# Índice


**Resumo** **2**

**Abstract** **3**

**1. Introdução** **4**

1.1 Objectivos 5

1.2 Métodos 5

**2. Fisiopatologia da Disfunção Cognitiva e Demência** **6**

2.1 Défices de Neurotransmissores 6

2.2 Bases Neuropatológicas 8

**3. Alterações Cognitivas na Doença de Parkinson sem Demência** **11**

**4. Demência na Doença de Parkinson** **14**

4.1 Epidemiologia e Factores de Risco 14

4.2 Características Clínicas 15

4.2.1 Funções executivas 16

4.2.2 Funções visuo-espaciais 16

4.2.3 Linguagem 17

4.2.4 Atenção 17

4.2.5 Memória 18

4.2.6 Alterações comportamentais comuns na DDP 18

4.3 O que separa a DDP da DA e o que a aproxima da DCL 20

4.4 Diagnóstico 22

**5. Tratamento da Disfunção Cognitiva e Demência** **25**

**6. Conclusões** **27**

**7. Referências** **28**

# Resumo

Na Doença de Parkinson (DP), mesmo nos seus estádios iniciais, vários domínios cognitivos estão alterados, incluindo funções executivas, funções visuo-espaciais, memória e linguagem. O risco de um doente de Parkinson desenvolver demência é cerca de seis vezes superior ao da população em geral, e esse risco aumenta com a progressão da doença. Clinicamente, a demência na doença Parkinson (DDP) caracteriza-se por um declínio cognitivo lento e progressivo, dominado por um síndrome disexecutivo frequentemente acompanhado de alterações comportamentais, depressão, ansiedade e alucinações visuais. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DDP ainda não estão completamente esclarecidos. Pensa-se que o envolvimento das estruturas subcorticais e corticais por Corpos de Lewy, tranças neurofibrilares e placas senis típicas da Doença de Alzheimer (DA), bem como a degenerescência de diversos sistemas de neurotransmissores, incluindo o dopaminérgico e o colinérgico, estejam implicados no seu desenvolvimento. O tratamento das alterações cognitivas e da demência associada à DP continua a ser sintomático. Evidências recentes sugerem que os inibidores da acetilcolinesterase são fármacos de primeira linha, com relativa ausência de efeitos colaterais.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; alterações cognitivas; demência.

# Abstract

In Parkinson disease (PD) even in its early stages, different cognitive domains, including executive functions, visuospacial functions, memory and language are impaired. The risk of dementia being developed by a Parkinson patient is about six times greater than by the general population and it increases with the progression of the disease. Clinically, Parkinson's disease dementia (PDD) is characterized by a slowly progressive cognitive decline, with a predominant dysexecutive syndrome frequently accompanied by behavioural changes such as depression, anxiety and visual hallucinations. The underlying pathophysiological mechanisms of PDD are not entirely understood yet. It is thought that the involvement of the sub-cortical and cortical structures by Lewy-type pathology and associated Alzheimer-like histological changes as well as the dysfunction of different neurotransmitter systems, including dopaminergic and cholinergic activities, are implicated in its progression. The treatment of the cognitive changes and dementia connected with PD is still symptomatic. Recent evidence suggests that cholinesterase inhibitors are effective drugs with minimal side effects.

**Key words:** Parkinson's disease; cognitive impairment; dementia.

# 1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a doença neurodegenerativa mais comum depois da Doença de Alzheimer (DA). Estima-se que cerca de 1,5% da população mundial com idade superior a 65 anos seja atingida pela DP, e que a sua prevalência esteja a aumentar devido ao progressivo envelhecimento populacional (de Rijk *et al*., 1997; Van Den Eeden *et al.*, 2003).

Tradicionalmente a DP é considerada uma doença do movimento, caracterizada por sinais e sintomas motores bem conhecidos na prática clínica, incluindo tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural (Gelb *et al.*, 1999). Patologicamente, a característica principal da DP é a degenerescência neuronal dopaminérgica da Substância Negra e consequente défice de dopamina no Estriado, bem como a presença de Corpos de Lewy nos neurónios remanescentes (Braak *et al*., 1998).

As manifestações motoras são responsáveis por incapacidades significativas nos doentes. Contudo, outras manifestações como alterações cognitivas, demência, depressão e psicose, contribuem para um maior défice na sua qualidade de vida (Aarsland *et al.*, 1999).

As alterações cognitivas na DP foram ignoradas durante muito tempo. Na sua descrição inicial, James Parkinson (1817) afirmou: *"the senses and intellect remain uninjured"*. Talvez a curta sobrevida dos doentes antes da introdução da levodopa, associada à magnitude da sintomatologia motora, obscurecesse os sintomas cognitivos e comportamentais, mas o que é facto é que cada vez mais essas manifestações são reconhecidas em algum ponto da evolução da doença (Emre, 2004).

Défices cognitivos significativos já ocorrem eventualmente nas fases iniciais da DP que podem não ser clinicamente visíveis, mas apenas detectáveis por testes neuropsicológicos

específicos. Entre as alterações cognitivas, a demência constitui a manifestação mais grave e é cada vez mais reconhecida como uma entidade nosológica distinta (Emre *et al.*, 2007).

A demência na doença de Parkinson (DDP) está associada à deterioração da qualidade de vida dos pacientes e dos prestadores de cuidados, ao aumento da mortalidade (independentemente da severidade dos sintomas motores), e é um factor de risco para a institucionalização dos pacientes (Aarsland *et al.*, 1999; Aarsland *et al.*, 2000; Levy *et al.*, 2002a).

## 1.1 Objectivos

Este artigo propõe-se a revisão de literatura referente às alterações cognitivas e demência na DP, considerando a epidemiologia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico e tratamento desta entidade.

## 1.2 Métodos

Foram utilizadas as bases de dados PubMed e MEDLINE para a busca de artigos sobre o tema. Foi dada preferência a estudos publicados a partir do ano 2000; porém, estudos mais antigos, essencialmente artigos de revisão, foram incluídos pela sua relevância intemporal.

# 2. Fisiopatologia da Disfunção Cognitiva e Demência

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às alterações cognitivas encontradas na DP, com ou sem demência, permanecem um assunto enigmático e gerador de controvérsia. A degenerescência de outros sistemas de neurotransmissores para além do dopaminérgico, bem como diversas alterações neuropatológicas parecem estar envolvidas. Pensa-se que o progressivo envolvimento das estruturas subcorticais e corticais por Corpos de Lewy, associado a alterações neuropatológicas características da DA, traduza a existência de demência.

## 2.1 Défices de Neurotransmissores

A degenerescência neuronal dopaminérgica é a alteração patológica mais marcante da DP e o défice de dopamina resultante foi implicado na génese das alterações cognitivas. O perfil da disfunção cognitiva observado envolve domínios que são da responsabilidade do córtex frontal, como as funções executivas e a memória operacional. O comprometimento desta região cortical pode desempenhar um papel fundamental nas alterações cognitivas (Lewis *et al*., 2003; Pillon *et al*., 2003).

A disfunção do córtex frontal pode decorrer da perda dos neurónios dopaminérgicos na Substância Negra que se projectam no Estriado, comprometendo a actividade da alça estriato-frontal (Lewis *et al*., 2003). Também pode decorrer da degenerescência dos neurónios dopaminérgicos na Área Tegmental Ventral, que se projectam tanto no Estriado como directamente no córtex frontal (Pillon *et al*., 2003). Esta ideia é suportada por estudos que demonstraram um agravamento das funções executivas após a interrupção da terapia com

levodopa (Lange *et al.*, 1995) ou uma melhoria na memória operacional com o tratamento dopaminérgico (Lewis *et al*., 2005).

Ainda assim, os estudos não são unânimes. Nem sempre os agentes dopaminérgicos produzem melhorias cognitivas na DP, e a larga experiência clínica com a levodopa tem demonstrado que o seu papel na disfunção cognitiva é deveras limitado (Emre, 2003). Para complicar ainda mais esta matéria, o declínio cognitivo na DP parece relacionar-se com os sintomas não responsivos à levodopa - alterações na marcha, disartria, instabilidade postural - e não com os que melhoram com esta terapia - rigidez, bradicinesia (Aarsland *et al.*, 2004a).

A levodopa provavelmente beneficia ou prejudica o desempenho cognitivo, dependendo da integridade das conexões nigroestriatais e mesocorticais e principalmente do padrão de perda neuronal no estriado (Bosboom *et al*., 2004). Contudo, a deficiência dopaminérgica não explica por si só o declínio cognitivo e a ocorrência de demência na DP, fazendo supor que outros neurotransmissores estejam envolvidos.

De facto, outros sistemas de neurotransmissores como o noradrenérgico e o serotoninérgico foram implicados na génese da deterioração cognitiva, mas evidências sugerem que a redução da actividade colinérgica cortical, secundária à degeneração do Núcleo Basal de Meynert, é o principal mecanismo implicado no desenvolvimento da DDP (Bosboom *et al*., 2004). Este núcleo, localizado no prosencéfalo basal e constituído por cerca de 90% de neurónios colinérgicos, fornece importantes conexões colinérgicas para a amígdala e neocortex. Nele observa-se uma clara e mais grave depleção de neurónios colinérgicos em pacientes com DDP que em pacientes com DA ou DP sem demência (Perry *et al.*, 1985).

Foi reportada uma extensa redução da actividade da acetilcolinatransferase - um marcador da actividade colinérgica cortical - no hipocampo, córtex frontal e córtex temporal de doentes com DP. O grau dessa redução no lobo frontal relacionava-se com a severidade da

deterioração cognitiva. Além disso, a menor actividade da acetilcolinatransferase no córtex frontal e temporal também se associou a uma maior densidade de Corpos de Lewy nessas regiões (Mattila *et al.*, 2001).

Estudos com Tomografia de Emissão de Positrões (PET) também contribuíram para demonstrar o défice colinérgico. Bohnen *et al.* (2003) mediram a actividade da acetilcolinatransferase através da PET em pacientes com DP, DDP e DA, tendo concluído que a actividade da enzima estava reduzida em maior grau nos pacientes com DDP quando comparados com pacientes com DP sem demência, e pacientes com DA.

O papel da actividade colinérgica nos processos cognitivos humanos é amplamente reconhecido, logo parece evidente que lesões nas vias colinérgicas ascendentes e consequente redução da actividade colinérgica cortical, tenham um papel significativo na disfunção cognitiva e demência associadas à DP.

## 2.2 Bases Neuropatológicas

O substracto patológico subjacente à DDP ainda é um tema controverso. Enquanto que alguns autores dão importância aos elementos neuropatológicos da DA no seu desenvolvimento, outros colocam o ênfase no envolvimento das estruturas límbicas e corticais pelos Corpos de Lewy. Como é comum os dois substractos serem encontrados simultaneamente, ambos poderão desempenhar um papel importante no desenvolvimento da demência (Caballol *et al.*, 2007).

Os Corpos de Lewy são inclusões intraneuronais compostas maioritariamente por agregados proteicos de alfa-sinucleína, uma proteína de sinapse normalmente solúvel no interior dos neurónios. Resultam de uma perturbação no mecanismo de dobragem desta, com acumulação de agregados no citoplasma celular (Spillantini *et al.*, 1997). Quando encontrados

nos neurónios remanescentes da *pars compacta* da Substância Negra, constituem o achado patognómico da DP (Braak *et al.*, 1998). Contudo, a patologia nigral isolada não é suficiente para explicar o desenvolvimento de demência.

O estudo de Braak *et al.* (2003) sugere uma progressão ascendente dos Corpos de Lewy que se desenvolvem em alguns tipos de células nervosas susceptíveis. Segundo os autores, as lesões ocorrem inicialmente em certas áreas do tronco encefálico e no Núcleo Olfatório Anterior. Na sequência da evolução da doença, neurónios da Substância Negra são afectados, e posteriormente áreas corticais passam a ser acometidas. Desta forma, os autores admitem que a doença ascende ao longo do tempo, do tronco encefálico às regiões corticais. O envolvimento cortical começa antero-medialmente no mesocórtex temporal e deste passa para o neocórtex, atingindo os córtex associativos e as áreas pré-frontais, que são áreas envolvidas nos processos cognitivos. Este padrão de atingimento ascendente justificaria em parte a instalação mais tardia da demência na DP. Neste estudo, os autores propõem assim um estadiamento patológico da DP, em que nos primeiros três estadios os Corpos de Lewy estão confinados ao tronco encefálico, enquanto que nos estadios quatro a seis as inclusões intraneuronais já alastraram para o mesocórtex e neocórtex.

Num estudo posterior Braak *et al.* (2006) tentaram estabelecer uma relação entre os estadios neuropatológicos e o perfil cognitivo encontrado na DP. Observou-se que a média dos resultados obtidos com o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) diminuiu do estadio 3 três para o seis, indicando que o risco de desenvolver demência aumenta com a progressão da doença e extensão dos Corpos de Lewy para o córtex cerebral. Corroborando esta perspectiva, Mattila *et al.* (2000) também demonstraram que a presença de Corpos de Lewy corticais se relacionava significativamente com a severidade da disfunção cognitiva na DP mesmo quando alterações histopatológicas da DA não estavam presentes.

Contrariando a convicção de que os Corpos de Lewy são determinantes no desenvolvimento da DDP, Colosimo *et al.* (2003) relataram a presença de Corpos de Lewy corticais sem demência ou apenas com alterações cognitivas ligeiras. No estudo de Braak *et al.* (2006) já mencionado, também se verificou que indivíduos cognitivamente intactos podiam apresentar Corpos de Lewy corticais; além disso, alguns indivíduos desenvolviam demência com poucos Corpos de Lewy no córtex cerebral.

Outros investigadores defendem que as placas senis e tranças neurofibrilares característicos da DA constituem lesões causativas da DDP. Paulus & Jellinger (1991) observaram que a única diferença entre a DP com ou sem demência residia na intensidade da patologia típica da DA encontrada, sendo esta maior nos casos de demência. Contudo, a maioria dos trabalhos que defende o papel da patologia típica da DA foi publicada antes do aparecimento da imunocoloração específica para a alfa-sinucleína, logo a presença de Corpos de Lewy corticais poderá ter sido subestimada em estudos que os avaliavam com base na técnica de coloração com hematoxilina-eosina (Spillantini *et al*., 1997). No entanto, num trabalho mais recente, (Jellinger *et al.*, 2002), em que se excluíram à partida doentes com muitos Corpos de Lewy corticais, relatou-se uma maior incidência de alterações típicas da DA em pacientes com DDP.

A frequente coexistência dos dois marcadores patológicos em doentes com DDP tem sugerido que uma interacção entre a alfa-sinucleína e os elementos neuropatológicos da DA pode existir, contribuindo para um maior agravamento do estado demencial. Em estudos experimentais demonstrou-se que ratos transgénicos, expressando tanto a proteína beta-amilóide como a alfa-sinucleína, desenvolviam problemas de memória e de aprendizagem mais graves. Foi ainda relatado que os péptidos beta-amilóides promovem a agregação de alfa-sinucleína em culturas celulares e em sistemas não celulares (Masliah *et al.*, 2001).

# 3. Alterações Cognitivas na Doença de Parkinson sem Demência

Um vasto número de alterações cognitivas podem ser encontradas em doentes com DP em estadios iniciais da doença, em doentes sem demência e com manifestações motoras discretas. Esta foi uma das conclusões tiradas por Foltynie *et al.* (2004), ao verificarem que num coorte populacional representativo de doentes recém diagnosticados com DP, 36% já apresentavam algum grau de disfunção cognitiva.

Janvin *et al.* (2003) também avaliaram a prevalência das alterações cognitivas em doentes com DP sem demência. Aplicaram uma bateria de testes neuropsicológicos, incluindo o MMSE e a *Dementia Rating Scale* (DRS), a uma amostra populacional de 103 doentes diagnosticados com DP. Entre os indivíduos não dementes, 55% apresentavam algum grau de disfunção cognitiva.

Os domínios cognitivos mais frequentemente afectados na DP sem demência incluem funções executivas, funções visuo-espaciais, memória, atenção e a linguagem (Pillon *et al*., 2001).

As alterações da função executiva - um termo que descreve os processos mentais envolvidos na elaboração e controlo das respostas comportamentais e cognitivas perante situações desafiantes - constituem as alterações mais frequentemente observadas na DP sem demência. Os doentes apresentam dificuldades em formular conceitos, resolver problemas, desenvolver estratégias e mudar de padrões de comportamento perante novas situações (Pillon *et al*., 2001).

Alguns estudos demonstram alterações da linguagem na DP, como défices na fluência semântica, na nomeação verbal e na alternância verbal (Peran *et al.*, 2003). Os doentes com DP sem demência têm dificuldades na compreensão de frases gramaticalmente complexas.

Grossman *et al.* (2003), num estudo com Ressonância Magnética funcional (RMf), demonstraram que os pacientes com DP sem demência, têm menor actividade nas regiões do estriado, da área pré-frontal anteromedial e do lobo temporal direito, ao responderem a questões escritas.

Também foram relatadas alterações significativas na memória em doentes com DP, nomeadamente em testes de recuperação que avaliavam a recuperação imediata e a recuperação de listas de palavras (Caballol *et al*., 2007).

Défices nas funções visuo-espaciais em tarefas de percepção da linha de orientação e construção visuo-motora, também foram descritas em doentes com DP não dementes (Caballol *et al*., 2007).

Estas alterações cognitivas, apesar de poderem ser objectivadas através de testes neuropsicológicos apropriados, não são suficientemente graves para impedir as actividades da vida diária ou o normal funcionamento social, não se podendo assim classificar os doentes como tendo demência. Tal como na DA, parece haver na DP um estádio intermediário de disfunção cognitiva ligeira (*"mild cognitive impairment"* - MCI), que precede o aparecimento da demência (Braak *et al.*, 2006).

Alguns autores tentaram estabelecer quais os factores preditivos de um declínio cognitivo mais acelerado para o estado de demência. Levy *et al.* (2002b) associaram as alterações da memória verbal e das funções executivas, a este declínio. Williams-Gray *et al.* (2007) demonstraram que a idade, um fenótipo motor acinético-rígido e uma fraca performance em dois testes neuropsicológicos simples, nomeadamente de fluência semântica e de cópia de um pentágono, são preditores sensíveis do declínio cognitivo global para um estádio de demência.

Aarsland *et al.* (2004a) também avaliaram prospectivamente a taxa de declínio cognitivo num grupo de doentes com DP ao longo de quatro anos. Através da aplicação do MMSE verificaram um declínio anual médio de 1 ponto para os doentes sem demência e de 2,3 pontos nos doentes com demência. Os factores responsáveis por um declínio cognitivo mais rápido foram a idade avançada no início do estudo, alucinações e perturbações motoras mais severas não responsivas à terapêutica dopaminérgica, nomeadamente da marcha, da postura corporal e da linguagem.

Torna-se evidente que são necessários mais estudos para avaliar a evolução das alterações cognitivas encontradas precocemente na DP e determinar se elas constituem uma disfunção circunscrita ou, se por outro lado, representam um estadio percursor da demência (Levin & Katzen, 2005).

# 4. Demência na Doença de Parkinson

## 4.1 Epidemiologia e Factores de Risco

A prevalência de demência na DP não é clara. As estimativas são díspares, variando entre 20 e 40% segundo diversos autores (Cummings, 1988; Aarsland *et al.*, 2001a). As razões desta variabilidade prendem-se com a definição de demência e com os métodos utilizados na sua avaliação, tradicionalmente mais virados para as demências corticais como a DA. A estrutura das amostras populacionais estudadas também contribui para esta disparidade.

Uma importante revisão de estudos de prevalência sobre a demência na DP (Aarsland *et al.*, 2005), sugere que 24 a 31% dos doentes com DP têm demência; 3 a 4% dos casos de demência na população em geral dever-se-ão à DDP e a prevalência da DDP na população em geral com 65 anos ou mais, será de 0,2 a 0,5%.

Os estudos de incidência poderão fornecer uma estimativa mais precisa do risco de um doente com DP desenvolver demência, dada a sua natureza prospectiva e independência do viés da sobrevida. Com este objectivo, Aarsland *et al.* (2003) levaram a cabo um estudo longitudinal prospectivo de base populacional a fim de analisar a prevalência de demência no início, e aos quatro e oito anos de seguimento. Concluíram que a prevalência de demência era de 26% ao início, 52% aos quatro anos e 78% aos oito anos. Estes dados mostram uma relação directa entre o desenvolvimento de demência e a duração da DP, indicando que a patologia da DP constitui por si só um factor de risco no desenvolvimento de DDP.

De facto, o risco de um doente com DP desenvolver demência é quase seis vezes superior ao da população em geral com a mesma idade (Aarsland *et al.*, 2001a). Outros factores de risco associados ao desenvolvimento de demência, relatados de forma consistente

por vários estudos (Aarsland *et al.*, 2001a; Aarsland *et al.*, 2003; Emre, 2004; Hobson & Meara, 2004; Burn *et al.*, 2006), incluem:

i) Início da DP em idade avançada;

ii) Formas acinético-rígidas da doença;

iii) Gravidade de base do comprometimento motor;

iv) Rápida progressão da doença;

v) Baixa resposta à levodopa, com efeitos colaterais acentuados;

vi) Instabilidade postural (um sintoma que responde pouco à levodopa);

vii) Presença precoce de alucinações;

viii) Capacidades cognitivas já comprometidas na avaliação inicial;

## 4.2 Características Clínicas

Ainda não foi estabelecido um fenótipo clínico distintivo da DDP. Há contudo um protótipo de demência associada à DP que presumivelmente tem origem nos mesmos tipos de alterações fisiopatológicas que provocam os sintomas motores (Emre, 2004).

A demência associada à DP instala-se nas fases mais avançadas da evolução da doença e na ocasião do diagnóstico é geralmente de grau ligeiro a moderado (Emre, 2003). Clinicamente é caracterizada por um declínio cognitivo lento e progressivo, que envolve inicialmente as funções executivas e visuo-espaciais. Posteriormente a memória é afectada (com relativa preservação da memória de reconhecimento), bem como a linguagem (Pillon *et al.*, 2001). Alterações do humor e comportamento também são frequentes em doentes com DDP, por exemplo depressão, apatia, ansiedade, alucinações visuais e sonolência diurna excessiva (Aarsland *et al.*, 2001b).

Segue-se uma breve descrição das principais alterações cognitivas e comportamentais encontradas na DDP.

### *4.2.1 Funções executivas*

Designam-se por funções executivas os processos mentais envolvidos na elaboração e controlo das respostas comportamentais e cognitivas perante novas situações desafiantes. As funções executivas estão estreitamente relacionadas com o funcionamento do córtex pré-frontal e com os circuitos fronto-subcorticais tipicamente afectados na DP. São as alterações cognitivas mais características e mais precocemente afectadas na DDP (Pillon *et al.*, 2001).

A disfunção executiva traduz-se em rigidez e inflexibilidade mental. Os doentes apresentam dificuldades no planeamento, organização e desenvolvimento de estratégias para atingir objectivos. Apresentam também dificuldades na capacidade de mudar de padrão de comportamento perante novas situações, bem como na formulação de conceitos e na resolução de problemas (Pillon *et al.*, 2001).

Atendendo a que o desempenho noutras áreas depende muito desta função, observam-se défices subtis noutros domínios cognitivos, por exemplo na memória de trabalho e nas funções visuo-espaciais (Levin & Katzen, 2005).

### *4.2.2 Funções visuo-espaciais*

As funções visuo-espaciais encontram-se frequentemente comprometidas na DP, mesmo em doentes não dementes. Este comprometimento é geralmente mais acentuado na DDP que na DA com o mesmo grau de demência (Huber *et al.*, 1989).

Tanto as funções visuo-perceptivas como as funções visuo-motoras são afectadas. Os doentes têm dificuldade em tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção e

capacidades construtivas (Emre *et al.*, 2007). Contudo, as funções visuo-sensoriais e de reconhecimento visual são relativamente poupadas (Emre, 2003).

Alguns estudos demonstraram que as disfunções visuo-espaciais se correlacionam melhor com a severidade dos sintomas motores, independentemente do grau do declínio cognitivo (Boller, 1984).

### *4.2.3 Linguagem*

As alterações da linguagem são comuns na DDP, porém nunca tão graves como na DA. Parecem reflectir mais um aspecto da disfunção executiva que uma verdadeira lesão das funções centrais da linguagem. De facto, nem as afasias nem as apraxias são características da DDP (Emre, 2004).

As principais alterações prendem-se com a fluência do discurso. Mesmo na ausência de demência o discurso tende a ser pouco fluente, composto por frases curtas e gramaticalmente simples (Pillon *et al*., 2001). Os doentes têm dificuldade em encontrar e nomear palavras e na compreensão de ordens escritas e verbais complexas (Emre *et al.*, 2007)

### *4.2.4 Atenção*

Alterações na atenção, medidas através de parâmetros como o tempo de reacção e de vigilância, também são relatadas na DDP, e tal como na Demência de Corpos de Lewy (DCL), têm um carácter flutuante, embora mais marcado nesta última (Ballard *et al.*, 2002).

### *4.2.5 Memória*

A memória está preservada nas fases iniciais da DP, contudo é frequente a sua deterioração ao longo da evolução da doença, mas nunca de forma tão devastadora nem com o mesmo padrão que ocorre na DA (Emre, 2003).

Os tipos de memória mais afectados são a imediata, a de longo prazo e a declarativa ou explícita. Os defeitos na memória declarativa (semântica e episódica) melhoram quando se fornecem pistas aos doentes, e tanto a memória de reconhecimento como a capacidade de aprender nova informação estão relativamente preservadas. (Pillon *et al.*, 2001).

Este padrão amnésico sugere que na DDP existe mais um défice na recuperação ou acesso à informação que um problema na sua codificação ou armazenamento. Isto dever-se-á mais à disfunção executiva causada pelas lesões nos sistemas estriatofrontais que propriamente a lesões no hipocampo e córtex temporal encontradas na DA (Pillon *et al.*, 2001). Contudo, um padrão amnésico límbico-cortical também já foi relatado em doentes não dementes com DP (Weintraub *et al.*, 2004)

### *4.2.6 Alterações comportamentais comuns na DDP*

A deterioração cognitiva na DDP é frequentemente acompanhada de alterações de comportamento e humor, incluindo depressão, apatia, ansiedade, alucinações visuais, delírios e distúrbios do sono. Num estudo conduzido por Aarsland *et al.* (2001b), usando o Inventário Neuropsiquiátrico (INP), 85% dos pacientes com o diagnóstico de DDP apresentavam pelo menos um sintoma psiquiátrico.

O padrão de alterações psiquiátricas na DDP também é diferente do encontrado na DA. Na DDP são mais frequentes as alucinações; já na DA predominam a apatia, a agitação, a irratibilidade e a desinibição (Aarsland *et al.*, 2001b).

As alucinações, sobretudo visuais, são o sintoma psicótico mais frequente. Surgem em cerca de 70% dos doentes com DDP, contra apenas 25% na DA (Fénelon *et al*., 2000). São frequentemente complexas, formadas por pessoas, animais ou objectos e não existe sensação de pânico. Parecem relacionar-se com o grau de declínio cognitivo, mas também podem surgir como efeito adverso do tratamento dopaminérgico (Fénelon *et al*., 2000).

A depressão e apatia também são sintomas muito frequentes na DP. 20 a 50% dos doentes com DP têm depressão, e a sua prevalência aumenta na DDP (Scharg, 2004). O papel da depressão como factor de risco no desenvolvimento da DDP é controverso. Contudo alguns autores (Hobson & Meara, 2004) consideram que a depressão por si só não é um factor de risco no desenvolvimento de demência.

A sonolência diurna excessiva é comum na DP. Está frequentemente associada ao tratamento com agentes dopaminérgicos como a levodopa e agonistas. No entanto, ocorre independentemente do tratamento na DP avançada e na DDP, sugerindo que alterações nos padrões de sono-vigília se estabelecem com a progressão da doença (Gjestard *et al*., 2002).

## 4.3 O que separa a DDP da DA e o que a aproxima da DCL

No geral, a apresentação clínica da DDP difere da encontrada na DA. A DDP enquadra-se melhor num padrão de demência subcortical, enquanto que a DA representa o protótipo das demências de padrão cortical. Exemplo disso é a raridade dos sinais de comprometimento cortical grave (amnésia límbica, afasia, agnosia) na DDP (Emre, 2003; Emre, 2004).

O comprometimento da memória é comum na DDP, mas menos grave e qualitativamente diferente do que ocorre na DA. Na DDP os doentes têm um melhor desempenho em tarefas de reconhecimento em comparação com tarefas de evocação livre e geralmente a memória beneficia com a ajuda de pistas. Isto sugere que a capacidade de armazenamento está preservada e que são as estratégias frontais para aceder à informação que se encontram lesadas (Pillon *et al.*, 2001; ).

Um pequeno número de pacientes em estádios mais avançados da DDP pode apresentar um agravamento da memória semelhante ao encontrado na DA. Talvez nestes casos coexistam alterações patológicas características da DA e da DDP, o que ilustra a dificuldade actual em definir esta como uma entidade nosológica distinta (Emre, 2004).

Noutro extremo encontramos a Demência com Corpos de Lewy (DCL). Para muitos autores a DDP e a DCL serão espectros diferentes de um mesmo processo patológico subjacente (sinucleinopatias) relacionado com com a desregulação da proteína alfa-sinucleína (Burn, 2006; McKeith, 2007)

A confusão diagnóstica pode surgir pelo facto de a DDP e a DCL compartilharem muitas características clínicas e neuropatológicas entre si - perfil cognitivo, desempenho atencional, sintomas neuropsiquiátricos, distúrbios do sono, disfunção autonómica, tipo e gravidade do parkinsionismo, e o mesmo marcador histopatológico (Corpos de Lewy). Por outro lado, a idade de início, o curso temporal, a resposta à terapia com levodopa e a

distribuição dos Corpos de Lewy (com maior extensão às regiões neocorticais e paralímbicas na DCL, e mais limitados às regiões subcorticais na DDP), constituem pontos de diferença entre as duas entidades (McKeith, 2004).

O consenso actual vai no sentido de que para o diagnóstico de DDP ser estabelecido, é necessário que a demência se instale pelo menos um ano depois do início dos sintomas motores do parkinsonismo. Quando a demência precede ou surge durante o primeiro ano de sintomas motores, o diagnóstico que se impõe é o de DCL. (McKeith, 2004; McKeith, 2007). Esta *"regra de um ano"* parece um pouco arbitrária, carente de bases clínicas e patológicas racionais, reforçando ainda mais a ideia de que ambas entidades poderão ser espectros diferentes da mesma afecção.

## 4.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DDP oferece dificuldades visto que a maioria dos critérios clínicos habitualmente usados no diagnóstico das demências, não são os mais apropriados para diagnosticar a DDP.

Os critérios do DSM-IV (*Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais*), requerem que as alterações cognitivas interfiram significativamente na autonomia do doente, e por não terem em consideração as manifestações motoras da DP, que também interferem nas actividades da vida diária, sobrestimam o compromisso cognitivo dos doentes. Outro teste, o MMSE, usado frequentemente para avaliar as capacidades cognitivas à cabeceira do doente, é relativamente insensível à disfunção executiva que predomina na DDP. Pontuações abaixo de 23 são consideradas anormais, mas o significado deste valor discriminatório na DDP permanece incerto (Caballol *et al.*, 2007).

Torna-se assim crucial colher uma história clínica rigorosa que inclua o início, progressão, perfil e cronologia dos sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos. As baterias de testes neuropsiquiátricos usadas devem ter em consideração os sintomas motores e ser específicas para a disfunção executiva - DRS e CAMCOG (*Cambridge Cognitive Examination*) (Caballol *et al.*, 2007).

No sentido de colmatar estas limitações a *Movement Disorder Society* criou uma *Task Force* composta por 23 especialistas que, baseando-se numa revisão sistemática da literatura publicada, estabeleceu as características clínicas da DDP (Tabela 1), e definiu critérios diagnósticos para a DDP provável e possível (Tabela 2) de forma a poderem ser utilizados de forma padronizada internacionalmente (Emre *et al.*, 2007).

**Tabela 1 - Características Clínicas da DDP (*)**

**I. Características Nucleares**

1. Diagnóstico de DP de acordo com os critérios do Queen Square Brain Bank
2. Uma síndrome demencial com início insidioso e progressão gradual, desenvolvendo-se dentro do contexto de uma DP estabelecida e diagnosticada pelos dados da história, exame clínico e mental, definidos como:
    - Comprometimento de mais de um domínio cognitivo
    - Consistindo num declínio a partir do nível pré-mórbido
    - Défices graves o suficiente para comprometer a vida diária (social, ocupacional, ou nos cuidados pessoais), independentemente do prejuízo atribuído aos sintomas motores e autonómicos

**II. Características Clínicas Associadas**

1. Características Cognitivas:
    - *Atenção:* comprometimento da atenção focal e espontânea, desempenho pobre em tarefas atencionais; o desempenho pode flutuar durante o dia e entre um dia e outro
    - *Funções executivas*: prejuízo em tarefas que requerem iniciativa, planeamento, formação de conceitos, encontro de regras, mudança de contexto ou manutenção de contexto; velocidade mental prejudicada (bradifrenia)
    - *Funções visuo-espaciais:* comprometimento em tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção e habilidades construtivas
    - *Memória:* prejuízo na evocação livre de eventos recentes ou em tarefas que exigem a aprendizagem de nova informação. A memória habitualmente beneficia de pistas. O reconhecimento é habitualmente melhor que a evocação livre
    - *Linguagem:* funções centrais amplamente preservadas. Dificuldades em encontrar palavras e compreensão de sentenças complexas pode estar prejudicada.

2. Características Comportamentais:
    - *Apatia:* espontaneidade reduzida; perda de motivação interesse e comportamento carente de esforço
    - *Mudanças na personalidade e no humor*, incluindo características depressivas e ansiedade
    - *Alucinações:* principalmente visuais, frequentemente complexas, visões formadas de pessoas, animais ou objectos
    - *Delírios:* frequentemente paranóides como infidelidade, ou delírios de companhias fantasmas (hóspedes indesejáveis em casa)
    - *Sonolência diurna excessiva*

**III. Características que não excluem a DDP, mas tornam o diagnóstico improvável**

- Coexistência de qualquer outra anormalidade que pode causar por si mesma alterações cognitivas, mas não considerada a causa de demência (presença de doença vascular importante nos exames de neuroimagem, por exemplo)
- O intervalo de tempo entre o desenvolvimento de sintomas motores e cognitiva não é conhecido

**IV. Características que sugerem outras condições ou doenças como causas do prejuízo mental, que quando presentes, tornam impossível o diagnóstico confiável de DDP**

- Surgimento isolado de sintomas cognitivos e comportamentais no contexto de outras condições, tais como:
    - Confusão mental aguda devido a:
        - Doenças ou alterações sistémicas
        - Intoxicação por drogas
    - Depressão Major de acordo com o DSM-IV
- Características compatíveis com os critérios para "demência vascular provável" de acordo com o NINDS-AIREN.

(*) Traduzido de: Emre *et al.* (2007), Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 22(12): 1689-707.

**Tabela 2 -Critérios para o diagnóstico de DDP provável e possível (*)**

**DDP provável:**

1. Características centrais: as duas devem estar presentes
2. Características clínicas associadas:
    - Perfil típico de défices cognitivos, incluindo prejuízo em pelo menos 2 dos 4 domínios cognitivos centrais (atenção comprometida, podendo variar; prejuízo nas funções executivas; prejuízo nas funções executivas; prejuízo nas funções visuo-espaciais e prejuízo na memória de evocação livre que geralmente beneficia com pistas)
    - A presença de pelo menos um sintoma comportamental (apatia, humor depressivo ou ansioso, alucinações, delírios, sonolência diurna excessiva), suporta o diagnóstico de provável DDP; entretanto a ausência de sintomas comportamentais não exclui o diagnóstico
3. Uma ou mais características do grupo III deve estar presente
4. Nenhuma das características do grupo IV deve estar presente

**DDP possível:**

1. Características centrais: as duas deverão estar presentes
2. Características clínicas associadas:
    - Perfil atípico de défices cognitivos em um ou mais domínios, como por exemplo: afasia proeminente ou do tipo receptivo (fluente), ou amnésia pura para armazenamento de material (a memória não é beneficiada por pistas ou em tarefas de reconhecimento), com atenção preservada
    - Sintomas comportamentais podem não estar presentes
3. Uma ou mais características do grupo II está presente
4. Nenhuma das características do grupo IV deve estar presente

(*) Traduzido de: Emre *et al.* (2007), Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 22(12): 1689-707.

# 5. Tratamento da Disfunção Cognitiva e Demência

Apesar dos avanços no campo das doenças neurodegenerativas, ainda não existe uma arma terapêutica capaz de travar o processo de morte neuronal e assim impedir o curso natural da doença. A intervenção terapêutica na DP continua a ser sintomática, baseada na reposição dos neurotransmissores em falta nos neurónios remanescentes. Mas se o tratamento dos sintomas motores continua longe da optimização, o tratamento simultâneo das alterações cognitivas e da demência apresenta dificuldades ainda maiores.

Os agentes dopaminérgicos como a levodopa, apesar de benéficos na sintomatologia motora, pouca ou nenhuma melhoria trazem para os domínios cognitivos. Em estadios mais avançados de demência podem mesmo agravar o quadro cognitivo ao promoverem sintomas psicóticos como alucinações e delírios. Por outro lado, os neurolépticos típicos usados no tratamento das alterações comportamentais tendem a agravar, muitas vezes de forma irreversível, os sintomas extrapiramidais (Fahn & Ford, 2006).

A implicação clínica decorrente é o manuseamento precário dos vários fármacos usados na DDP. A atitude correcta é o compromisso entre a dose de levodopa suficiente para controlar os sintomas motores com o mínimo de efeitos secundários psiquiátricos. Se for necessário controlá-los recorre-se a um neuroléptico atípico (Fahn & Ford, 2006).

Partindo da evidência que a deficiência colinérgica tem um peso importante na DDP, sugeriu-se que fármacos anticolinesterásicos poderiam ser benéficos no seu tratamento. Segundo Emre, (2004), estes fármacos parecem melhorar algumas funções cognitivas - fluência verbal, memória, atenção, velocidade psicomotora - e até alguns aspectos psicóticos como as alucinações.

Num estudo randomizado duplamente cego conduzido por Aarsland *et al.* (2002) com o inibidor da acetilcolinesterase donepezil, ao longo de 20 semanas, verificou-se um aumento médio de 2,1 pontos no MMSE. Verificou-se ainda uma melhoria substancial na pontuação do CIBIC (*Clinician's Interview Based Impression of Change*). Não houve agravamento da sintomatologia motora, e o donepezil foi bem tolerado.

Outro estudo mais recente levado a cabo por Emre *et al.* (2004) também apresentou provas significativas de que os inibidores da acetilcolinesterase podem ser úteis no tratamento da DDP. Neste estudo, com um grupo de controlo recebendo um placebo, verificou-se que 410 de 541 pacientes com DDP, tomando 3 a 12 mg de rivastigmina por dia, durante 24 semanas, apresentaram uma melhoria moderada (semelhante à verificada em testes com rivastigmina em doentes com DA); contudo, esta foi acompanhada de níveis mais elevados de náuseas, vómitos e tremores.

Os inibidores da acetilcolinesterase são tidos hoje como fármacos de primeira linha no tratamento sintomático das alterações cognitivas da DP, e contrariamente ao que seria de esperar, não apresentam efeitos adversos significativos. Todavia, há uma necessidade de estudos mais alargados para confirmar estes resultados promissores (Aarsland *et al.*, 2004b)

# 6. Conclusões

Além das manifestações motoras características, a DP é frequentemente acompanhada de alterações cognitivas, mesmo nos estádios iniciais da doença. Estas alterações são muitas vezes clinicamente imperceptíveis, mas com o avançar da doença podem progredir para um quadro de demência franca. A demência na DP é altamente prevalente e o risco de um doente de Parkinson desenvolver demência é quase 6 vezes superior ao da população em geral. Um maior conhecimento acerca dos factores de risco e dos mecanismos fisiopatológicos implicados na demência associada à DP, são uma área de grande interesse actual, pois poderão ajudar a implementar mecanismos de prevenção, controlo e tratamento da deterioração cognitiva.

Inicialmente estes doentes apresentam limitações na função executiva e só mais tarde nas funções visuo-espaciais, memória e linguagem. Estas alterações traduzem claramente o padrão de envolvimento fronto-subcortical típico da doença. Daí a importância de os clínicos darem a maior atenção a este padrão, reforçando a necessidade de criar instrumentos de fácil utilização, capazes de o identificar e caracterizar precocemente.

A fisiopatologia subjacente à DDP não está completamente elucidada, mas os mecanismos creditados como responsáveis pela sua instalação são o comprometimento da actividade do córtex pré-frontal decorrente da rarefacção de aferências dopaminérgicas, a degenerescência de núcleos colinérgicos subcorticais, a presença de corpos de Lewy corticais e de elementos neuropatológicos característicos da DA.

Evidências preliminares sobre os inibidores da acetilcolinesterase indicam que estes fármacos podem ser eficazes no tratamento sintomático da DDP, sem apresentar efeitos secundários significativos. Todavia, são necessários mais estudos randomizados e controlados para o comprovar.

# 7. Referências

Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim N.G, Tandberg E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. Int J Geriatr Psychiatry. 14(10):866-74.

Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. J Am Geriatr Soc. 48(8):938-42.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. (2001a). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology. 27;56(6):730-6.

Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. (2001b). Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementis and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 16: 184-191

Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. (2002). Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 72(6):708-12.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol. 60(3):387- 92.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh Sørensen P. (2004a). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 61(12): 1906-11.

Aarsland D, Mosiman P, McKeith IG. (2004b). Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol. 17:164-171

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord. 20(10):1255-63.

Ballard C, Aarsland D, McKeith IG, et al. (2002). Fluctuations in attention. PD dementia vs DLB with parkinsonism. Neurology. 59: 1714-20.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, et al. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomographic study. Arch Neurol. 60: 1745-1748

Boller F, Passafiume D, Keefe NC, et al. (1984). Visual impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. Arch Neurol. 41(5): 486-90

Braak H, de Vos RA, Jansen EN, Bratzke H, Braak E. (1998). Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Prog Brain Res. 117: 267-285

Braak H, Del Trdici K, Rub U, et al. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 24: 197-211

Braak H. Rub U, Jansen Steur ENH, et al. (2006). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. 64: 1404-1410

Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 77(5):585-9.

Burn DJ. (2006). Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. Curr Opin Neurol. 19(6): 572-9

Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive disfunction and dementia in Parkinson's disease. J Neural Transm. 111:1303-1315

Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. Mov Disord. 22 Suppl 17:S358-66.

Colosimo C, Huges AJ, Kilford L, et al. (2003). Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg. 74: 852-856

Cummings JL. (1988). Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathological, and biochemical correlates. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1: 24-36

de Kijk MC, Tzourio C, Breteler MM et al., (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 62: 10-15.

Emre M. (2003). Dementia associated with Parkinson disease. Lancet Neurology. 2:229-237

Emre M. (2004). Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. Curr Opin Neurol. 17: 399-404

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 9; 351(24):2509-18.

Emre E, Aarsland D, Brown R, et al. (2007). Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. Mov Disord. 12: 1689-1707

Fahn S & Ford B. (2006). Medical Treatment of Parkinson's Disease and its complications. In Noseworty J.H. (Ed.). Neurological Therapeutics Principles and Practice Vol. 3 (2nd ed.). London: Informa Healthcare, pp. 2789-2791

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. Brain. 123: 733-745

Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. Brain. 127(Pt 3): 550-60.

Gelb Dj, Oliver E, Gilman S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol. 56: 33-9.

Gjerstard MD, Aarsland D, Larsen JP. (2002) Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. Neurology. 14:922-927

Grossman M, Cooke A, DeVita C, Lee C, Alsop D, Detre J, et al. (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. Neurology. 60(5):775-81.

Hobson P & Meara J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. Mov Disord. 19(9):1043-9

Huber SJ, Shuttleworth EC, Freidenberg DL. (1989). Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer and Parkinson's diseases. Arch Neurol. 46: 1287-1291

Jellinger K, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. (2002). Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. J Neural Transm. 109: 329-39Lange KW, Paul GM, Naumann M, et al. (1995). Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl. 46: 423-4323

Levy G, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaro B, Mejia H, et al. (2000). Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. Neurology. 22;55(4):539-44.

Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K. (2002a). The association of incident dementia with mortality in PD. Neurology. 10;59(11):1708-13.

Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaro B, et al. (2002b). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. Mov Disord. 17(6):1221-6.

Levin BE & Katzen HL. (2005). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. Adv Neurol. 96:84-94.

Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, et al. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompained by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. J Neurosci. 23: 6351-6

Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, et al. (2005). Dopaminergic basis for deficits in Working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 43: 823-832

Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Röyttä M. (2000). Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 100(3):285

Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, et al. (2001). Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptores in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. Acta Neuropathol. 102: 160-166

Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, et al. (2002). Beta-amiloid peptides enhance alfa-synuclein accumulation and neuronal deficits in transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA. 98:12245-12250

McKeith I, Mintzeler J, Aarsland D, Burn D, et al. (2004).International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB.Dementia with Lewybodies. Lancet Neurol. 3(1):19-28

McKeith I. (2007). Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds colide. Pract Neurol. 7(6): 374-82Parkinson J. (1817). An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones.

Paulus W, Jellinger K. (1991). The neuropathologic basis of different subgroups of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 50: 743-55

Perry E, Curtis M, Dick D, Candy J, et al. (1985). Cholinergic correlates of cognitive impairmente in Parkinson's disease: a comparisons with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 48: 413-421

Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's Disease. In Boller, F. & Cappa, S.F. (Ed.). Handbook of neuropsychology, Vol. 6. Aging and dementia. Amsterdam: Elsevier, pp. 311-312.

Pillon B, Czernecki V, Dubois B. (2003). Dopamine and cognitive function. Curr Opin Neurol. 16(suppl 2): S17-S22

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, et al. (1997). Alfa-Synuclein in Lewis bodies. Nature. 388: 839-840.