjne, tak jak i w innych nieuleczalnych schorzeniach, mogą się rozwinąć w odpowiedzi na rozpoznanie postępującej choroby neurodegeneracyjnej. Istotną rolę odgrywa również nadawanie przez samego chorującego subiektywnego znaczenia chorobie i ocena własnej rzeczywistej niepełnosprawności. Jednocześnie zauważono jednak, co potwierdza się w badaniach klinicznych u chorych z PD, że początek objawów depresyjnych i ich naturalny rozwój nie przebiegają równoległe do zaburzeń motorycznych. Na podstawie badań retrospektywnych opartych na wywiadach klinicznych stwierdzono, że prawdopodobieństwo wystąpienia depresji w przebiegu PD w latach bezpośrednio poprzedzających rozpoznanie PD było dwa razy większe niż u osób zdrowych, co sugeruje, że proces zwyrodnieniowy mózgu może się przyczynić do wystąpienia prodromalnych objawów zaburzeń nastroju i być podłożem ich endogenego charakteru [11].

Zaburzenia kontroli impulsów

Zaburzenia kontroli impulsów w PD (*impulsy control disorders* wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych [ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems*]) obejmują patologiczny hazard, hiperseksualność, kompulsywne zakupy, ataki obżarstwa czy lekkomyślne prowadzenie pojazdów. Objawy te występują u 5–7% chorych z PD i aż u 14% chorych na PD leczonych agonistami dopaminy. Do oceny przesiewowej oraz nasilenia objawów zaleca się stosowanie *The Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale* (QUIPRS) [9, 12].

Zaburzenia snu i zaburzenia rytmu dobowego

Innym częstym zaburzeniem w PD, według raportu Riedela i wsp. [8], były zaburzenia snu występujące u 49% chorych. W przebiegu choroby zgłaszane są one stosunkowo wcześnie i obejmują: fragmentację snu, budzenie się w nocy, wczesne budzenie się, zmiany pory snu, zespół niespokojnych nóg, nadmierną senność w ciągu dnia, tak zwane żywe marzenia senne, z nadmierną aktywnością ruchową w czasie snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (RBD, *REM sleep behaviour disorder*). Zaburzenia rytmu dobowego w PD mogą być wywołane między innymi bólem, niepokojem psychicznym, skurczem mięśni, drżeniem, dyskinezami płaswiczymi, zespołem niespokojnych nóg oraz działaniem leków przeciwparkinsonowskich (kumulacja dawki lub brak efektu działania leku) [6]. Do oceny zaburzeń snu w PD zaleca się zastosowanie *RBD Screening Questionnaire* [9].

Zaburzenia psychotyczne

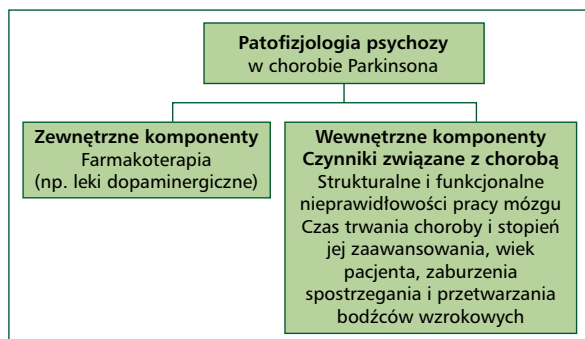
Rzadziej występujące zespoły psychotyczne według Riedela i wsp. [8] wynoszą 12,7%; w zależności od grup wiekowych i stadium choroby waha się od 3,1% do 40,9%. W raporcie Emre i wsp. [5] halucynacje w PD w badaniu populacyjnym, oceniane na podstawie *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), rozpoznano u 25%, a w badaniu klinicznym — u 40% chorych w późniejszych fazach choroby. Natomiast częściej rozpoznawano je w otępieniu w przebie-

gu choroby Parkinsona (PD-D, *Parkinson's disease dementia*) — aż u 45–65% chorych. Z kolei według Fénelon i Alves [13] objawy psychotyczne w przebiegu PD pojawiają się w późnych stadiach choroby i występują u około 50% leczonych pacjentów. Obejmują one przede wszystkim specyficzne doznania omamowe (17–72%), halucynacje wzrokowe (21–38%), halucynacje słuchowe (22%), poczucie obecności i iluzje wzrokowe (17–72%), urojenia (5–10%). Halucynacje dotykowe i węchowe zwykle nie są oceniane [13].

Patofizjologia objawów psychotycznych w PD jest obecnie najczęściej wyjaśniana jako wynik interakcji między komponentami zewnętrznymi (związanymi z terapią farmakologiczną) i wewnętrznymi (związanymi z chorobą podstawową). Najważniejszym czynnikiem zewnątrzpocho-dnym pozostaje stosowanie leków dopaminergicznych, które odgrywają istotną rolę w involucji objawów psychotycznych w PD. U osób chorujących na PD, u których występują halucynacje, zwraca się ponadto uwagę na takie czynniki, jak czas trwania choroby, deficyty w zakresie przetwarzania obrazu (np. obniżona ostrość wzroku, trudności w rozpoznawaniu koloru i kontrastu, zmiany w oku), zaburzenia czynnościowe mózgu oraz zaawansowany wiek chorego [14, 15]. Rekomendacje *Movement Disorder Society* (MDS) do oceny objawów psychotycznych w PD mają: *Parkinson's Psychosis Questionnaire* (PPQ), *Parkinson Psychosis Rating Scale*, NPI, *Brief Psychiatric Scale*, *Schedule for Assessment of Positive Symptoms* [9]. Schemat podziału czynników determinujących występowanie objawów psychotycznych w PD przedstawiono na rycinie 3.

Zaburzenia poznawcze

Funkcje poznawcze pozwalają na sprawną orientację i adaptację do zmieniających się warunków środowiska. Dzięki nim możliwe są odbiór, analiza, synteza, przetwarzanie, kodowanie, magazynowanie informacji, a następnie celowe i planowe działanie. Utworzony system przekonań, wiedza o sobie i świecie składają się na niepowtarzalną tożsamość każdego człowieka, zaś samoświadomość pozwala na uzyskiwanie wglądu, krytyczny



Rycina 3. Czynniki determinujące występowanie objawów psychotycznych w chorobie Parkinsona

stosunek wobec zewnętrznych zjawisk i siebie, regulację zachowań w kontekście tworzonych systemów wartości, znajomości zasad, norm i standardów, którym podlegają relacje człowieka ze światem zewnętrznym. Funkcje poznawcze są również odpowiedzialne za skuteczną komunikację z otoczeniem. Wykorzystując zdolność do spostrzegania i analizowania informacji, człowiek może nazywać swoje przeżycia i lepiej rozumieć stany psychiczne drugiej osoby, zaspokajając potrzeby, tworzyć i realizować marzenia oraz plany na przyszłość.

Profil kliniczny objawów neuropsychologicznych u osób chorujących na PD ma specyficzny charakter, inny niż w pozostałych chorobach neurodegeneracyjnych, na przykład w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer disease*) [2, 16]. Obejmuje on przede wszystkim deficyty w zakresie pięciu podstawowych domen poznawczych, określonych w MDS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [5, 6, 17].

Pamięć

Zarówno w PD, jak i w AD dominują zaburzenia pamięci epizodycznej — zarówno bezpośredniej, jak i odroczonej. Jednak zaburzenia pamięci w PD różnią się pod względem patomechanizmu i obrazu klinicznego od obserwowanych w AD.

W PD zaburzenia te objawiają się poprzez utrudniony i spowolniony dostęp do zasobów pamięci i trudnościami z wyszukiwaniem, a nie kodowaniem czy też przechowywaniem informacji. Rozpoznawanie jest zwykle lepsze niż swobodne

przywoływanie, natomiast obniżona pozostaje sprawność w zakresie zadań wymagających uczenia się nowego materiału. W PD-D obserwuje się zarówno zaburzenia pamięci werbalnej, jak i wizualnej, jednak ich nasilenie jest mniejsze niż w AD. Doniesienia z literatury przedmiotu wskazują, że zaburzenia pamięci epizodycznej występują u blisko 69% chorych z PD [18].

W AD występują przede wszystkim zaburzenia uczenia się nowego materiału i utrwalania nowych informacji oraz utrata informacji już posiadanych. Bezpośrednie odtworzenie w werbalnych testach uczenia się listy słów, uczenie się skojarzonych par słów czy też uczenie się krótkich opowiadań nie pozwalają różnicować pacjentów z deficytami poznawczymi w PD-D i AD. U badanych z AD występują przede wszystkim trudności z przypominaniem sobie wyuczonego materiału [5, 19]. Zastosowanie procedur rozpoznawania i podpowiedzi (torowania) może być w tym przypadku pomocne. W AD występuje bardziej znaczące upośledzenie sprawności pamięci odroczonej, natomiast w PD-D — funkcji wykonawczych.

Do oceny funkcji pamięciowych można użyć na przykład prób z testu *Montreal Cognitive Assessment Scale* (MoCA), skojarzonych par z testu *Cognitive Screening in Parkinson's Disease* (PAN-DA), Kalifornijskiego Testu Uczenia się Słuchowego (CVLT, *California Verbal Learning Test*), Testu Uczenia się Słuchowo-Werbalnego (AVLT, *Auditory Verbal Learning Test*), *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Component* (ADAS-Cog), *The Scales for Outcomes in Parkinson's disease-COGNition* (SCOPA-Cog), *Parkinson's Disease — Cognitive Rating Scale* (PD-CRS), *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS [próba 10 słów i zapamiętywania opowiadania oraz próby odroczonego odtwarzania słów i opowiadania]), Krótkiego Testu Pamięci Wzrokowo-Przestrzennej (BVMT, *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*) [20–23].

Funkcje wykonawcze (metafunkcje)

Metafunkcje umożliwiają regulację złożonych czynności. Klinicznie objawiają się jako trudności w inicjowaniu czynności, planowaniu, tworzeniu

koncepcji, przestrzeganiu zasad i reguł, kontrolowaniu przebiegu złożonych czynności, ukierunkowaniu działania na realizację określonego celu, rozwiązywaniu problemów, odkrywaniu i zmianie reguł oraz jako zaburzenia logicznego rozumowania, zaburzenia myślenia pojęciowego, strategicznego i przyczynowo-skutkowego. Zaliczają się do nich również zaburzenia pamięci operacyjnej i fluencji werbalnej (naprzemiennie literowej i literowo-semantycznej). Występuje ponadto spowolnienie myślenia (bradyfrenia), które objawia się obniżonym tempem przetwarzania informacji i wymaga uwzględnienia zadań bez limitu czasu wykonania [5, 19].

Zaburzenia sprawności funkcji wykonawczych mogą występować już w początkowym stadium PD i są istotnym predyktorem otępienia. Rozpoznaje się je u blisko co drugiego pacjenta (54% chorych) [18]. W badaniach Pistacchi i wsp. [16] w grupie 73 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI, *mild cognitive impairment*) oceniano profil kliniczny amnestycznego łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych w grupach chorych na AD (AD-MCI, *Alzheimer disease-mild cognitive impairment*) oraz chorych na PD (PD-MCI, *Parkinson's disease-mild cognitive impairment*). Wyniki badań ujawniły, że profil ten jest specyficzny dla każdego z dwóch zaburzeń — upośledzenie pamięci, przede wszystkim odroczonej, było typową cechą u pacjentów z AD-MCI, natomiast u pacjentów z PD-MCI dominowały deficyty funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzenne. Emre i wsp. [5] wnioskuje, że nasilenie zaburzeń fluencji werbalnej (semantycznej i fonemicznej) nie pozwala różnicować chorych z PD-D i AD, w odróżnieniu od zdolności do konceptualizacji i nasilenia perseweracji. Ponadto sugeruje, że zaburzenia pamięci w PD-D są bardziej związane z zaburzeniami uwagi i funkcji wykonawczych niż w AD.

W ocenie funkcji wykonawczych pomocne mogą być następujące testy: *The Brixton Spatial Anticipation Test*, próby z PD-CRS, Klocki Weigla, Test Kategorii, *Hooper Visual Organization Test* (HPVOT), *Colored Progressive Matrices* (CPN), *The Dementia Rating Scale-2* (DRS-2), *Probabi-*

listic Classification learning (PCL), *Tower of London*, *Tower of Hanoi*, *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), *Battery of behavioural assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS), CLOX Royalla, Test Interferencji Kolorów i Słów Stroopa, Test Porządkowania Cyfr (DOT, *Digit Ordering Test*) [9, 23–25].

Sprawność wzrokowo-przestrzenna i konstrukcyjna

Sprawność ta jest związana z percepcją bodźców, orientacją i wyobraźnią przestrzenną. Obejmuje prostą i złożoną analizę oraz syntezę wzrokową, a także planowanie przestrzenne. Zaburzenia te występują stosunkowo często; obserwuje się je u blisko połowy pacjentów z PD (46% chorych). Pacjenci z PD uzyskują najczęściej gorsze wyniki w tym zakresie niż chorzy z AD. W przypadku pacjentów z PD podczas oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych wartość diagnostyczną mają zadania, które nie uwzględniają sprawności motorycznej, na przykład Test Rysowania Zegara (CDT, *The Clock-Drawing Test*), próby eksperymentalne z *Visual Object and Space Perception* (VOSP), Lokalizacja Cyfr, Wyobraźnia Przestrzenna, Niekompletne Litery, RBANS, *Judgment of Line Orientation Test* [5, 9, 18, 21].

Procesy uwagi

Zaburzenia uwagi są jednym z bardziej znaczących objawów PD-D oraz predyktorem gorszej jakości życia w PD. Obejmują zaburzenia uwagi dowolnej (selektywnej), w tym koncentracji uwagi i możliwości, oraz uwagi mimowolnej (spontanicznej) [5]. Wydajność uwagi może się zmieniać w ciągu dnia, a fluktuacja uwagi w PD-D jest większa niż w AD. W badaniach klinicznych zaobserwowano ich występowanie u ponad 1/3 chorych (35%) [18]. Do oceny sprawności procesów uwagi zaleca się między innymi: testy N-1 i N-2, próby „100-7”, próby z testu SCOPA-Cog (szeregowanie cyfr i liter), próby wymieniania miesięcy wspak, *The Face-Name-Learning Test* (GNL), *Alters Konzentration Test* (AKT), podtest Powtarzanie Cyfr ze Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych — Wersja Zrewidowanej (WAIS-R, *Wechsler Adult Intelligence Scale revised*) (PL) [5, 9].

Sprawność językowa

Do mniej specyficznych i rzadziej występujących deficytów poznawczych w PD zalicza się zaburzenia funkcji językowych. Pojawiają się także doniesienia na temat zaburzeń fluencji słownej, aktualizacji słów oraz redukcji złożoności syntaktycznej języka lub rozumienia złożonych zdań, obecnych już we wczesnej fazie choroby, co uważa się za objaw prodromalny otępienia [1]. Zwraca się ponadto uwagę na fakt, że w kolejnych stadiach rozwoju PD może występować brak płynności mowy, a wypowiedzi stają się fragmentaryczne [5].

Do oceny sprawności językowej można zastosować następujące testy: *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT), Bostoński Test Nazywania (BNT, *Boston Naming Test*), Bostoński Test do Diagnozy Afazji (BDAE, *Boston Diagnostic Aphasia Examination*) lub próby ze Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a III (ACE-III, *Addenbrooke's Cognitive Examination III*) [9, 24].

RODZAJ DEFICYTÓW POZNAWCZYCH W PD

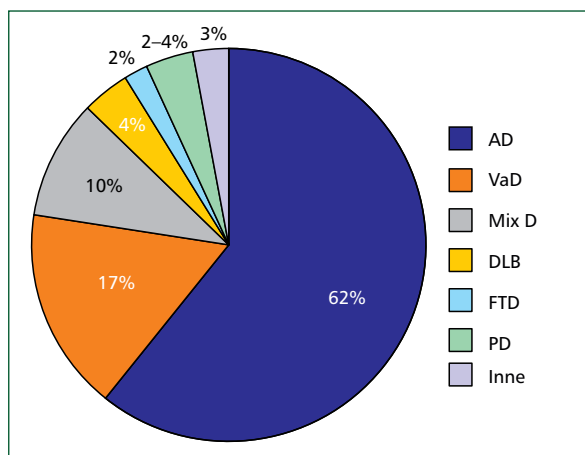
„Podkorowy” charakter otępienia w PD sugerował Martin Albert [4], ale obecnie pojęcie to ma już jedynie wartość historyczną, zwłaszcza biorąc pod uwagę zarówno wyniki badań neuroobrazowych, wskazujące na zmiany korowe u pacjentów z PD, jak i wyniki badań neuropsychologicznych, potwierdzające występowanie deficytów poznawczych tradycyjnie uznawanych za „objawy korowe”. Niezwykle cennym spostrzeżeniem tego autora było zwrócenie uwagi na typowy dla chorych z PD sposób funkcjonowania poznawczego, tj. spowolnione tempo przetwarzania informacji i osłabioną dynamikę procesów poznawczych, obejmującą inicjowanie, hamowanie, podtrzymywanie i kontrolę [4, 21].

RYZIKO ROZWOJU ŁAGODNYCH ZABURZEŃ POZNAWCZYCH I OTĘPIENIA W PD

Zachorowanie na PD zwiększa ryzyko rozwoju MCI i otępienia. Objawy PD-MCI mogą być obserwowane we wczesnej fazie choroby i najczęściej obejmują przynajmniej jedną z pięciu domen poznawczych. W przypadku diagnozy PD-MCI i PD-D

należy uwzględnić kryteria MDS UPDRS [5, 16, 26, 27]. Wyróżnia się dwa warianty PD-MCI — MCI wybiórcze: *single-domain*, w których zaburzona jest tylko jedna domena poznawcza, oraz PD-MCI: uogólnione/mieszane *multiple-domain*, w których zaburzona jest więcej niż jedna domena poznawcza; wariant ten może mieć postać amnestyczną lub nieamnestyczną [28]. Współczynnik konwersji PD-MCI do PD-D jest wyższy w przypadku *single-domain* PD-MCI (60%) niż w przypadku *multiple-domain* PD-MCI (40%) [29]. Stwierdzenie zaburzeń pamięci, a także funkcji językowych, nie jest konieczne do ustalenia diagnozy PD-MCI, podobnie jak w przypadku PD-D. Od 25% do 35% chorych na PD już w momencie diagnozy spełnia kryteria PD-MCI [19, 27, 29, 30]. Po 3 latach odsetek ten wzrasta do około 50%, a po kilkunastu latach u 80–90% chorych diagnozowane jest otępienie PD-D [7, 9, 19, 30–32]. W innych doniesieniach wspomina się, że częstość występowania otępienia w przebiegu PD wynosi blisko 30% [3, 5, 33]. Według raportu Riedela i wsp. [8] częstość występowania otępienia w PD wynosi 25%, a w zależności od grup wiekowych i stadium choroby waha się od 12,2% do 59,4%. Średni czas od momentu wystąpienia objawów motorycznych do pojawienia się objawów otępienia w PD wynosi około 10 lat [29]. W pierwszych 3 latach proces chorobowy może przebiegać w trzech kierunkach — stabilizacji, progresji do otępienia lub poprawy funkcjonowania [34, 35]. We wczesnym stadium PD współczynnik konwersji w ciągu roku z PD-MCI do PD-D wynosi około 10% [28, 35], a w badaniach Pedersen i wsp. [36] — 9–15%.

W badaniach epidemiologicznych i klinicznych szacuje się, że w populacji ogólnej osób w wieku 65 lat i więcej rozpowszechnienie otępienia w przebiegu PD wynosi od 2% do 4% [8, 37, 38]. Na podstawie systematycznego przeglądu 24 badań stwierdzono, że w populacji ogólnej osób z otępieniem u 3–4% rozpoznaje się PD-D [5]. W grupie osób chorujących na PD wskaźnik występowania otępienia jest 6-krotnie wyższy niż w populacji ogólnej [5]. Częstość występowania otępienia w przebiegu PD zwiększa się 4–6-krotnie w stosunku do populacji ogólnej [3, 5, 19, 38].



Rycina 4. Rozpowszechnienie rodzajów otępienia w populacji ogólnej osób powyżej 65. roku życia; AD (*Alzheimer disease*) — choroba Alzheimera; VaD (*vascular dementia*) — otępienie naczyniopochodne; mix D (*mix dementia*) — otępienie mieszane; DLB (*dementia with Lewy bodies*) — otępienie z ciałami Lewy’go; FTD (*frontotemporal dementia*) — otępienie czołowo-skroniowe; PD (*Parkinson’s disease*) — choroba Parkinsona

Rozpowszechnienie rodzajów otępienia w populacji ogólnej osób z otępieniem po 65. roku życia przedstawiono na rycinie 4.

Diagnoza otępienia ustalona w pierwszym roku zachorowania sugeruje otępienie z ciałami Lewy’go (tzw. zasada 1. roku), a nie PD-D, ponieważ w przypadku PD-D otępienie występuje na ogół w późniejszych stadiach choroby oraz ma bardziej powolny i postępujący charakter. Konsekwencjami rozpoznania PD-D mogą być: konieczność zmniejszenia dawek leków dopaminergicznych, wzrost ryzyka zaburzeń psychiatrycznych, wykluczenie z możliwości leczenia operacyjnego, wzrost śmiertelności, utrata samodzielności, zwiększenie kosztów opieki (pomoc, opieka stacjonarna, dodatkowe leki) i obciążenia [1, 3, 6, 29].

PATOFIZJOLOGIA ZABURZEŃ POZNAWCZYCH W PD

Patofizjologia deficytów poznawczych w PD jest nadal przedmiotem badań klinicznych. Dotychczasowe wyniki sugerują, że głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za ich wystąpienie są zaburzenia równowagi neurotransmiterów. Dlatego zaleca się farmakoterapię prokognitywną, ukierunkowaną na poprawę sprawności systemów

neuroprzekaźników i czynności układów dopaminergicznego, cholinergicznego (degeneracja jądra Meynerta), noradrenergicznego i serotonergicznego, których nieprawidłowe działanie może leżeć u podstaw otępienia w PD [2, 12, 20, 39]. Badania neuroobrazowe (rezonans magnetyczny [MRI, *magnetic resonance imaging*]), służące do oceny zmian strukturalnych i funkcjonalnych mózgu sugerują, że w PD-D występują zmiany neurozwyrodnieniowe w całym mózgu — zarówno w istocie szarej, jak i białej, w porównaniu z AD, w której dominuje wzór regionalnych zmian strukturalnych, na przykład zanik płata skroniowego, a następnie czołowego. Istotne różnice między chorymi z PD i PD-D odnotowywano w zakresie obustronnych zmian w płatach potylicznych [5]. Jak wskazują badania podłużne u chorych na PD, najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju PD-D są: starszy wiek, późny wiek zachorowania, niski poziom wykształcenia, zaawansowany parkinsonizm (> 2 pkt. w skali Hoehn-Yahra), dłuższy okres chorowania, dominująca sztywność, bradykinezja, niestabilność postawy, zaburzenia chodu (PIGD, *postural instability and gait disorder*), symetria objawów, gorsza odpowiedź na leczenie dopaminergiczne, wcześniej pojawiające się zaburzenia wegetatywne, rozpoznanie MCI już podczas wstępnej diagnozy PD [5].

Znaczenie diagnostyki neuropsychologicznej

Diagnostyka zaburzeń poznawczych powinna być standardem całościowego badania i opierać się początkowo na przesiewowej, a następnie kompleksowej ocenie neuropsychologicznej. Wymaga ona obiektywizacji z uwzględnieniem rekomendowanych kryteriów oceny funkcjonowania poznawczego, z zastosowaniem odpowiednio czułych i trafnych narzędzi psychometrycznych do oceny deficytów poznawczych. Wczesna diagnoza i monitorowanie zmian w zakresie objawów neuropsychiatrycznych i sprawności poznawczej pacjentów z PD pozwalają na: opis zaburzonych i zachowanych sfer funkcjonowania poznawczego, określenie stopnia i charakteru nasilenia zaburzeń poznawczych, różnicowanie rozpoznania (parkinsonizm atypowy, pseudootępienie,

otępienie alzheimerowskie), ocenę skuteczności i ewentualnych działań niepożądanych leczenia farmakologicznego w PD, ocenę ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych. Ponadto jest pomocna w tworzeniu oddziaływań psychoedukacyjnych, skierowanych do pacjenta i opiekunów, w planowaniu strategii i form pomocy psychologicznej, tj. stymulacji poznawczej, terapii wspierającej, kwalifikacji pacjentów do farmakoterapii prokognitywnej inhibitorami acetylocholinesterazy, kwalifikowaniu do zabiegów neurochirurgicznych, na przykład głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*), i oceny ich powikłań. W związku ze zmiennością stanu chorego zależną od zmian stężenia dopaminy, a tym samym stanu ruchowego i poznawczego pacjenta, badanie neuropsychologiczne powinno być wykonane w fazie *on* (nie w fazie *off*) i najlepiej 2-krotnie [9].

Użycie testów przesiewowych, standardowo zalecanych do diagnozy otępienia, na przykład *Mini Mental State Examination* (MMSE), nie może być podstawą rozpoznania PD-D ze względu na niewystarczającą czułość tego testu w przypadku PD-D i zaangażowanie sprawności motorycznych. Zgodnie z rekomendacjami MDS i *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), a także na podstawie literatury przedmiotu zaleca się zastosowanie następujących narzędzi: MoCA, *Parkinson's Disease Dementia — Short Screen* (PDD-SS), *Mini Mental Parkinson's* (MMP), PD-CRS, SCOPA-Cog, PANDA, *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE), *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS), DRS-2, *Mini Cog — Functional Assessment Questionnaire* (MC-FAQ), *Power of Attention* (PoA), *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), *Digit Vigilance Accuracy z Cognitive Drug Research* (CDR). Wersję polskojęzyczną ma skala MoCA (www.mocatest.org) [23, 27]. W Klinice Psychiatrii i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu trwają badania adaptacyjne i walidacyjne następujących narzędzi diagnostycznych ukierunkowanych na ocenę deficytów poznawczych w PD: PD-CRS, *Parkinson Disease Cognitive Functional Rating Scale* (PD-CFRS), SCOPA-Cog, PANDA, MC-FAQ [7, 9, 22, 25].

Trudnością w badaniu neuropsychologicznym dla klinicystów jest heterogeniczność grupy oraz dostępność zaleconych, specyficznych, bardziej czułych narzędzi do oceny deficytów poznawczych w PD. Brakuje tak zwanego złotego standardu dla diagnozy neuropsychologicznej w PD, dlatego postuluje się ocenę istniejących narzędzi pod kątem ich przydatności klinicznej, czułości i swoistości oraz opracowanie adaptacji językowej i walidacji testów dla poszczególnych populacji. Takie badania mogą stanowić podstawę do przyszłych zmian w standardzie diagnozy neuropsychologicznej w PD [5].

PODSUMOWANIE

Lekarze pierwszego kontaktu, neurologi i psychiatry powinni zwracać uwagę na NMS w przebiegu PD oraz stosować skuteczne sposoby ich rozpoznawania i leczenia. Ze względu na wysoki wskaźnik występowania zaburzeń poznawczych w przebiegu PD, ryzyko konwersji PD-MCI do PD-D, trudności diagnostyczne w przypadku oceny PD-MCI i coraz dłuższe życie chorych na PD istotnym wyzwaniem klinicznym staje się opracowywanie czułych i swoistych narzędzi neuropsychologicznych służących do wczesnej diagnostyki PD-MCI i PD-D, które mogłyby być zastosowane zarówno podczas badań przesiewowych, jak i pogłębionego badania neuropsychologicznego, monitorowania leczenia, a także byłyby pomocne w tworzeniu efektywnych wielomodalnych metod leczenia (np. poprzez rehabilitację poznawczą, treningi poznawcze, treningi autogenne, psychoterapię) [6].

Kompleksowe leczenie osób chorujących na PD powinno być ukierunkowane nie tylko na zmniejszenie objawów ruchowych, ale również na utrzymanie dobrej sprawności mentalnej, w tym poznawczej, których osłabienie wpływa zarówno na codzienne funkcjonowanie pacjenta, jak i na jego życie społeczne czy zawodowe. W kompleksowej diagnozie i rehabilitacji osób z PD należy uwzględnić znaczenie NMS, w tym ocenę stanów emocjonalnego i poznawczego chorych, wraz z różnorodnymi formami pomocy psychologicznej i neuropsychologicznej czy też psychiatrycznej. Szczególnie dotyczy to chorych z grupy

ryzika lub ze stwierdzonymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Celem całościowego procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest zapewnienie optymalnego funkcjonowania fizycznego, psychicznego oraz społecznego, a także utrzymanie jak najdłużej ogólnej dobrej jakości życia chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Sobów T. Ostępnie w chorobie Parkinsona i innych synukleinopatiach: postępy w diagnostyce i terapii. In: Leszek J. ed. Choroby ostepienne. Teoria i praktyka. Continuo, Wrocław 2011: 53–72.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 1996; 103(4): 455–490, doi: [10.1007/BF01276421](https://doi.org/10.1007/BF01276421), indexed in Pubmed: [9617789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9617789/).
- Biundo R, Fiorenzato E, Antonini A. Nonmotor symptoms and natural history of Parkinson's disease: evidence from cognitive dysfunction and role of noninvasive interventions. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 133: 389–415, doi: [10.1016/bs.irm.2017.05.031](https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.031), indexed in Pubmed: [28802926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802926/).
- Albert ML. Subcortical dementia: historical review and personal view. *Neurocase*. 2005; 11(4): 243–245, doi: [10.1080/13554790590963040](https://doi.org/10.1080/13554790590963040), indexed in Pubmed: [16093223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093223/).
- Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(12): 1689–707; quiz 1837, doi: [10.1002/mds.21507](https://doi.org/10.1002/mds.21507), indexed in Pubmed: [17542011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542011/).
- Wieczorek D, Sitek EJ, Wójcik J, et al. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i ostepnie w chorobie Parkinsona — obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne. *Pol Przegl Neurol*. 2013; 9(3): 96–104.
- Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. ICICLE-PD Study Group. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: the role of attention. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 27: 47–53, doi: [10.1016/j.parkreldis.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.009), indexed in Pubmed: [27094482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094482/).
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010; 257(7): 1073–1082, doi: [10.1007/s00415-010-5465-z](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z), indexed in Pubmed: [20140443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140443/).
- Sitek EJ, Wójcik J, Wieczorek D, et al. Ocena neuropsychologiczna i neuropsychiatryczna w chorobie Parkinsona — specyfika badania i dobór metod diagnostycznych. *Pol Przegl Neurol*. 2013; 9(3): 105–112.
- Herlofson K, Lie SA, Arslan D, et al. Mortality and Parkinson disease: a community based study. *Neurology*. 2004; 62(6): 937–942, doi: [10.1212/01.wnl.0000115116.56955.50](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000115116.56955.50), indexed in Pubmed: [15037696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037696/).
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, et al. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med*. 1988; 18(1): 49–55, indexed in Pubmed: [3363044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3363044/).
- Ślawek J, Sobów T, Magierski R, et al. Zaburzenia neuropsychiatryczne. In: Ślawek J, Fredmian A, Bugucki M, Opala G. ed. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2012: 130–171.
- Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010; 289(1-2): 12–17, doi: [10.1016/j.jns.2009.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.014), indexed in Pubmed: [19740486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19740486/).
- Friedman JH, Factor S. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001; 15(2): 201–211, doi: [10.1002/1531-8257\(200003\)15:2<201::aid-mds1001>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200003)15:2<201::aid-mds1001>3.0.co;2-d).
- Magierski R. Zaburzenia psychotyczne. In: Bogucki A, Gajos A. ed. Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. Via Medica, Gdańsk 2016: 17–35.
- Pistacchi M, Gioulis M, Contin F, et al. Cognitive profiles in mild cognitive impairment (MCI) patients associated with Parkinson's disease and cognitive disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015; 18(2): 200–205, doi: [10.4103/0972-2327.150611](https://doi.org/10.4103/0972-2327.150611), indexed in Pubmed: [26019419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019419/).
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010; 75(12): 1062–1069, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e), indexed in Pubmed: [20855849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855849/).
- Pfeiffer HCV, Løkkegaard A, Zoetmulder M, et al. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014; 129(5): 307–318, doi: [10.1111/ane.12189](https://doi.org/10.1111/ane.12189), indexed in Pubmed: [24117192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117192/).
- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010; 20(3): 633–639, doi: [10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x), indexed in Pubmed: [20522088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522088/).
- Ślawek J, Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona: rozpowszechnienie, patogeneza i obraz kliniczny. In: Sobów T, Ślawek J. ed. Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i winnych zespołach parkinsonowskich. Continuo, Wrocław 2006: 33–74.
- Sitek EJ, Ślawek J, Evans J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: how much testing is needed for correct diagnosis? *Basal Ganglia*. 2014; 4(3-4): 89–94, doi: [10.1016/j.baga.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.06.001).
- Gasser AI, Calabrese P, Kalbe E, et al. Cognitive screening in Parkinson's disease: comparison of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) with 3 other short scales. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(2): 138–145, doi: [10.1016/j.neurol.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.08.004), indexed in Pubmed: [26494570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494570/).
- Magierska J, Magierski R, Fendler W, et al. Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in screening for cognitive impairment. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46(2): 130–139, indexed in Pubmed: [22581594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581594/).
- Ślawek J, Jasińska-Myga B, Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona. *Pol Przegl Neurol*. 2006; 2(4): 203–209.
- Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, et al. members of the MDS Rating Scales Review Committee. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018; 33(2): 208–218, doi: [10.1002/mds.27233](https://doi.org/10.1002/mds.27233), indexed in Pubmed: [29168899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168899/).
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment — beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 240–246, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x), indexed in Pubmed: [15324367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324367/).
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011; 26(10): 1814–1824, doi: [10.1002/mds.23823](https://doi.org/10.1002/mds.23823), indexed in Pubmed: [21661055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661055/).
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*. 2004; 63(1): 115–121, doi: [10.1212/01.wnl.0000132523.27540.81](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000132523.27540.81), indexed in Pubmed: [15249620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249620/).
- Litvan I, Goldman J, Tröster A, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012; 27(3): 349–356, doi: [10.1002/mds.24893](https://doi.org/10.1002/mds.24893).

30. Broeders M, de Bie RMA, Velseboer DC, et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2013; 81(4): 346–352, doi: [10.1212/WNL.0b013e31829c5c86](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86), indexed in Pubmed: [23794682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794682/).
31. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(10): 1255–1263, doi: [10.1002/mds.20527](https://doi.org/10.1002/mds.20527), indexed in Pubmed: [16041803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041803/).
32. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, et al. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(9): 1033–1037, doi: [10.1136/jnnp.2010.232678](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678), indexed in Pubmed: [21335570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21335570/).
33. Leverenz JB, Quinn JF, Zabetian C, et al. Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Curr Top Med Chem*. 2009; 9(10): 903–912, indexed in Pubmed: [19754405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754405/).
34. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007; 130(Pt 7): 1787–1798, doi: [10.1093/brain/awm111](https://doi.org/10.1093/brain/awm111), indexed in Pubmed: [17535834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535834/).
35. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012; 79(15): 1591–1598, doi: [10.1212/WNL.0b013e31826e26b7](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7), indexed in Pubmed: [23019264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019264/).
36. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013; 70(5): 580–586, doi: [10.1001/jamaneurol.2013.2110](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110), indexed in Pubmed: [23529397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529397/).
37. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62(1): 10–15, doi: [10.1136/jnnp.62.1.10](https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.10), indexed in Pubmed: [9010393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010393/).
38. Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(6): 463–469, doi: [10.1016/j.jalz.2011.09.230](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.09.230), indexed in Pubmed: [22651942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22651942/).
39. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol*. 2011; 2: 82, doi: [10.3389/fneur.2011.00082](https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00082), indexed in Pubmed: [22203816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203816/).