

TULBURĂRI COGNITIVE ÎN BOALA PARKINSON

CAMELIA CĂPUȘAN, DOINA COSMAN

Clinica de Psihiatrie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Boala Parkinson (BP) constă într-o afectare complexă a creierului, implicând atât mecanisme dopaminergice, cât și non-dopaminergice. Neurotransmițătorii dopaminergici, ca și cei non-dopaminergici, au contribuții importante în contextul simptomatologiei non-motorii și cognitive. Simptomele non-motorii ale BP includ tulburări din sfera autonomă, tulburări de somn, simptome senzitive, tulburări neuro-psihice și cognitive.

Afectarea cognitivă este prezentă la foarte mulți pacienți cu BP. Afectarea cognitivă poate fi însă prezentă și la pacienții nou diagnosticați cu BP. În ciuda faptului că există la majoritatea pacienților acuze din sfera afectării cognitive, acestea sunt rareori tratate.

În BP sunt frecvent afectate funcțiile executive, cum este planificarea și capacitatea de a lua decizii, memoria de lucru, limbajul, abilitățile vizuo-spațiale (în special percepția și interpretarea informațiilor vizuale), timpul de reacție și atenția. Însă, în stadiile timpurii ale BP, sunt cu predilecție afectate funcțiile executive.

Întrucât BP este o boală progresivă, afectarea cognitivă se agravează în timp. Chiar și pacienții nou diagnosticați cu BP au fost descoperiți ca având un declin cognitiv semnificativ, în primii ani de boală.

Identificarea pacienților cu risc de declin cognitiv, preservarea funcțiilor cognitive și întârzierea progresiei bolii sunt obiectivele majore în prezent, în managementul BP. Este important ca tratamentul de viitor al BP să se adreseze atât simptomelor motorii, cât și celor non-motorii, în scopul tratării complete a pacientului.

Cuvinte cheie: boala Parkinson, simptomatologia non-motorie, deficitul cognitiv, predictibilitatea demenței.

THE CONTRIBUTION OF NON-MOTOR AND COGNITIVE SEMIOLOGY TO THE PREDICTABILITY OF PARKINSON'S DISEASE

Abstract

Parkinson disease (PD) is a complex disease of the brain mechanisms involving both dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms. Dopaminergic neurotransmitters and the non-dopaminergic ones have important contributions in the context of non-motor and cognitive symptoms. PD's non-motor symptoms include autonomic dysfunction, sleep disturbances, sensory symptoms, and cognitive neuropsychiatric and cognitive disorders.

Cognitive impairment is present in many patients with PD. However, cognitive impairment may be present in patients newly diagnosed with PD. Despite the fact that there is scope for most patients complain of cognitive impairments, these are rarely treated. In PD, the executive functions are frequently affected, such as planning and decision making ability, working memory, language, visual-spatial skills (including perception and interpretation of visual information), reaction time and attention. In the early stages of PD, there is a partiality affection of the executive functions. Since PD is a progressive disease, cognitive impairment worsens over time. Even newly diagnosed patients with PD were found to have a significant cognitive decline during the first years of illness.

Identifying patients at risk for cognitive decline, the preservation of cognitive functions and delay of the disease progression are the current major objectives in PD management. It is important that the future of PD treatment to address both motor symptoms and the non-motor ones for complete treatment of the patient.

Keywords: Parkinson disease, cognitive impairment, non-motor symptomatology, predictability of dementia.

Boala Parkinson (BP) constă într-o afectare complexă a creierului, implicând atât mecanisme dopaminergice, cât și non-dopaminergice. Neurotransmițătorii dopaminergici, ca și cei non-dopaminergici au contribuții importante în contextul simptomatologiei non-motorii și cognitive [1].

Simptomele non-motorii ale BP includ tulburări din sfera autonomă, tulburări de somn, simptome senzitive, tulburări neuro-psiice și cognitive (Fig. 1). Aceste simptome pot precede debutul simptomatologiei motorii [2,3].

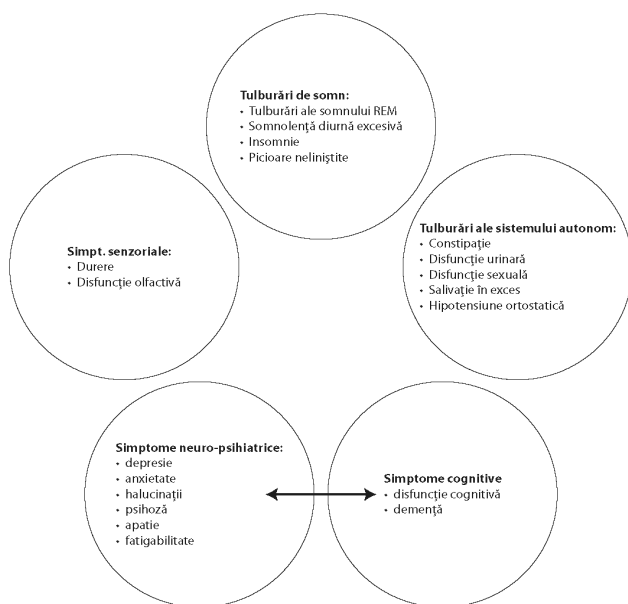


Fig. 1. Simptomatologie non-motorie în boala Parkinson.

Simptomatologia senzitivă și durerea este prezentă la 40-50% dintre pacienți. Simptomele sunt descrise ca senzații de amorțeală, furnicături, arsură, căldură, răceală, durere. Disfuncția olfactivă, ca și semn timpuriu în BP, afectează aproximativ 90% din pacienți. Disfuncția sistemului autonom este o trăsătură aproape universală a BP și include hipotensiunea ortostatică, disfuncția urinară, disfuncția erectilă și constipația. Tulburările de somn sunt printre cele mai frecvente simptome non-motorii în cadrul BP. Ele includ dificultăți de adormire, treziri frecvente, crampe nocturne, distonie dureroasă, cu dificultăți de întoarcere în pat, neliniște motorie sau chiar sindromul

”picioarelor neliniștite”, incontinență nocturnă, confuzie nocturnă, halucinoză și somnolență diurnă. În ceea ce privește disfuncțiile neuro-psiice, contrar a ceea ce J. Parkinson a spus în descrierea originală a bolii, asupra faptului că intelectul rămâne intact, BP este clar asociată cu o varietate de alterări ale dispoziției, ale inițiativei, ale tonusului afectiv și ale funcțiilor cognitive.

În al doilea rând, aceste simptome pot fi la fel de debilitante ca și cele motorii și chiar pot avea un impact foarte semnificativ atât asupra calității vieții pacientului, cât și a persoanelor implicate în îngrijirea pacientului.

Afectarea cognitivă este prezentă la foarte mulți pacienți cu BP. Un studiu longitudinal de cohortă, făcut recent, a arătat că 57% dintre pacienți au o evidentă afectare cognitivă la examinarea de reevaluare, la 3-5 ani [4]. Afectarea cognitivă poate fi însă prezentă și la pacienții nou diagnosticați cu BP [5].

Măsura recunoașterii simptomatologiei de afectare cognitivă rămâne scăzută în comunitatea medicală, lucru ce se întâmplă, în parte, datorită faptului că aceasta este adesea “acoperită” de alte manifestări, cum este cea depresivă. În plus, în stadiile timpurii ale bolii, afectarea cognitivă este ușoară și adesea subtilă, astfel putând fi inaparentă clinic.

În timp ce testarea neuropsihologică poate fi utilizată pentru evaluarea funcției cognitive, nu sunt totuși stabilite criterii diagnostice sau instrumente de evaluare standardizate pentru aprecierea afectării cognitive în cadrul BP. Informațiile pe care le-au adus datele din cercetare demonstrează că, în practică, opiniile pacienților, persoanelor care îngrijesc bolnavii și ale medicilor sunt adesea utilizate pentru a evalua afectarea cognitivă, într-o mai mare măsură decât testarea neuropsihologică.

În ciuda faptului că la majoritatea pacienților există acuze din sfera afectării cognitive, acestea sunt rareori tratate [6]. Lipsa criteriilor de diagnostic, a unor instrumente care să poată fi folosite pentru o evaluare standardizată și a tratamentului efectiv pentru deficitul cognitiv reprezintă probleme semnificative, legate de nevoile pacientului cu BP.

În ce constă afectarea cognitivă?

În BP sunt frecvent afectate funcțiile executive, cum este planificarea și capacitatea de a lua decizii, memoria de lucru, limbajul, abilitățile vizuo-spațiale (în special percepția și interpretarea informațiilor vizuale), timpul de reacție și atenția. Însă, în stadiile timpurii ale BP, sunt cu predilecție afectate funcțiile executive [5].

Articol intrat la redacție în data de: 05.04.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 22.06.2011

Acceptat în data de: 22.06.2011

Adresa pentru corespondență: cameliacapusan@yahoo.com

Impactul afectării cognitive asupra funcționalității zilnice a pacientului și asupra calității vieții sale este influențat de recunoașterea acestor modificări [2,7]. De exemplu, sarcinile de fiecare zi, cum ar fi cumpărăturile sau șofatul, devin dificile și frustrante pentru pacient, producând adeseori anxietate, tulburări de comportament și depresie [8]. Chiar și pacienții cu modificări cognitive minore pot avea dificultăți în activitatea de planificare și execuție a sarcinilor zilnice. Mai mult, declinul cognitiv poate conduce la pierderea independenței [9]. Unele studii arată că impactul negativ al deteriorării cognitive a pacientului cu BP se extinde asupra persoanelor care asigură îngrijirea pacientului.

Tipurile de afectare cognitivă în BP sunt foarte heterogene, pacienții prezentând deficite în mai mult decât un domeniu cognitiv. Diferitele “pattern-uri” cognitive descrise ar putea fi explicate prin diferențele între neuropatologia de fond.

“Termenul de funcții executive descrie un set de abilități cognitive, necesare comportamentului orientat spre scop, ce reglează alte abilități și comportamente. Aceste funcții includ inițierea și oprirea acțiunilor, monitorizarea și modificarea comportamentelor în cazul în care e necesar, planificarea acțiunilor viitoare atunci când subiectul se confruntă cu sarcini și situații noi, anticiparea rezultatelor și adaptarea permanentă la schimbări. Gândirea abstractă și formarea conceptelor sunt considerate componente ale funcțiilor executive.

Funcțiile executive sunt abilități la nivel înalt, ce influențează funcții psihice de bază ca atenția, memoria de lucru, fluenta verbală. De aceea, evaluarea lor directă e dificilă, iar testele care măsoară aspecte mai complexe ale acestor funcții psihice fundamentale pot fi utilizate pentru evaluarea funcțiilor executive. De asemenea, funcțiile executive influențează capacitatea de memorare – oferă subiectului strategii de rememorare a informațiilor, precum și abilitatea de a rezolva probleme fără a avea instrucțiuni preliminare” [10].

Afectarea cognitivă în BP este diferită de demența din BP. Demența apare, în general, mai târziu în evoluția BP și este mult mai severă, din punct de vedere al deficitelor extinse și al afectării funcționale. Debutul timpuriu al demenței apare, în general, în demența cu corpi Lewy. Legătura între deficitul cognitiv caracteristic BP și demența BP nu este deplin cunoscută, dar există studii care arată că anumite subtipuri de deteriorare cognitivă sunt asociate frecvent cu un risc mai mare pentru dezvoltarea demenței [11].

Cât de frecventă este prezența deficitului cognitiv la pacienții cu BP?

Prevalența afectării cognitive în contextul bolii Parkinson nu este cunoscută cu certitudine. Estimările sunt variabile, în principal datorită faptului că se utilizează diferite baterii de teste neuropsihologice și diferite forme

de definire a afectării cognitive și datorită includerii unor populații diferite de pacienți în studiile disponibile. Ca rezultat al acestei variabilități, prevalența afectării cognitive în BP, în prezent, este subevaluată. Studiile de cohortă pe pacienți cu boală Parkinson nou diagnosticată arată că afectarea cognitivă este frecventă, chiar și în stadiul inițial al bolii [5,12,13].

Care este cauza deficitelor cognitive în Boala Parkinson?

Simptomatologia motorie care caracterizează BP a fost asociată cu pierderea neuronilor dopaminergici din substantia nigra [14]. Patogeneza simptomatologiei non-motorii nu este decât parțial explicată. Căile neurologice semnalate ca fiind afectate în BP sunt arătate în figura 2. Rezultatele experimentale sugerează că reducerea transmiterii dopaminergice între ganglionii bazali și cortexul prefrontal [15] accentuează unele deficite cognitive asociate cu BP (cum ar fi: afectarea atenției și deficitele executive). Totuși, terapia substitutivă cu dopamină are efecte diferențiate pe deficitele cognitive [16] și nu compensează integral aceste deficite, sugerând că este implicat sistemul neurotransmițătorilor non-dopaminergici. Într-adevăr, întreruperea sistemului de transmitere non-dopaminergică, incluzând glutamatul și acetilcolina, a fost asociată cu deficitul cognitiv în BP [17,18]. Aceste descoperiri ridică întrebări cu privire la deficitele diferitelor sisteme de transmitători și a diferitelor zone ale creierului, care pot să se manifeste ca diferite subtipuri de afectare cognitivă. Aceasta ar putea explica heterogenitatea afectării cognitive printre pacienții cu BP. În plus, pierderea neuronală dopaminergică, prezența corpiilor Lewy, incluziile proteice care apar în trunchiul cerebral, în bulbul olfactiv și ganglionii bazali – pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea deficitelor cognitive în BP [19].

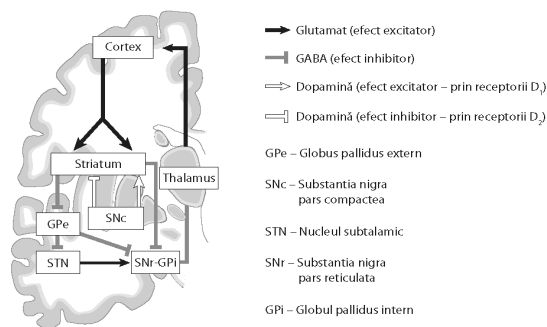


Fig. 2. Căile dopaminergice și non-dopaminergice afectate în BP.

Care este riscul pentru apariția deficitului cognitiv?

Spre deosebire de alte boli neurodegenerative, în cadrul BP nu este clară asocierea genetică pentru declinul cognitiv din BP. Totuși, câteva studii au demonstrat o

asociere între tulburările de atenție și disfuncții executive și variante genetice de catechol-O-methyltransferază (COMT) [11,13].

Studii de cohortă în BP au identificat un număr de potențiali factori de risc pentru dezvoltarea tulburărilor cognitive (Tabel 1). Acestea includ caracteristici demografice și de stil de viață [20,21], tulburări neuropsihiatrice [21-23] și tulburări de comportament [24].

Câteva studii au identificat o asociere între afectarea cognitivă și severitatea simptomatologiei motorii în BP, în particular aceasta se pare a fi mediată non-dopaminergic [25].

Riscul pentru apariția deficitului cognitiv include comorbiditățile, cum sunt tulburările neuropsihiatrice și simptomele motorii, care par a fi mediate prin neurotransmițători non-dopaminergici.

Tabel 1. Factorii de risc pentru apariția deficitului cognitiv în BP.

Din punct de vedere demografic	Din punct de vedere al stilului de viață
vârsta sexul	fumatul nivelul redus de educație
Din punct de vedere neuropsihiatric/comportamental	Simptome motorii
depresie apatie halucinații psihoze dependența patologică de jocuri de noroc	rigiditatea tulburările posturale și de mers

Evaluarea afectării cognitive

Multe din testele neuropsihologice disponibile pentru evaluarea funcțiilor cognitive în BP au fost utilizate inițial pentru demența Alzheimer sau pentru alte tipuri de demențe, cum a fost chiar și Mini Mental State Examination (MMSE) [26] și Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [27]. Unele dintre ele sunt mai puțin discriminative în ce privește abilitatea de a surprinde aspectele specifice ale deficitului cognitiv din BP.

Alte teste au fost dezvoltate specific pentru BP (revăzute de Kulisevsky și colab., 2009 [28]), cum ar fi Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) [29] și Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-Cog) [30]. Aceste teste diferă pentru domeniile cognitive evaluate și pentru sarcinile selectate, unele putând să nu surprindă toate aspectele afectării cognitive specifice BP.

În contrast, noua scală validată, Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) a fost specific destinată să evalueze profilul cognitiv unic al pacientului cu BP.

[31]. În comparație cu scalele folosite în mod obișnuit în BP, acestea are următoarele avantaje:

- este specifică BP;
- poate fi utilizată în cercetarea clinică, inclusiv în trialuri intervenționale;
- poate detecta afectarea cognitivă timpurie în BP;
- poate diagnostica demența în BP;
- poate fi utilizată ca un instrument de screening.

Ca să se potrivească profilului specific de afectare cognitivă din BP, PD-CRS evaluează capacitatea de a-și reaminti, atenția, memoria de lucru, abilitățile vizuo-spațiale, fluența verbală și funcțiile executive. Această scală este divizată în două subscale: scala corticală și scala subcorticală, numite astfel după structurile sistemului nervos central implicate în executarea testelor. Fiecare subscală este astfel caracterizată de un fenotip cognitiv specific (cortical sau subcortical). Subscala subcorticală include testele de reamintire verbală, atenție susținută, memorie de lucru și fluență verbală, iar scala subcorticală include capacitatea de a numi lucrurile și abilitățile vizuo-spațiale.

Declinul funcțiilor cognitive în timp

Întrucât BP este o boală progresivă, afectarea cognitivă se agravează în timp. Chiar și pacienții nou diagnosticați cu BP au fost descoperiți ca având un declin cognitiv semnificativ, în primii ani de boală [32,33].

După 20 de ani, la o examinare de follow-up a acelor pacienți nou-diagnosticați, a fost raportat faptul că 83% dintre ei au dezvoltat demență [34]. De aceea, în timp ce majoritatea pacienților pot dezvolta demență după o perioadă mai lungă, totuși nu este, în mod curent, posibil să fie identificați acei pacienți cu risc crescut de a dezvolta demență.

Există evidențe care sugerează că subtipurile certe de afectare cognitivă pot fi asociate cu un mai mare risc de demență. De exemplu, Janvin și colab. au raportat că pacienții cu afectare cognitivă ușoară, cu afectare de multiple domenii, au avut un risc semnificativ mai mare să dezvolte demență peste 4 ani, decât cei cu deficit tip memorie, cu afectarea unui singur domeniu [35].

În alt studiu, de tip cohortă, bazat pe urmărirea timp de 5 ani a pacienților cu BP, Williams-Gray și colab. au raportat că afectarea în testele cognitive care evaluează funcția corticală posterioară a fost asociată cu creșterea riscului de dezvoltare a demenței [11].

Identificarea pacienților cu risc de declin cognitiv, prezervarea funcțiilor cognitive și întârzierea progresiei bolii sunt obiectivele majore în prezent, în managementul BP.

Terapii pentru deficitul cognitiv

În mod consacrat, prezența simptomatologiei motorii în BP conduce la diagnosticul bolii și management terapeutic. Deși conștiența cu privire la simptomatologia

non-motorie a crescut în ultimii ani, această simptomatologie rămâne încă subtratată, neexistând nici măcar un singur agent terapeutic care să trateze atât simptomele motorii, cât și cele non-motorii sau vreun medicament adresat în principal simptomelor non-motorii. Tratamentul care îmbunătățește condiția motorie a pacientului, adeseori înrăutățește funcția cognitivă [36]. Reciproc, unele medicamente despre care s-a demonstrat că au oarecare beneficii în tratarea deficitului cognitiv, pot agrava simptomatologia motorie [37]. Există dovezi că levo-dopa poate îmbunătăți anumite aspecte ale deficitului cognitiv; totuși, rezultatele diferitelor studii nu sunt congruente și terapia dopaminergică nu este suficientă pentru compensarea tuturor deficitelor cognitive în BP [16]. Agenții cu componentă non-dopaminergică ar putea fi eficienți în tratamentul deficitului cognitiv.

Inhibitorii de colinesterază sunt, în general, opțiunea cea mai folosită pentru tratamentul deficitului cognitiv din BP. Deși rivastigmina este consacrată pentru tratamentul demenței din BP, formă ușoară până la moderată, există informații limitate cu privire la utilitatea inhibitorilor de colinesterază la pacienții non-demenți, cu BP. Într-un mic studiu, de tip deschis cu donepezil, au fost observate ceva îmbunătățiri la nivelul funcțiilor executive [38]. Este important ca tratamentul de viitor al BP să se adreseze atât simptomelor motorii, cât și celor non-motorii, în scopul tratării complete a pacientului. Acest lucru ar putea însemna găsirea unui medicament care să țintească atât căile de transmitere dopaminergice, cât și pe cele non-dopaminergice.

Concluzii

1. Afectarea cognitivă poate fi prezentă încă din stadiile timpurii ale bolii Parkinson. Chiar și pacienții nou diagnosticați cu BP au fost descoperiți ca având un declin cognitiv semnificativ.

2. La debut afectarea cognitivă este ușoară, putând fi inaparentă clinic și din această cauză, subevaluată. BP este o boală progresivă, evoluția presupunând și deteriorarea cognitivă progresivă.

3. Tipurile de afectare cognitivă în BP sunt foarte heterogene. În boala Parkinson sunt frecvent afectate mai întâi funcțiile executive, cum este planificarea și capacitatea de a lua decizii, apoi memoria de lucru, limbajul, abilitățile vizuo-spațiale (în special percepția și interpretarea informațiilor vizuale), timpul de reacție și atenția.

4. Legătura între deficitul cognitiv caracteristic BP și demență în BP nu este deplin cunoscută, dar există studii care arată că anumite subtipuri de deteriorare cognitivă sunt asociate frecvent cu un risc mai mare pentru dezvoltarea demenței.

5. Identificarea pacienților cu risc de declin cognitiv, preservarea funcțiilor cognitive și întârzierea progresiei bolii fac parte în prezent dintre obiectivele majore, în managementul BP.

Bibliografie

1. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010; 17: 364-376.
2. Barone P et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649.
3. Carter JH et al. Do motor and nonmotor symptoms in PD patients predict caregiver strain and depression? *Mov Disord* 2008; 23: 1211-1216.
4. Williams-Gray CH et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-1798.
5. Muslimovic D et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-1245.
6. Sullivan KL et al. Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 545-548.
7. Weintraub D et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784-788.
8. Aarsland D et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2175-2186.
9. Aarsland D et al. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 938-942.
10. Cosman D. Psihologie medicală. Iași: Polirom; 2010, 73.
11. Williams-Gray CH et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-2969.
12. Aarsland D et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009; 72: 1121-1126.
13. Foltynie T et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550-560.
14. Schapira AH. Science, medicine and the future: Parkinson's disease. *BMJ* 1999; 318: 311-314.
15. Carbon M, Marié RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 475-480.
16. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1-23.
17. De Leonibus E et al. Metabotropic Glutamate Receptors 5 Blockade Reverses Spatial Memory Deficits in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 729-738.
18. Meyer PM et al. Reduced alpha4beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 866-877.
19. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009; 8: 382-397.
20. Weisskopf MG et al. Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 660-665.
21. Kulisevsky J et al. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 1889-1896.
22. Santangelo G et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord* 2007; 22: 2418-2425.

23. Starkstein SE et al. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112 (Pt 5): 1141-1153.
24. Santangelo G et al. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 899-905.
25. Burn DJ et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 585-589.
26. Folstein MF et al. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
27. Nasreddine ZS et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.
28. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord* 2009; 24: 1103-1110.
29. Kalbe E et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 93-101.
30. Marinus J et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 1222-1228.
31. Pagonabarraga J et al. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 998-1005.
32. Kandiah N et al. Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 605-608.
33. Muslimovic D et al. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 426-437.
34. Hely MA et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844.
35. Janvin CC et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21: 1343-1349.
36. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease-an update. *J Neurol* 2004; 251: 795-804.
37. Emre M et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
38. Linazasoro G et al. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of executive dysfunction in Parkinson disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 176-178.