

SIMPTOME NON-MOTORII ALE PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON. SINTEZĂ

Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
069229543, liliarotaru@yahoo.com

Rezumat

De rând cu simptomele motorii, pacienții cu boala Parkinson au și simptome nonmotorii. Uneori ele reprezintă acuza de bază în BP. Odată cu avansarea bolii, simptomele nonmotorii devin mai frecvente și pot constitui cele mai supărătoare simptome. Distribuția simptomelor nonmotorii corespund modelului Braak [20] de evoluție a bolii. Din studiile pacienților cu BP reiese că cei mai importanți trei factori care au impact asupra calității vieții sunt depresia, tulburările de somn și simțul gradului scăzut de independență, ceea ce indică importanța simptomelor non-motorii ale BP.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, simptome non-motorii, calitatea vieții

Summary. Non-motor symptoms of patients with parkinson disease. Synthesis

Along with motor symptoms, patients with Parkinson's disease also experience non-motor symptoms. Sometimes they are the core complaints in PD. With the progression of the disease, non-motor symptoms become more common and can be the most troublesome symptoms. The distribution of non-motor symptoms corresponds to the Braak model [20] of disease progression. From the studies of PD patients, the three most important factors that impact the quality of life, are depression, sleep disturbance and a low degree of independence, which indicate the importance of PD's non-motor symptoms.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, quality of life

Резюме. Невигательные симптомы пациентов с заболеванием паркинсона. Синтез

Наряду с двигательными симптомами, пациенты с болезнью Паркинсона также испытывают не двигательные симптомы. Иногда они являются основными жалобами в ЗП. С прогрессированием заболевания не двигательные симптомы становятся более распространенными и могут быть самыми неприятными симптомами. Распределение не двигательных симптомов соответствует модели Браак [20] прогрессирования заболевания. Из исследований пациентов с ЗП тремя наиболее важными факторами, влияющими на качество жизни, являются депрессия, нарушение сна и низкая степень независимости, которые указывают на важность не двигательных симптомов ЗП.

Ключевые слова: заболевание Паркинсона, не двигательные симптомы, качество жизни

Introducere

În timp ce simptomele motorii ale bolii Parkinson domină tabloul clinic - și chiar definesc sindromul parkinsonian - mulți pacienți cu BP au și alte acuze care au fost clasificate ca și nonmotorii [29]. Acestea includ oboseala, depresia, anxietatea, tulburările de somn, constipația, disfuncția vezicii urinare și alte tulburări autonome (sexuale, gastro-intestinale), precum și acuzele de ordin sensorial, inclusiv durerea. Hipotensiunea ortostatică poate duce la sincopă. Modificările comportamentale și psihice includ modificări ale dispoziției, lipsa de motivație sau apatia, încetinirea în gândire (bradyphrenia) și o capacitate cognitivă în scădere. Într-un sondaj efectuat asupra pacienților cu BP nondemenți, s-a constatat că simptomele nonmotorii (SNM) apar la majoritatea pacienților (*tab. 1*). Atât formele genetice, cât și cele sporadice ale BP se asociază cu SNM [79]. Există chiar sugestia că prezența simptomelor nonmotorii care apar frecvent la pacienții cu BP, dar fără nici unul dintre semnele cardinale ale BP, pot fi considerate parte din spectrul aceleiași boli [87]. Lang (2011) utilizează termenul premotor pentru simptomele nonmotorii care fac parte din BP și preced simptomele motorii. Acest lucru se bazează pe ipoteza Braak. Braak și colegii săi estimează că boala (patologia neuronilor Lewy) începe în sistemul olfactiv și autonom cu aproximativ 20 de ani înainte de debutul simptomelor motorii ale BP, generând multiple simptome nonmotorii [63].

Tabelul 1

Frecvența simptomelor nonmotorii în boala Parkinson. Date din: Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:507-510

Simptome	Frecvența
Depresia	36%
Anxietatea	33%
Fatigabilitatea	40%
Tulburările de somn	47%
Simptomele senzoriale	63%
Simptomele non-nonmotorii	12%

Un studiu italian mare, cu 1072 pacienți cu BP a constatat că 98,6% dintre pacienții cu BP au raportat prezența SNM [13]. Cele mai frecvente au fost: oboseala (58%), anxietatea (56%), durerile în picioare (38%), insomnia (37%), urgența urinară și nicturia (35%), hipersalivarea (31%) și dificultățile de menținere a concentrației (31%). Numărul mediu de SNM per pacient a fost de 7,8 (interval, 0-32). SNM din domeniul psihiatric au fost cele mai frecvente (67%). Frecvența SNM a crescut împreună cu durata bolii și severitatea bolii. De multe ori un simptom nonmotor

este cel mai supărător. Ajutarea pacienților cu BP în a face față acestor dificultăți este la fel de importantă ca și ajustarea terapiei pentru a asigura controlul asupra simptomelor motorii. În plus, medicamentele antiparkinsoniene induc frecvent efecte nedorite și agravează astfel de plângeri. Și așa-numitele “off-uri” senzoriale sunt adesea subapreciate, dar sunt, de obicei, o sursă mai mare de disconfort decât stările “off” motorii. Simptomele non-motorii pot deveni dizabilitante odată cu creșterea duratei bolii.

Simptomele nonmotorii foarte frecvent pot fi acuzate de bază în BP. La 91/433 (21%) dintre pacienții cu BP confirmată morfopatologic, au fost prezente simptome nonmotorii, dintre care cele mai frecvente au fost durerea (53%), disfuncția urinară (16,5%) și anxietatea sau depresia (12%) [107]. Prezența simptomelor nonmotor a fost asociată cu un diagnostic întârziat al BP. Acești pacienți au fost diagnosticați eronat initial și au fost direcționați către chirurghi ortopezi sau reumatologi și nu către neurologi. Comparând pacienții cu BP recent diagnosticați cu un grup control, Miller și colegii (2011) [103] au descoperit un număr statistic semnificativ mai mare de simptome autonome și senzoriale în grupul BP, în special tulburări de olfacție, urinare, salivare, constipație și plângeri senzoriale.

Odată cu avansarea BP, simptomele nonmotorii devin mai frecvente și pot deveni simptomele majore și cele mai supărătoare [65]. În plus, medicamentele pentru tratarea simptomelor motorii ale BP pot determina simptome nonmotorii, inclusiv probleme de control al impulsurilor, confuzie, halucinații și psihoze paranoide. Problemele comportamentale, starea de spirit și cele cognitive se pot dezvolta ca și complicații ale intervenției chirurgicale pentru BP, cum ar fi stimularea cerebrală profundă [152]. Distribuția simptomelor nonmotorii ca și parte a BP se potrivesc cu modelul localizării neuronilor Lewy descrise de Braak [20]. Doi factori de risc proeminenți pentru mortalitatea în BP sunt: simptomele nonmotorii de psihoză și demență [48].

SIMPTOMELE SENZORIALE

Durerea. O durere constantă, plictisitoare în membrul afectat inițial poate fi prima acuză. Disconfortul în umăr și braț este un simptom comun în trecut în BP și este adesea atribuit în mod incorect bursitei sau unui umăr înghețat. Când durerea apare în șold sau picior, aceasta este adesea atribuită artritei, în timp ce aceasta ar putea fi un simptom al BP. Faptul că această durere se datorează BP este confirmat de ameliorarea ei cu medicamente antiparkinsoniene. Odată ce se realizează dozarea adecvată, indiferent dacă mobilitatea este restabilită sau nu, această durere

de obicei se reduce. Desigur, pacienții cu BP pot avea și o boală articulară, astfel încât, dacă durerea persistă, pacienții necesită investigații adecvate.

Tabelul 2

Simptomele senzoriale în boala Parkinson

1.	Durere
2.	Parestezii
3.	Amorțeli
4.	Arsură
5.	Acatizie
6.	Sindromul picioarelor neliniștite
7.	Hiposmie
8.	Urgența de a urina

O altă plângere inițială, în special în cazul pacienților mai tineri, pot fi crampele distonice dureroase la nivelul picioarelor, mai ales la mersul pe jos. Rareori, crampe dureroase similare pot apărea în mâini. În timpul crampelor, poate fi văzută extensia degetului mare sau înțepenirea degetelor mici. În studiile recente, aproximativ două treimi dintre pacienți prezintă durere cronică [32]. Atunci când pacienții cu BP dezvoltă fluctuații și diskinezie, durerea poate deveni o trăsătură majoră. Distonia “off” este adesea dureroasă. Aceasta se poate manifesta prin crampe dureroase dimineața devreme, afectând în special picioarele. Crampe distonice dureroase similare pot apărea în timpul perioadelor “off” din timpul zilei și pot fi foarte deranjante. Unii pacienți pot prezenta dureri generalizate în perioadele “off”, de multe ori o durere profundă, uneori cu caracter arzător. Ele dispar atunci când pacientul este indus în faza “on” prin medicamente adecvate. Durerea “off” poate fi o indicație pentru utilizarea preparatelor de levodopa cu acțiune rapidă, sau a injecțiilor salvatoare cu apomorfina.

Arsura, amorțea și parestezia. Alte simptome senzoriale specifice, cum ar fi arsuri, amorțea și parestezii, sunt mai puțin frecvente în BP. Cu toate acestea, unii pacienți pot descrie parestezie nonspecifică în membrele afectate, dar semnele obiective nu sunt evidente. Foarte rar pacienții pot avea tulburări senzoriale în legătură cu tratamentul cu levodopa, în absența distoniei. Terapia electroconvulsivă (TEC) poate fi eficientă în atenuarea problemei. În cazul în care durerea din BP se produce în timpul unei faze “off” sau datorită parkinsonismului, trebuie crescută doza medicamentelor pentru a evita stările “off”. Dacă durerea apare în timpul distoniei de vârf de doză, dozele trebuie micșorate. Dacă durerea este secundară administrării agonistului de levodopa sau a dopaminei, este necesară reducerea sau eliminarea agentului cauzal. Ocazional, agonistii de dopamină derivați de ergot – bromocriptina și pergolidul – pot

provoaca o durere arzătoare cu sectoare de inflamație ale pielii pe diferite părți ale corpului, cunoscută sub numele de “focul Sfântului Anthony”. Dacă se întâmplă acest lucru, agonistul trebuie suspendat.

Acatizia. Un simptom comun senzorial este acatizia sau un sentiment de neliniște internă. Aceasta se concentrează uneori asupra picioarelor cu parestezii inconfortabile și nevoia de a le mișca pentru a obține o ușurare, caz în care se poate numi chiar adevărat sindrom al picioarelor neliniștite. De cele mai multe ori, există un sentiment de disconfort interior generalizat, neliniște, care necesită mers pe jos pentru ușurare, și atunci acatizia este cel mai potrivit termen pentru a descrie această stare. Acatizia poate fi acuză cu care se prezintă un pacient cu BP. Atât sindromul picioarelor neliniștite, cât și acatizia pot răspunde terapiei de substituție cu dopamină. Acatizia poate apărea și în timpul perioadei “off”. Poate fi dificil să se facă o distincție între acatizie și sindromul picioarelor neliniștite. Probabil, acatizia apare mai frecvent în BP decât este recunoscută. Aceasta poate fi o plângere senzorială a bolii însăși sau un efect advers al levodopei. Lang și Johnson [86] au constatat că 86% dintre pacienții specifici anchetați au avut această plângere subiectivă. La majoritatea pacienților, aceasta a apărut după introducerea medicamentelor antiparkinsoniene, dar un număr mic a prezentat acest simptom și până la începutul tratamentului pentru BP. Este posibil ca levodopa și alți agenți antiparkinsonieni să contribuie, la apariția acestei acuze, deoarece a apărut și la pacienții cu distonie primară după inițierea acestor medicamente dopaminergice.

Sindromul picioarelor neliniștite (SPN) este întâlnit destul de des la pacienții cu BP. Într-un studiu, 24% dintre pacienții cu BP au avut SPN [115]. SPN constă din senzații neplăcute la nivelul picioarelor, în special în timpul șederii și relaxării seara, și dispare în timpul sau după mersul pe jos. Este sau nu SPN-ul un epifenomen al BP (ambele reacționează la dopaminergice), nu este clar. La fel ca în BP, în SPN sporadic, legarea transportorului de dopamină este redusă în striat [38]. SPN sporadic și familial răspund la tratamentul cu agonisti ai dopaminei și levodopa, dar în același timp aceste medicamente pot provoca o agravare a simptomelor picioarelor neliniștite, așa numitul fenomen de augmentare – senzații mai severe, care apar mai devreme în timpul zilei și se răspândesc în alte părți ale corpului. Acest fapt crește posibilitatea ca unele cazuri de SPN la pacienții cu BP să fie rezultatul acțiunii medicamentelor dopaminergice utilizate pentru tratamentul BP. Opioidul sunt eficiente în tratarea SPN și a mișcărilor periodice în somn, fie la pacienții cu BP, fie în SPN sporadic și familial, și aceștia pot fi utilizați în siguranță în BP. Propoxife-

nul, oxicodona, tramadolul și metadona sunt eficiente fără a cauza augmentare [135].

Hiposmia. De obicei pacienții nu acuză senzația mirosului scăzut, dar dacă este testată olfacția, la majoritatea pacienților cu BP se detectează olfacție scăzută. Într-un studiu, 45% dintre pacienți au fost cu anosomie, 51,7% – cu hiposmie și doar 3,3% – cu normosmie [59]. Aceasta indică faptul că 96,7% dintre pacienții cu BP prezintă o pierdere olfactivă semnificativă în comparație cu subiecții normosmi tineri. Această cifră scade totuși la 74,5%, în funcție de normele legate de vârstă. Hiposmia precede adesea apariția simptomelor motorii [60] și este studiată pentru a determina dacă poate fi un semn predictiv de apariție a BP în viitor. Hiposmia are o valoare predictivă mai mare decât disfuncția executivă [118]. Un studiu al bărbaților tineri, arată că hiposmia poate prezice BP cu până la 4 ani înainte de apariția caracteristicilor motorii ale bolii [126], iar un studiu morfopatologic a arătat că pacienții cu o reducere mai mare a mirosului au mai multe șanse de a avea corpi Lewy la autopsie [125]. O problemă în calitate de test predictive, este că hiposmia nu este specifică; olfacția este redusă și în alte boli neurodegenerative, inclusiv în degenerarea corticobazală [114]. Hiposmia a fost asociată cu deficitul de dopamină striatală [158], dar a arătat o corelație mai bună cu activitatea colinergică scăzută în zonele corticale și limbice [18].

DISFUNȚIILE AUTONOME: DISFUNȚII ALE VEZICII URINARE ȘI SEXUALE

Pacienții cu BP se plâng adesea de disfuncție gastrointestinală, urinară, cardiovasculară, termoregulatorie și sexuală, în comparație cu o populație de control, cu cele mai mari diferențe în domeniul gastro-intestinal și urinar [149]. Aceste simptome s-au dovedit a fi în creștere odată cu vârsta, severitatea bolii și utilizarea medicamentelor.

Disfuncțiile autonome la pacienții cu BP pot fi segregate în probleme urogenitale și cele care afectează alte funcții, cum ar fi tensiunea arterială, tractul gastro-intestinal și piele (*tab. 3*).

Tabelul 3

Disfuncția autonomă în boala Parkinson

- | | |
|----|------------------------------|
| 1. | Probleme ale vezicii urinare |
| 2. | Disfuncție sexuală |
| 3. | Hipotensiunea |
| 4. | Tulburări gastro-intestinale |
| 5. | Seboreea |
| 6. | Transpirații |
| 7. | Rinoreea |
| 8. | Balonarea abdominală |

Disfuncția vezicii urinare și sexuală. Prevalența simptomelor vezicii urinare la pacienții cu BP este

ridicată; cea mai frecventă plângere este nicturia urmată de urinarea frecventă și urgența de a urina [157]. Desigur, pacienții cu BP sunt de obicei de vârstă la care problemele legate de prostată la bărbați și incontinența de stres la femei pot să apară oricum. Dar BP în sine afectează controlul vezicii urinare, datorită hiperreflexiei detrusorului. Ca urmare, contracțiile precoce neinhibitate ale vezicii urinare determină frecvența și urgența de a urina, care pot fi deosebit de supărătoare pe timpul nopții și în perioadele “off”. Araki și Kuno (2000) [11] au evaluat funcția de golire a vezicii urinare la 203 pacienți consecutive cu BP și au constatat că 27% au avut disfuncție simptomatică de golire. Gravitatea sa corelează cu severitatea BP și nu cu durata bolii, vârsta sau sexul.

Obstrucția prostatică poate contribui la agravarea problemei. Adevărata incontinență neurogenă la cineva cu parkinsonism sugerează diagnosticul de atrofie multisistemică (AMS) [142]. În acest caz, studiile electromiografice ale sfincterului prezintă de obicei semne de denervare datorită implicării nucleului Onuf din maduva sacrală, ceea ce nu apare la BP.

Diagnosticul de mărire semnificativă a prostatei în BP este dificil, iar prostatectomia duce deseori la rezultate dezastruoase. Prostatectomia trebuie luată în considerare numai în cazul celor cu obstrucție dovedită a fluxului de evacuare. Un test simplu de screening la pacienții cu BP este estimarea neinvazivă cu ultrasunete a volumului rezidual post-micturic și măsurarea mecanică simplă a debitului urinar. Dacă există un volum rezidual semnificativ după urinare (> 100 ml) sau dacă debitul este redus, poate fi vorba despre obstrucția evacuării vezicii urinare și sunt necesare investigații ulterioare prin studii urodinamice mai ample, plus alte teste urologice. Dacă nu există un volum rezidual semnificativ sau o reducere a debitului, frecvența urinară și urgența pot fi combătute cu un medicament antimuscarinic periferic, cum ar fi oxibutinina (Driptan), 5-10 mg pe timp de noapte sau de 5 mg de trei ori pe zi. Aportul de lichide ar trebui redus noaptea. Un antidepresiv triciclic cu proprietăți anticholinergice, cum ar fi amitriptilina, poate ajuta nu numai prin acțiunile sale sedative, dar și prin reducerea iritabilității vezicii urinare. Desmopresina intranasal seara poate, de asemenea, reduce nocturua.

Impotența la pacienții de sex masculin cu BP provoacă disconfort ambilor parteneri. BP în sine nu produce, în mod normal, impotență, dar aceasta este o plângere precoce comună în AMS. Pierderea libidoului și eșecul de a obține sau de a susține erecțiile pot avea și alte cauze în această grupă de vârstă, fie psihologică, vasculară, hormonală sau neurogenică și este necesară o investigație adecvată. Unele medicamente antidepresive, inhibitori de monoaminoxidază și

medicamente antihipertensive pot afecta performanța sexuală. Eșecul erecției poate fi depășit printr-o varietate de medicamente intravenoase sau orale, cum ar fi sildenafilul (Viagra) [160]. Sildenafilul poate fi eficient în tratamentul disfuncției erectile atât la BP cât și la AMS, dar, poate exacerba hipotensiunea în AMS [73]. Simptomele BP nu sunt influențate, dar a fost raportat un beneficiu colateral de reducere a diskineziei [143]. Hipersexualitatea, în special la bărbați, este un efect secundar rar și inacceptabil al terapiei de substituție a dopaminei în BP, atât cu agonști de levodopa, cât și cu dopamină și, de obicei, necesită reducerea dozelor medicamentelor antiparkinsoniene.

Levodopa în sine poate afecta funcția vezicii urinare [23]. Într-un studiu al pacienților cu BP levodopa-naïvi, testul acut cu carbidopa / levodopa 50/200 mg, a înrăutățit semnificativ hiperactivitatea vezicii urinare (hiperactivitatea detrusorului) și capacitatea vezicii urinare (32% și, respectiv, 22%). Când testul acut a fost repetat după 2 luni de tratament cu levodopa, a existat o îmbunătățire a funcției vezicii urinare. Comparativ cu valorile obținute anterior, activitatea și capacitatea vezicii urinare au crescut cu 93% și respectiv 33%. În plus, senzația de umplere a vezicii urinare a avut o îmbunătățire de 120%.

ALTE SIMPTOME AUTONOME

Degenerarea cu corpi Lewy afectează sistemul nervos autonom în cadrul BP. Atât neuronii ganglionilor simpatici, cât și plexurile parasimpatice mezenteric și cardiac pot fi implicați. Nervii simpatici postganglionari ai cordului degenerază devreme în cursul bolii și într-o manieră centripetală, cu acumulare de sinucleină, nu numai în BP, ci și la persoane cu corpi Lewy ocazionali [113]. Pierderea acestor neuroni simpatici se reflectă în absorbția cardiacă a 123I-meta-iodobenzilguanidinei (MIBG), un analog fiziologic al norepinefrinei, la pacienții cu BP și demența cu corpi Lewy [108]. În contrast, fibrele simpatiche postganglionare rămân intacte în AMS și, astfel, absorbția MIBG în AMS este normală. Nucleele centrale autonome, cum ar fi cele ale hipotalamusului și nucleul motor dorsal al vagului, pot fi de asemenea afectate în degenerarea cu corpi Lewy.

Ortostaza: Controlul tensiunii arteriale poate fi compromis de insuficiența simpatică cu vasoconstricție și volum intravascular necorespunzător. Pre-sincope și pierderea conștienței în timpul ortostațiunii (sincopă posturală) pot apărea datorită hipotensiunii ortostatice (HO). HO poate provoca, de asemenea, oboseală și slăbiciune indusă postural, încețoșarea vederii, durere și îcordare în regiunea gâtului și umărului. Hipotensiunea poate apărea, de asemenea, postprandial datorită vasodilației gastrointestinale.

Levodopa, agonștii dopaminergici și selegilina pot agrava hipotensiunea posturală. Oka și colegii [109] au comparat pacienții cu BP cu și fără HO și au descoperit o asocieră mai mare cu sexul masculin, vârsta mai înaintată, durata mai lungă a bolii, fenotipul bolii cu instabilitate posturală și tulburări de mers, scorurile mici la examinarea MMSE și cu halucinațiile vizuale. Captarea 123I-MIBG în cord a fost mai scăzută la pacienții cu HO. Hipotensiunea posturală apărută timpuriu în cursul bolii este, bineînțeles, unul dintre semnele distinctive ale AMS, astfel că această acuză poate pune la îndoială diagnosticul de BP. Severitatea hipotensiunii posturale în BP rar este la fel de gravă ca cea observată în AMS. Cu toate acestea, tratamentul ar putea fi necesar. Un antagonist selectiv al dopaminei periferice, cum ar fi domperidona, uneori ajută, la fel ca și creșterea aportului de lichide și sare, precum și o înclinare a corpului în timpul nopții, care reduce poliuria nocturnă. Administrarea intranasală de desmopressină (5-40 μg) pe timp de noapte reduce de asemenea poliuria nocturnă, dar poate provoca hiponatremie. Ar putea fi necesară o doză mică de fludrocortizonă (0,1-0,5 mg) (pentru sporirea retenției de sare) sau midodrină (un agonist selectiv) (2,5-5 mg de trei ori pe zi) pentru a menține o presiune sangvină adecvată. S-a constatat că piridostigmina îmbunătățește hipotensiunea ortostatică, probabil datorită creșterii neurotransmisiei ganglionare simpatiche [136].

Problemele gastrointestinale provoacă dizabilități semnificative în BP. Disfagia se datorează, în principal, controlului muscular masticator și orofaringian redus, ceea ce face dificilă mestecarea și propulsarea bolusului alimentar în faringe și esofag. Mâncarea moale este mai ușor de manevrat, iar medicamentele antiparkinsoniene îmbunătățesc înghițirea. Eșecul parasimpatic poate contribui la problemele gastro-intestinale în BP, determinând întârzierea motilității esofagiene și gastrice. Senzația de balonare, indigestia și refluxul gastric sunt frecvente în BP. O serie de factori contribuie la golirea gastrică întârziată, incluzând imobilitatea, insuficiența parasimpatică, constipațiile și medicamentele antiparkinsonice (anticholinergicele și agonștii dopaminergici). Levodopa este absorbită în intestinul subțire superior, astfel încât staza gastrică poate încetini sau împiedica asimilarea levodopei, ducând la "întârzieri" și la "no-on" (eșecuri de doză) după doze orale unice (fie există un interval de latență excesiv înainte de a acționa medicamentul, fie el nu acționează defel).

Constipația este o altă acuză frecventă în BP [80] și este și ea multifactorială. Iarăși, imobilitatea, medicamentele, reducerea consumului de lichide și alimente și implicarea parasimpatică, care prelungesc timpul de tranzit al colonului, pot contribui la apa-

riția constipației. În plus, funcționarea defectuoasă a mușchilor striati ai planșeului pelvin datorită BP în sine, poate face dificilă evacuarea intestinului. Constipația poate exacerba staza gastrică. Medicamentele anticholinergice trebuie sistate și introduse exercițiile fizice. Rolul levodopei în provocarea sau tratarea constipației este incert. De obicei, acest medicament nu ameliorează problema, în timp ce unii pacienți cred că o agravează. Constipația este ameliorată prin aportul adecvat de lichide, fructe, legume, fibre și lactuloză (10-20 g/zi) sau alte laxative ușoare. Pyridostigmina, prin creșterea tonusului parasimpatic poate, de asemenea, ajuta la creșterea peristaltismului și tratamentul constipației. Pentru pacienții care au balonare abdominală din cauza suprimării peristaltismului în faza “off”, ajustarea tratamentului cu levodopa sau alte dopaminergice este benefică.

Excesul de sebum (seborrhea) se datorează, probabil, mai mult imobilității faciale, ceea ce duce la supraproducție. Pielea grasă contribuie la dermatita seboreică și mătreața. Blefarita este, de asemenea, datorită scăderii clipitului. Pot ajuta picăturile cu lacrimi artificiale.

Excesul de transpirație poate fi o problemă, în special sub forma transpirațiilor bruște (crize de transpirații). Acestea par să apară ca parte a unui fenomen “off” [121].

Salivarea excesivă (sialorhea) se datorează mai degrabă eșecului de înghițire a salivei decât supraproducției. Curgerea salivei poate fi micșorată prin utilizarea gumei de mestecat (ajută, de asemenea și celor cu gura uscată) sau prin utilizarea medicamentelor anticholinergice cu acțiune periferică (glicopirilatul, propanthelinele). În cazul în care acestea nu ajută, se utilizează injecțiile intraparatidice cu toxina botulinică B [111].

Rinoreea nu este rară în cazul pacienților cu PD și a fost raportată că apare la aproape 50% pacienți [49]. Pacienții cu BP cu rinoree sunt mai în vârstă și au un stadiu mai mare Hoehn și Yahr. Durata bolii nu a fost diferită la cei cu și fără rinoree. Majoritatea pacienților cu rinoree au raportat că simptomul se înrăutățește în timpul alimentației.

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Tulburările respiratorii, cum ar fi dispneea, pot apărea ca și simptom al BP la anumiți pacienți, preponderent în timpul perioadei “off”. De asemenea, poate să apară ca o complicație a distoniei, de obicei a distoniei de vârf de doză [22], precum și la administrarea unor agonști ai dopaminei, în special a pergolidului. În așa caz îndepărtarea medicamentului incriminat este necesară. Dispneea de fază “off” este dificil de tratat, cu excepția încercării de a menține pacientul

cât mai mult timp în faza “on”. În ciuda senzației de dispnee, saturația cu oxigen nu este afectată, deoarece pacientul are un oftat voluntar sau o respirație mai profundă voluntară atunci când simte că nu poate respira. În unele forme de sindroame parkinsonism-plus pot avea loc apnee adiționale care pun în pericol viața, cum ar fi în: parkinsonismul postencefalitic [39], demența frontotemporală [31, 92], boala Joseph (SCA3) [82] și alte sindroame parkinsoniene familiale [116].

DIFICULTĂȚILE NOCTURNE ȘI SOMNOLENȚA ÎN TIMPUL ZILEI

Tabelul 4 prezintă unele dintre problemele de somn observate în BP. Pacienții au adesea nopți perturbate din mai multe motive. Problema cea mai frecventă este dificultatea de menținere a somnului (așa-numita fragmentare a somnului). Trezirile frecvente pot fi cauzate de reapariția tremurului în stadiile mai superficiale de somn, dificultățile de întoarcere în pat din cauza akineziei nocturne, ca rezultat al epuizării efectului medicamentelor dopaminergice administrate în timpul zilei, precum și de nocturie. În plus, mișcările periodice ale picioarelor în somn (uneori asociate cu picioarele neliniștite), mioclonusul nocturn fragmentar, apneea de somn, tulburările comportamentale ale somnului REM (probleme motorii intense și problemele comportamentale) și parasomniile (halucinații nocturne și somnambulismul nocturn cu comportament perturbator) pot conduce la întreruperea somnului în BP. Inversarea ritmului de somn cu adormirea la apusul soarelui este, de asemenea, obișnuită în BP [16]. Multe dintre aceste tulburări de somn apar mai frecvent la pacienții cu BP decât la alte populații de aceeași vârstă. Ca urmare, pacienții cu BP și îngrijitorii lor se confruntă cu nopți perturbate, ceea ce conduce la o calitate proastă a vieții și un parkinsonism mai exprimat a doua zi. De fapt, de rând cu depresia, somnul rău este un factor major în evaluarea de către pacientul cu BP a calității vieții (QoL) [147]. Un somn nocturn bun reduce severitatea parkinsonismului în timpul zilei și mulți pacienți comentează beneficiile somnului, descriind o mobilitate mai bună în dimineața după o noapte liniștită. Într-adevăr, pacienții cu beneficii semnificative după somn ar putea să nu necesite medicamente antiparkinsoniene timp de câteva ore după ce se trezesc și unii pacienți cu BP consideră că un somn nocturn calitativ “încarcă bateriile.” Aceștea sunt pacienții cu debut tânăr al bolii cu mutații în gena parkin, care prezintă, de obicei, beneficii după somn [41].

O altă cauză a somnului perturbat este revenirea simptomelor parkinsoniene în timpul nopții după ce efectul ultimei doze de medicament a fost epuizat. Tremorul nocturn și akinezia datorată BP, precum

și noctură la vârstnici pot provoca treziri. Depresia, care este frecventă în BP, poate provoca insomnie și este un factor major asociat problemelor de somn nocturn [149]. Medicamentele administrate pentru a trata simptomele BP pot interfera cu somnul.

Tabelul 4

Tulburările de somn în boala Parkinson

- | |
|---|
| 1. Fragmentarea somnului |
| 2. Tulburarea de comportament în timpul somnului REM |
| 3. Somnolență excesivă în timpul zilei |
| 4. Modificarea ciclului de somn-veghe |
| 5. Accesele de somnolență induse de consumul de medicamente |

BP poate fi, de asemenea, asociată cu tulburare de comportament în timpul somnului REM (RBD) și parasomnii, în special la pacienții cu demență incipientă sau manifestă. RBD este o condiție asociată cu lipsa atoniei musculaturii somatice, permițând astfel unor astfel de indivizi să se miște în timp ce visează, acționând în visele lor. Dezvoltarea RBD poate fi un marker timpuriu pentru declansarea ulterioară a BP [119]. Postuma și colegii [119] au urmărit pacienții cu RBD idiopatic și au constatat că riscul de apariție a oricărei boli neurodegenerative (PD, demența cu corpul Lewy, AMS sau boala Alzheimer) este de 17,7% până la 5 ani, 40,6% la 10 ani și 52,4% la 12 ani. Numai 14 din cei 93 pacienți au dezvoltat BP. La o perioadă mai lungă de urmărire, aproximativ 50% din cazurile RBD idiopatice au dezvoltat BP și cu atât mai gravă era pierderea atoniei la polisomnogrammele inițiale, cu atât mai sigură a fost prezicerea dezvoltării BP [120]. RBD este de obicei tratată cu succes cu o doză de clonazepam la culcare 0,5 mg este adesea suficient, dar uneori este necesară o doză mai mare pentru a obține un efect complet.

Tratamentul tulburărilor de somn în BP este foarte important. Este importantă igiena somnului prin evitarea alcoolului, cofeinei și nicotinei, precum și și aportului excesiv de lichide pe timp de seară; selegilina, care este metabolizată în metamfetamină și amfetamină, nu trebuie administrată seara. Poate fi necear tratamentul depresiei. Un antidepresiv sedativ, cum ar fi amitriptilina (10-25 mg pe timp de noapte), mirtazapina sau trazodona, pot fi foarte utile, nu numai pentru a induce și a menține somnul, ci și pentru a reduce frecvența urinării. O doză de preparat de levodopa cu acțiune îndelungată înainte de culcare, poate îmbunătăți akinesia nocturnă. Cu toate acestea, administrarea levodopei înainte de somn poate provoca la unii pacienți vise excesive și tulburări de somn [105]. O benzodiazepină, în special clonazepam, poate reduce tulburările comportamentului în timpul somnului REM. O doză mică de 0,5 mg la culcare este, de

obicei, eficientă. Propoxifenul este util pentru mișcările periodice ale membrelor de somn și a picioarelor neliniștite [66]. O doză mică de clozapine la culcare [122] sau de quetiapină poate fi foarte eficientă pentru îmbunătățirea somnului. Pentru pacienții care nu au probleme cu adormirea, dar care se trezesc peste 2-3 ore de la adormire, zolpidemul - hipnotic cu durată scurtă - este util atunci când este luat imediat după trezirea nocturnă; îl ajută pe pacient să readormă și să fie odihnit dimineața.

Somnolența diurnă excesivă (SDE) apare la aproximativ 15% dintre pacienții cu BP și este asociată cu BP mai severă și cu declin cognitiv. Într-un studiu, SDE a fost identificată la 50% dintre pacienții cu BP [133]. SDE este determinată de latența scurtă a somnului și de perioadele REM la debutul somnului. SDE la pacienții cu BP nu corelează cu severitatea bolii, timpul total de somn sau procentajul stadiilor somnului, ci cu tulburările primare ale trezirii și expresia somnului REM [127]. Agoniștii de dopamină sunt mai predispuși să se asocieze cu SDE [53]. Modafinilul poate fi uneori benefic pentru depășirea SDE la pacienții cu BP [61].

Unii pacienți care dorm foarte mult pe parcursul zilei s-ar putea să aibă această problemă legată de somnolența indusă de doza de levodopa. Acest fenomen este de obicei observat la pacienții cu demență în curs de dezvoltare sau demență mai exprimată. Având somnolență post-levodopa, pacienții pot dormi în timpul zilei, fiind ulterior treji noaptea. Acest ciclu modificat de somn-veghe poate face viața insuportabilă pentru îngrijitorul care are nevoie de somn adecvat noaptea. Dacă un pacient devine somnolent după fiecare doză de medicament, acesta este un semn de supradozaj. Reducerea dozei poate corecta această problemă. Uneori, înlocuirea cu preparatului de levodopa cu eliberare standard printr-un preparat cu eliberare lentă (ex: Madopar – Madopar HBS), va ajuta, deoarece acesta asigură o creștere mai lentă a nivelurilor plasmatică și cerebrale de levodopa. Dacă problema de somn a pacientului a avansat la cea a unui ciclu de somn-veghe modificat, este important să-l aduceți la un program de somn, care să se potrivească cu cel al restului familiei. Pentru a corecta problema, ar putea fi necesară utilizarea unei combinații de abordări. Trebuie depuse eforturi pentru a stimula pacientul fizic și mental în timpul zilei pentru a-l forța să rămână treaz, altfel nu va putea să doarmă noaptea. Dacă acest lucru nu reușește, ar putea fi necesară utilizarea stimulentei dimineața și sedativei seara pentru a inversa starea modificată. Medicamentele cum ar fi metilfenidat și amfetamina sunt de obicei bine tolerate de pacienții cu BP. O doză de 10 mg din oricare dintre aceste două medicamente, repe-

tată o dată dacă este necesar, poate fi de ajutor. Pentru a induce somnul pe timp de noapte ar putea fi necesar, un hypnotic în afară de utilizarea stimulentele în timpul zilei. Trebuie remarcat faptul că sedativele puternice, cum ar fi barbituricele, sunt puțin tolerate de pacienții cu BP. Hipnoticele mai slabe, cum ar fi benzodiazepinele, sunt de obicei administrate fără dificultate. Benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune ar fi de preferat, dar dacă pacientul se trezește prea devreme, este posibil să fie necesar un preparat cu o acțiune mai lungă.

Atacurile de somn. Adormirea subită în timpul conducerii reprezintă o problemă gravă întâlnită la administrarea agonistilor dopaminergici; mai probabil să apară la administrare de pramipexol și ropinirol, dar nu se limitează doar la aceste medicamente [129]. După apariția atacurilor de somn, pacientul nu ar trebui să conducă, cu excepția călătoriilor scurte sau medicamentele ar trebui să fie schimbate. Din fericire, modafinilul a fost raportat ca fiind util în prevenirea atacurilor de somn [62]. O revizuire a literaturii de specialitate [68] a arătat că atacurile de somn au fost raportate în legătură cu toate medicamentele dopaminergice, inclusiv levodopa, cel mai mare număr fiind asociat cu pramipexolul și ropinirolul.

Somnul și stimularea profundă a creierului din zona pedunculopontină (PPN). O consecință a stimulării experimentale profunde a creierului în PPN, în încercarea de a trata tulburările de mers în parkinsonism, a fost efectul pe care această procedură l-a avut asupra somnului. S-a constatat că stimularea cu frecvență joasă a zonei PPN a sporit vigilența, în timp ce stimularea de înaltă frecvență a determinat somnul cu mișcări rapide ale ochilor [12].

OBOSEALA

Deși oboseala poate fi un simptom al somnolenței sau depresiei, este, de asemenea, un simptom care poate fi neasociat cu aceste stări. Clinicianul ar trebui să distingă între oboseală și somnolență. La pacienții cu BP, oboseala este adesea o plângere în prima fază a bolii, înainte ca simptomele motorii, cum ar fi rigiditatea și lentoarea, să devină proeminente. Într-un studiu comunitar al vârstnicilor din Norvegia, 44% dintre pacienții cu BP și 18% din subiecții control sănătoși au raportat oboseală [77]. Într-un studiu japonez care a implicat 361 pacienți cu BP, oboseala a fost prezentă la 41,8%, iar depresia nu a fost un factor care a contribuit la ea [110]. La pacienții nou diagnosticați cu BP, oboseala a fost identificată la 36% pacienți și nu s-a agravat, dacă pacientul a administrat levodopa în comparație cu cei ce au administrat placebo [130]. Tratamentul depresiei și somnolenței din timpul zilei ar fi de ajutor, doar că atunci când oboseala este un

simptom independent, niciun tratament nu va avea un efect satisfăcător. În ciuda avantajului revendicat al amantadinei în tratarea oboselei în scleroza multiplă, nici acest medicament, nici inhibitorul de monoaminooxidază – selegilina – nu s-au dovedit deosebit de benefice în tratarea oboselei la pacienții cu BP. Nici modafinilul evaluat într-un studiu mic nu s-a dovedit a fi eficient [91]. Un studiu clinic a dovedit că methylphenidatul în doză de 30 mg/zi poate reduce oboseala la pacienții cu BP [100]. Oxybatul la culcare de asemenea s-a raportat că poate fi util [112].

DEPRESIA, ANXIETATEA ȘI MODIFICĂRILE DE PERSONALITATE

Pierderea motivației. Modificările de personalitate sunt frecvente la pacienții cu BP (*tab. 5*), și aceste modificări pot precede simptomele motorii, dar, de obicei se dezvoltă și se agravează odată cu evoluția BP. Pacienții cu funcții executive, implicați în luarea deciziilor, ar putea constata că nu-și mai pot continua munca. Pasivitatea, dependența și lipsa de motivație sunt adesea mai dificile pentru conviețuitor decât pentru pacient. Lipsa de motivație, pe măsură ce devine mai severă, se transformă în apatie; iar când apatia devine mai severă, se transformă în abulia. Abulia este o formă severă de apatie mentală și motorică, asociată nu doar cu o pierdere de inițiativă și de impuls, ci și cu o restrângere generală a activităților, inclusiv reticența de a vorbi. Abulia este un sindrom clinic bine cunoscut, datorat disfuncției caudate și prefrontale, astfel încât acesta ar putea să fie parte din simptomatologia generală a BP. În forma sa mai blândă (apatia), pierderea de inițiativă, atât psihică, cât și motorică, este adesea raportată de către soț sau rudele apropiate, care percep o schimbare a personalității. Soții se plâng în special de lipsa de dorință a pacientului de a comunica cu prietenii și de a comunica liber. Când soțul vrea să iasă, să ia masa sau să se întâlnească cu prietenii, pacientul apatic vrea doar să stea acasă și să nu participe la aceste activități. Astfel de modificări ale activității s-ar putea datora depresiei, dar nu rareori, apar în lipsa unei tulburări de dispoziție. Apatia în absența depresiei s-a întâlnit la 29% din pacienții unui studiu [81]. Evaluarea la 175 de pacienți cu BP netratată a constatat 37% pacienți cu depresie, 27% – cu apatie, 18% – cu tulburări de somn și 17% – cu anxietate [4]. Apatia nu răspunde terapiei de substituție cu dopamină, precum și antidepressivelor, cu excepția cazului în care însăși depresia este cauza apatiei.

Într-un studiu efectuat pe 164 pacienți cu BP, 52 pacienți (32%) au suplinit criteriile de diagnosticare pentru apatie [137]. Dintre acestea, 83% aveau depresie comorbidă, iar 56% aveau demență. Patruzeci

dintre cei 164 pacienți cu BP nu aveau nici depresie, nici demență; doar 5 pacienți (13%) dintre cei 40 au avut apatie. Un alt studiu a constatat că apatia pare a fi un factor predictiv pentru demența sau declinul cognitiv peste timp [37].

Tabelul 5

Personalitatea și comportamentul în boala Parkinson

1.	Depresie
2.	Frică
3.	Anxietate
4.	Pierderea asertivității (loss of assertive drive)
5.	Dependență
6.	Incapacitate de a lua decizii
7.	Pierderea motivației, apatie
8.	Abulie

Depresia este frecventă în BP – cel puțin o treime dintre pacienți prezintă simptome depresive semnificative în studiile transversale [33]. Anguenot și colegii [10] au raportat că mai mult de jumătate dintre pacienții lor cu BP aveau depresie. La subiecții înscriși în studiile clinice pentru BP timpurie, a fost aplicată scala geriatric de depresie; în rezultat la 28% pacienți s-a constatat prezența depresiei [123]. 40% pacienți nu au necesitat tratament. Cu toate acestea, depresia a fost un predictor al afectării activităților cotidiene și a crescut necesitatea terapiei simptomatice a BP. Într-un alt studiu, toți pacienții cu BP timpurie s-au dovedit a avea disfuncții executive, iar cei cu depresie majoră au avut, de asemenea, tulburări ale memoriei de lucru și tulburări de limbaj [139]. Cu toate acestea, este adesea dificil să se distingă depresia adevărată de apatia (abulia) asociată cu BP, în special în prezența feței caracteristice fără expresie, a posturii flectate și a încetării mișcării, care seamănă cu retardarea psihomotorie din cadrul unei boli depresive primare. Este foarte important de stabilit dacă pacientul are o perturbare reală a dispoziției (disforie), cu stare de spirit scăzut, pierderea interesului, senzația unei perspective sumbre, tulburări de somn tipice unei depresii, rumații paranoide și, chiar, gânduri suicidale.

Motivele pentru apariția depresiei în BP sunt discutabile. Pe de o parte, simptomele depresive nu sunt ceva surprinzător în cazul unor persoanelor vulnerabile care se confruntă cu dizabilitățile și handicapurile impuse de BP, cu activități și independență reduse și cu perspectivele unei condiții cronice incurabile. O asemenea deprimare reactivă contribuie cu siguranță la această problemă. Dar, un studiu sugerează că depresia din BP este mai puternic influențată de percepțiile pacienților asupra handicapului decât de handicapul real [132]. Cu toate acestea, există, de aseme-

nea, probabilitatea ca BP în sine să predisună la depresie, în special modificările care implică sistemele serotoninergice și noradrenergice, care sunt implicate în substratul neurochimic al bolilor depresive primare. Substanța nigra, în sine, este implicată în apatiția depresiei, fapt confirmat de faptul că stimularea profundă a acestei structuri a unui pacient cu BP a indus depresie severă acută [15].

Recunoașterea și tratamentul depresiei la pacienții cu BP este importantă deoarece depresia are un impact major asupra handicapului general impus de boală. De fapt, depresia comportă un risc de 2,66 pentru creșterea mortalității în BP [71]. Majoritatea medicamentelor antidepressiv pot fi utilizate în siguranță în BP. Cu toate acestea, inhibitorii neselectivi ai monoaminooxidazei sunt contraindicați la pacienții care administrează levodopa din cauza reacțiilor pre-soare potențiale. De asemenea, au existat preocupări legate de utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), care în câteva cazuri au fost raportate că interacționează cu levodopa, inducând sindromul “serotoninergic” (confuzie, mioclonie, rigiditate și agitație), agravând simptomele BP. În ciuda acestor îngrijorări, mulți pacienți depresivi cu BP au fost tratați în siguranță și cu succes cu ISRS, de exemplu fluoxetină sau paroxetină (20-40 mg pe zi). Prin amplificarea “tonusului” serotoninergic și prin inhibarea potențială a neuronilor dopaminergici din substanția nigra, există un potențial, mai ales în absența tratamentului cu medicamente dopaminergice, ca ISRS să amplifice simptomele parkinsoniene, dar astfel de evenimente sunt rare [144]. De asemenea, pot fi utilizate și antidepressiv tricyclice tradiționale, deși proprietățile lor sedative și anticholinergice pot fi dăunătoare pentru pacienții vârstnici. Un studiu clinic care a testat eficacitatea pramipexolului a constatat că medicamentul este superior față de placebo în tratarea depresiei pacienților cu BP [14]. Dacă un pacient cu BP și depresie severă nu răspunde tratamentului cu medicamente antidepressiv, poate fi utilizată terapia electroconvulsivă (TEC) [34]. Într-adevăr, TEC în sine poate îmbunătăți temporar mobilitatea în BP. Tranilcromina, un inhibitor necompetitiv al monoaminooxidazei tip A și B, este un antidepressiv eficient [46], dar nu poate fi administrat în prezența levodoeia din cauza creșterii probabilității hipertensiunii.

Anxietatea. Anxiety și panica pot fi majore în BP [140]. Mulți pacienți, chiar și la începutul bolii, se plâng de pierderea încrederii în sine. În special, ei se tem de ocazii sociale și expunere publică la locul de muncă și tind să se retragă din viața socială. În parte, acest lucru se datorează anxietății vis-a-vis de prietenii și cunoștințele lor care vor percepe că suferă de

BP, precum și pierderii mobilității și răspunsurilor emoționale nonverbale la interacțiunile sociale. Cu toate acestea, unii dezvoltă, de asemenea, o stare de anxietate generalizată și deranjantă, care poate necesita tratament psihoterapeutic și tratament anxiolitic. Pacienții cu stadii mai avansate ale bolii pot prezenta anxietate profundă și chiar panică în perioadele “off” [106].

Adesea, anxietatea poate fi ușurată printr-o terapie antiparkinsoniană, dar, dacă este necontrolată și pervasive, poate necesita un antidepresiv și o benzodiazepină. Anxietatea și stresul agravează tremorul, iar alprazolam 0,25 mg în timpul acestor perioade poate oferi o ușurare. Cu toate acestea, toate aceste medicamente pot crește confuzia la cei care sunt afectați cognitiv. Mulți pacienți au perioade “off” senzoriale sau comportamentale, care însoțesc sau înlocuiesc stările “off” motorii. Simptomele comportamentale pot consta din depresie, anxietate, panică; simptomele senzoriale constau în principal din durere sau acatizie. Aceste “off-uri” senzoriale sau comportamentale sunt cele mai deranjante pentru pacient. În timp ce “off-urile” motrii reprezintă un “tonus” dopaminergic insuficient în neostriatum, “off-urile” comportamentale și senzoriale reprezintă probabil un “tonus” dopaminergic insuficient în zonele dopaminergice limbice ale creierului, cum ar fi nucleul accumbens, amigdala și cortexul cingular. Ca și “off-urile” motorii, aceste “off-uri” senzoriale răspund la administrarea medicamentelor dopaminergice. Menținerea permanentă a pacientului în starea “on” ar împiedica apariția acestor “off-uri” senzoriale, dar aceasta este o sarcină dificilă. Nu este clar dacă stimularea profundă a creierului poate depăși “off-urile” senzoriale. Adesea, pacienții cu “off-uri” senzoriale tind să administreze din ce în ce mai multă levodopa pentru a se menține în faza “on”. Acest lucru poate duce la sindromul de disfuncție a dopaminei și acești pacienți pot fi considerați ca și “dependenți de levodopa” [45].

TULBURĂRILE COGNITIVE

Așa cum este prezentat în *tab. 6*, încetinirea gândirii (bradyphrenia) și tulburarea de a găsi cuvinte (“fenomenul pe vârful limbii”) sunt frecvente la pacienții cu BP. Dacă aceste deficite sunt căutate în mod specific, aproximativ două treimi dintre pacienții cu BP timpurie vor prezenta anomalii ale funcției cognitive detectate prin teste neuropsihologice formale. În special, acești pacienți sunt slabi la efectuarea testelor care sunt sensibile la disfuncția lobului frontal (funcția executivă), cum ar fi fluența verbală, testul de sortare al cărților Wisconsin, testul Tower of London și variantele sale și testele memoriei de lucru. Performanța slabă la teste, precum acestea, sugerează ano-

malii ale funcțiilor executive ale lobului frontal, care pot fi cauzate de aferențele defectuoase din regiunile ganglionale bazale nonmotor (prin thalamus) în zonele corticale cerebrale prefrontale. Astfel, unii pacienți cu BP precoce pot prezenta un sindrom cognitiv frontal, care, uneori este descris, mai degrabă în mod incorrect, ca o demență subcorticală, în absența oricărui defect major de limbaj, memorie episodică sau disfuncție visuospatială. Substratul morfopatologic al unui astfel de sindrom cognitiv frontal în BP este discutabil. Deficiența dopaminei în regiunile nonmotorii ale striatumului, în special în nucleul caudat care primește de la și se proiectează spre cortexul cerebral prefrontal; pierderea proiecțiilor dopaminei din zona tegmentală ventrală spre lobii frontali; pierderea proiecțiilor colinergice corticale de la substantia innominata, pierderea proiecțiilor corticale noradrenergice de la locus coeruleus și degenerarea corticală cu corpi Lewy – toate pot contribui.

Tabelul 6

Cogniția și demența în boala Parkinson

1. Bradifrenia
2. Fenomenul “vârful limbii”
3. Confuzia
4. Demența

S-a dovedit că Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) este un instrument util de screening pentru disfuncția cognitivă în BP și cu mult mai sensibilă decât MMSE [69]. Utilizând teste neuropsihologice mai formale la pacienții nou diagnosticați cu BP și la subiecți control, [4] au constatat că 18,9% dintre pacienții cu BP au avut tulburare cognitivă ușoară, cu un risc relativ de 2,1. Până la urmă, majoritatea pacienților cu BP prezintă probleme de cognitive și, eventual, demență. Într-un studiu, 13 din 126 (10%) pacienți recent diagnosticați cu BP au dezvoltat demență la în mediu de 3,5 ani de la diagnosticare, corespunzând unei incidențe de demență anuală de 30,0 la 1000 persoane-ani; dezvoltarea rapidă a demenței a fost asociată cu fenotipul instabilitate posturală – tulburări de mers a BP [156]. Hely și colegii [64] au raportat deteriorare cognitivă la 84% și demență la 48% dintre pacienții cu un stadiu de 15 ani de BP. La un stadiu de 20 de ani, 83% pacienți aveau demență [65]. Aarsland și colegii [1], supraveghind pacienții timp de 8 ani, au descoperit că până în acel moment, 78% au avut declin cognitiv. Într-un alt studiu norvegian, în care pacienții cu BP au fost supravegheați timp de 12 ani, 60% au dezvoltat demență, demența crescând constant odată cu vârsta, ajungând la 80-90% până la vârsta de 90 de ani [27].

O abordare pentru a determina corelarea patoanatomică cu declinul cognitiv este măsurarea rețele-

lor funcționale detectate de tomografia cu emisie de pozitron cu fluorodioxlucoză (FDG PET). În timp ce manifestările motorii ale BP au fost legate de un model de covarianță anormal care implică căi talamo-corticale ale ganglionilor bazală, un model de covarianță care a corelat cu memoria afectată și disfuncția executivă a fost o reducere metabolică în zonele de asociere frontale și parietale asociative și o creștere relativă în regiunea vermisului cerebelar și nucleele dentate [70].

Întrebarea este în ce măsură aceste defecte neuropsihologice interferează cu viața de zi cu zi a pacienților cu BP. În acest context, două trăsături clinice ale BP merită un comentariu suplimentar, și anume bradifrenia și abulia. Bradifrenia sau încetinirea gândirii este probabil o componentă reală a BP la mulți pacienți. De exemplu, pacienții ar putea să acuze o încetinire a procesării mentale și reamintirii, iar examinarea performanței prin teste neuropsihologice ar putea să arate întârzierea deciziei privind alegerile, cu toate că deciziile finale sunt corecte. Găsirea cuvântului potrivit sau răspunsul la o întrebare pot fi lente. Fenomenul “pe vârfului limbii” se referă la faptul că pacientul cunoaște un anumit cuvânt, dar nu și-l poate aminti ca să-l spună în acel moment – o problemă adesea întâlnită în BP [93]. Unii pacienți cu BP observă că au o capacitate mai mică de a face față problemelor mentale, în special unor sarcini multiple în același timp. Cu toate acestea, măsura în care depresia ar putea contribui la astfel de probleme este controversată. Conceptul general de bradifrenie ar putea fi luat în considerare în problema mai largă a abuliei.

Impresia de ansamblu referitor la disfuncția cognitivă a pacienților nondemenți cu BP poate fi rezumată astfel: (1) Mulți, dar nu toți, pacienții cu BP precoce manifestă tulburări cognitive avansate, dar, pentru început, acestea nu interferează neapărat cu activitățile din viața de zi cu zi. (2) Cu toate acestea, un număr semnificativ de pacienți cu BP timpurie se plâng de unele schimbări cognitive, în special de încetinirea gândirii, de dificultate sau de întârziere în reamintire și de probleme legate de manipularea concomitentă a mai multor sarcini. (3) Asemenea tulburări cognitive se pot datora depresiei, atunci când există o schimbare a dispoziției, dar adesea nu există o disfuncție de acest fel. Un sondaj multicentric al pacienților nondemenți cu BP a arătat că 26% din ei au avut disfuncție cognitivă ușoară [5].

Din păcate, aceste tulburări cognitive nu par să răspundă terapiei de substituție cu dopamină, în contrast cu tulburările motorii specifice BP. Nu au efect nici antidepresivele, cu excepția cazurilor în care depresia este prezentă și anume ea este cauza încetinirii gândirii. Este foarte important să se evalueze și să se

indice tratament pentru orice depresie concomitentă. De asemenea, este important să se revizuiască terapia curentă cu medicamente. Anticolinergicele, amantadina, agonistii dopaminergici și chiar levodopa în exces ar putea afecta de asemenea funcția cognitivă, în special la pacienții vârstnici cu BP. Nu se cunoaște cert dacă aceste dificultăți cognitive sunt precursorii unei demențe. Este destul de probabil ca o minoritate din pacienții cu astfel de acuze în stadiile incipiente ale BP să progreseze spre o demență francă. Factorii de risc pentru dezvoltarea demenței sunt: factorul de creștere epidermal scăzut în ser [30], beta-amiloidul scăzut în LCR [134] și severitatea afectării olfactive [141].

DEMENȚA ȘI CONFUZIA

Din păcate, o proporție considerabilă din pacienții cu BP dezvoltă în cele din urmă o demență multifocală, pervazivă. Aceasta se întâmplă, de obicei, la pacienții vârstnici. Studiile transversale au sugerat că dintre cei cu vârsta de peste 65 de ani, aproximativ 20% vor fi demenți, comparativ cu aproximativ 10% dintre indivizii non-BP din aceeași grupă de vârstă [22]. Studiile longitudinale prospective au evidențiat faptul că până la 40% din pacienți dezvoltă demență pe măsură ce îmbătrânesc [72]. Aarsland și colegii [2] au constatat că rata de incidență a demenței este de 95,3 la 1000 persoane-an, ceea ce reprezintă un risc de șase ori mai mare decât cel al indivizilor non-BP. Evaluând pacienții cu BP în decursul a 8 ani, Aarsland și colegii [1] au descoperit că 78,2% au dezvoltat demență și, că halucinațiile, fenotipul akinetic dominant și cu tremor mixt al BP au fost factori de risc înalt pentru demență. Un alt studiu a constatat că demența a fost mai probabilă în categoria pacienților cu fenotipul instabilitate posturală – tulburări de mers al BP [25]. De fapt, în studierea incidenței demenței, Alves și colegii [9] au descoperit că pacienții cu subtipul tremor-dominant nu au dezvoltat demență până când nu au evoluat către subtipul instabilitate posturală – tulburări de mers al BP. Alte corelații pentru dezvoltarea demenței sunt: vârsta înaintată, severitatea mai mare și durata mai lungă a BP, precum și sexul masculin. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu BP, în special cei tineri, nu prezintă demență. Aarsland și colegii [4] au urmărit evoluția în timp a scorurilor MMSE și au constatat că declinul mediu anual pentru pacienții cu BP a fost de 1 punct. Dar, s-a mai constatat și o variație semnificativă între pacienți. La pacienții cu BP și demență, scăderea medie anuală a fost de 2,3 puncte – similară cu scăderea observată la pacienții cu boala Alzheimer. Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) a fost mai sensibilă ca și instrument de screening decât MMSE [69].

Dezvoltarea demenţei se asociază cu un răspuns mai slab la terapia cu levodopa în controlul simptomelor motorii [8]. La pacienţii fără demenţă, funcţia motorie în faza “off” s-a înrăutăţit la o rată anuală de 2,2% din scorul maxim de dizabilitate, iar răspunsul la levodopa a fost bine conservată pe măsură ce boala a progresat. În mod obișnuit, pacienţii care au dezvoltat fluctuaţii motorii au menţinut funcţia motorie în faza “off” mai bună decât pacienţii non-fluctuanţi ($P = 0,01$). În acelaşi timp, demenţa a fost asociată cu scoruri mai slabe “on” şi “off” cu disfuncţionalităţi motorii ($P < 0,001$) şi o magnitudine mai mică a răspunsului la levodopa după 14 ani ($P = 0,008$).

Grupul de lucru al Societăţii pentru Tulburări de Mişcare privind Demenţa a elaborat un set de criterii pentru diagnosticarea demenţei la pacienţii cu BP [43]. Demenţa din BP (DBP) este caracterizată prin afectarea atenţiei, memoriei, funcţiilor executive şi visuospatiale, iar simptomele comportamentale, cum ar fi schimbările afective, halucinaţiile şi apatia sunt frecvente. Grupul de lucru al Societăţii pentru Tulburări de Mişcare privind Demenţa a propus criterii clinice de diagnostic pentru DBP “probabilă” şi “posibilă” [43]. De asemenea, a fost propus un ghid pentru evaluarea acestor pacienţi [36].

Boala Alzheimer concomitentă, probabil coincidentă, explică în mod evident o parte din demenţa din BP [19]. Cu toate acestea, în ultimii ani, prin utilizarea de colorării anticorp antisinucleină pentru a detecta corpii Lewy, a devenit evident că degenerarea cu corpi Lewy este o altă cauză comună a demenţei [28] – a doua ca şi frecvenţa după boala Alzheimer. La pacienţii cu BP anterioară, se poate urmări progresia şi răspândirea distribuţiei neuritului Lewy observată de Braak şi colegi [21]. Demenţa din BP (DBP) este acum termenul aplicat celor la care simptomele BP au început cu cel puţin un an înainte de debutul demenţei. Vorbim despre demenţa cu corpi Lewy (DCL) [96], când demenţa precede sau apare în decursul unui an după apariţia caracteristicilor motorii parkinsoniene [90].

DCL poate coexista cu modificările patologice ale bolii Alzheimer, în special cu plăci de amiloid, mai degrabă decât cu incluziuni neurofibrilare. O ipoteză ar fi că cele două patologii, degenerarea cu corpi Lewy în cortexul cerebral şi substanţia innominată colinergică şi boala Alzheimer se pot înlocui, coexistă întâmplător, dar se însumează pentru a determina demenţa. O altă ipoteză este aceea că una predisune la cealaltă şi este interesant faptul că α -synucleina este o componentă atât a plăcilor (componenta non-amiloidă) cât şi a corpilor Lewy. Oricare ar fi mecanismul patogen, această combinaţie (pe care unii au numit-o varianta cu corpi Lewy a bolii Alzheimer) este o ca-

uză comună a demenţei în BP. Demenţa pură cu corpi Lewy este probabil mai puţin frecventă. Dar, s-a demonstrat morfopatologic, că corpii Lewy corticali pot fi asociaţi cu disfuncţie cognitivă independentă de patologia de tip boală Alzheimer [94].

Astfel, există cel puţin trei substraturi comune pentru demenţa din BP: boala Alzheimer, boala Alzheimer cu corpi Lewy şi boala difuză cu corpi Lewy (denumită de asemenea demenţă cu corpi Lewy) (DCL). O a patra posibilitate este demenţa cu doar patologia standard a BP (DBP), de obicei cu corpi Lewy în cortexul cerebral. În plus, toate celelalte cauze ale demenţei pot apărea la pacienţii cu BP, incluzând: boala cerebrovasculară, degenerescenţe mai rare cum ar fi demenţa frontotemporală şi boala Pick, tumorile cerebrale şi alte leziuni de masă intracraniană, hidrocefalia şi anomaliiile metabolice, endocrine şi ale vitaminelor. În unul dintre studiile patologice, scorul corpilor Lewy a fost semnificativ asociat cu rata declinului cognitiv [7].

Demenţa din BP (DBP) prezintă caracteristici clinice identice cu demenţa cu corpi Lewy (DCL); ambele entităţi pot fi distinse de boala Alzheimer [51]. O caracteristică de personalitate care distinge DCL/DBP de boala Alzheimer este pasivitatea (răspunsul emoţional diminuat, renunţarea la hobby-uri, apatia în creştere şi hiperactivitatea fără scop) [50]. Neuroimageria cu ligandul Pittsburgh Compound B (PIB) prin PET poate constata prezenţa amiloidului fibrilar Abeta, care este specific pacienţilor cu DBP [24]. Acesta este prezent la autopsie în absenţa bolii Alzheimer.

În consecinţă, primul pas în evaluarea unui pacient cu BP care are demenţă este de a efectua investigaţiile pentru elucidarea unor cauze de demenţă cunoscute, în special tratabile. Depresia care determină o pseudo-demenţă trebuie, de asemenea, evaluată cu atenţie. Medicamentele anticholinergice par să accelereze declinul cognitiv [40], iar retragerea unor astfel de agenţi ar putea îmbunătăţi funcţia cognitivă. După excluderea unor astfel de cauze simptomatice ale demenţei, imaginea clinică poate da indicii importante cu privire la starea degenerativă care cauzează demenţa. Problemele de memorie timpurie proeminente cu tulburări de limbaj, praxis şi tulburări vizuospatiale care indică localizarea temporo-parietală sugerează boala Alzheimer. Un curs variabil, fluctuant, cu halucinaţii proeminente (în special vizuale), confuzie şi o sensibilitate neobişnuită la neuroleptice ar putea indica demenţa cu corpi Lewy [97], adică boala difuză cu corpi Lewy. Dificultatea comportamentală, de vorbire şi memorie ar putea indica o demenţă frontotemporală sau o boală Pick.

Investigaţiile PET FDG au fost corelate cu sco-

rul de demență din UPDRS. S-a constatat o corelație cu structurile limbice stânga cum ar fi girusul cingulat, girusul parahipocampal și girusul frontal medial [159].

Indiferent de substratul patologic al demenței în BP, combinația cauzelor ridică probleme de gestionare. Dificultatea este de a menține mobilitatea cu doze adecvate de medicamente antiparkinsoniene, fără a exacerba problemele mentale și comportamentale. Tulburările comportamentale, inclusiv agresivitatea verbală și fizică, pibegiile, agitația, comportamentul sexual inadecvat, lipsa de cooperare și incontinența urinară cauzează dificultăți majore. Asistența generală structurată într-un mediu familiar este esențială. Poate fi necesară utilizarea judiciară a facilităților de îngrijire și a asistenților la domiciliu. Terapia medicamentoasă trebuie simplificată, eliminând selegilina, agenții anticholinergici, amantadina și agoniștii dopaminergici. Depresia poate necesita un tratament specific, evitând, de preferință, antidepresivele cu proprietăți anticolinergice marcate. Poate fi necesară quetiapina, care asigură atât efecte de sedare, cât și efecte antihalucinogene. Clozapina are același efect, dar necesită o verificare săptămânală pentru neutropenie. Pot fi eficiente hipnotice precum benzodiazepinele și zolpidemul. Donepezilul, care oferă un beneficiu modest în boala Alzheimer, acționează la fel și la pacienții cu BP, fără să agraveze simptomele motorii [124]. Rivastigmina și alți inhibitori ai colinesterazei active la nivel central au prezentat o îmbunătățire a apatiei, anxietății, iluziilor și halucinațiilor la pacienții cu DCL [95] și pot ameliora demența [52]. Într-un studiu clinic controlat, multicentric, placebo controlat, s-a constatat că rivastigmina oferă o îmbunătățire moderată a demenței asociate BP [42]. Memantina sa dovedit a fi superioară unui placebo în câteva studii mici [89].

Demența, cu sau fără stări de confuzie marcată, este cea mai frecventă cauză de plasare în instituții de îngrijire a pacienților cu BP, și scurtează speranța de viață [55].

COMPORTAMENTELE COMPULSIVE

O evaluare multicentrică transversală a tulburărilor de control al impulsurilor (TCI) a evaluat 3090 de pacienți cu BP [154]. Valorile de prevalență punctiformă pentru patru TCI au fost de 5,0% pentru jocurile de noroc patologice, 3,5% pentru hipersexualitate, 5,7% pentru cumpărutul compulsiv și 4,3% pentru hiperrexie. TCI au fost mai frecvente la pacienții tratați cu un agonist de dopamină decât la pacienții care nu au administrat agonist al dopaminei (17,1% față de 6,9%, rata probabilității 2,72, $P < 0,001$). Frecvența TCI a fost similară pentru pramipexol și ropinirol

(17,7% față de 15,5%). TCI-urile au devenit o problemă, în special pentru tinerii tratați cu un agonist al dopaminei.

În categoria comportamentelor compulsive, cele mai recente au fost jocurile de noroc patologice [35], care sunt acum recunoscute pe scară largă. Probabil este legată de stimularea dopaminergică din sistemul mezolimbic [58]. Tratamentul BP cu un agonist de dopamină mărește riscul de viață al unui pacient cu BP pentru jocurile de noroc patologice de la 3,4% la 7,2 [150]. La pacienții cu vârsta mai mică la debutul BP, cu trăsături de curiozitate sporită, cu antecedentele personale sau familiale de alcoolism, s-a constatat un risc mai mare pentru jocurile de noroc patologice în legătură cu administrarea agoniștilor dopaminei [153]. Jocurile de noroc patologice nu se limitează doar la pacienții cu BP care consumă agoniști dopaminergici. Această TCI s-a observat și la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu agoniști dopaminergici [146]. Într-un studiu PET al pacienților BP în timpul jocurilor de noroc, cei cu TCI de tip jocuri de noroc patologice au avut o scădere mai mare a legării raclopridei în striatarul ventral în timpul jocurilor (13,9%) decât pacienții din lotul martor (fără TCI) (8,1%), reflectând probabil o eliberare mai mare dopaminergică [138].

Într-un sondaj al altor comportamente generatoare de recompense, la 297 pacienți cu BP, prevalența hipersexualității patologice a fost de 2,4%, iar a cumpărutului compulsiv a fost de 0,7% [151]; combinate cu datele patologice privind jocurile de noroc, prevalența pe parcursul vieții a acestor comportamente s-a dovedit a fi de 6,1% și a crescut la 13,7% la pacienții ce se tratau cu agoniști ai dopaminei. În cadrul unui alt studiu efectuat pe 272 pacienți cu BP, s-a constatat că aceste comportamente compulsive au apărut la 6,6% pacienți [155]. Agoniștii dopaminei și antecedentele simptomelor de TCI înainte de debutul BP s-au dovedit a fi factori de risc.

Și mâncatul compulsiv cu creștere în greutate a fost raportat în cazul terapiei cu agoniști dopaminergici, în special cu pramipexol [83]. Acest lucru este în contrast cu pierderea tipică în greutate observată adesea la pacienții cu BP. Într-un studiu, s-a constatat că pacienții cu BP au pierdut în medie de 7,7% din greutatea corporală pe o perioadă medie de 13,1 ani de BP [148].

Termenul “punding” a fost utilizat pentru a descrie un comportament motor anormal, în care există o fascinație în legătură cu îndeplinirea unor sarcini mecanice repetitive, cum ar fi asamblarea și dezasamblarea, colectarea sau sortarea obiectelor casnice etc. [98]. “Punding” a fost raportat în legătură cu tratamentul atât cu levodopa, cât și cu agoniști,

inclusiv pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniştite [44]. O manifestare comună este comportamentul repetitiv de curăţare/rearanjare, care poate fi dizabilant. Acesta are caracteristicile asociate ale hipomaniei, apare în timpul perioadelor motorii “on” şi adesea se produce nocturn [85]. Comportamentul repetitiv răspunde slab inhibitorilor recaptării serotoninei, dar poate beneficia de antipsihotice atipice [85]. “Punding”, un termen care a fost folosit pentru prima oară pentru abuzatorii de amfetamine, este considerat o tulburare de dizregulare a dopaminei [44]. Acest comportament pare să fie o formă de tulburare compulsivă. În epocă tehnologică modernă, utilizarea excesivă a calculatorului este o formă particulară de comportament repetitiv raportată a fi cauzată de terapia cu levodopa [47]. Ponderea incidenţei este însă mai mică decât a altor comportamente compulsive [102].

Într-un mic studiu transversal, s-a constatat că amantadina reduce jocurile de noroc patologice [145], în acelaşi timp există şi publicaţii care au arătat că jocurile de noroc patologice şi alte TCI-uri sunt mai des asociate cu tratamentul cu amantadină [88].

PSIHOZELE: HALUCINAŢIILE ŞI PARANOIA

Au fost elaborate criterii pentru diagnosticarea psihozei în BP şi diferenţierea acesteia de alte cauze ale psihozei (tab. 7).

Halucinaţiile apar într-o proporţie semnificativă de pacienţi cu BP, în special la cei vârstnici. Într-un studiu comunitar din Norvegia, 10% dintre pacienţii cu BP au avut halucinaţii cu discernământ prezent şi alte 6% au prezentat halucinaţii sau delirări mai severe [6]. Forsaa şi colegii săi [48] au monitorizat pacienţii norvegieni cu BP pe parcursul a 12 ani şi au descoperit că 60% din ei au prezentat halucinaţii sau deluzii, cu o rată de incidenţă de 79,7 la 1000 persoane-an. Factorii de risc au fost vârsta mai mare la debutul bolii, doza dopaminergicilor şi tulburarea de comportament în timpul somnului REM la momentul iniţial.

Elementele psihotice par să se datoreze unei interacţiuni complexe între: substratul morfopatologic progresiv şi răspândit al bolii (degenerarea corticală Lewy difuză, plăcile şi incluziunile Alzheimer concomitente şi denervarea corticală colinergică, noradrenergică şi serotoninergică), efectele nedorite ale medicamentelor (anticolinergice, levodopa şi agonişti ai dopaminei) şi bolile intermitente (cum ar fi infecţii sau tulburări metabolice).

Halucinaţiile vizuale izolate sunt destul de frecvente [104]. Halucinaţiile auditive sunt foarte rare [74]. Halucinaţiile vizuale iau adesea forma unor oameni sau animale cunoscute, pe care pacienţii le ştiu şi sunt false halucinaţii (pseudo-halucinaţii). Chiar şi atunci când halucinaţiile nu perturbă pacientul, deoarece imaginile vizuale sunt prietenoase şi nu sunt

Tabelul 7

Criterii de diagnostic propuse pentru psihoza asociată cu PD. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al.
Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord 2007; 22(8):1061–1068

Simptome caracteristice
Prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele simptome (Criteriul A) (specificaţi care dintre simptome îndeplinesc criteriile):
Iluzii
Sentiment de falsă prezenţă
Halucinaţii
Deluzii
Diagnosticul primar
Criteriile UK brain bank pentru BP
Cronologia declanşării simptomelor de psihoză
Simptomele din Criteriul A apar după apariţia BP
Durata
Simptomul (simptomele) din Criteriul A este recurent sau continuu timp de 1 lună
Excluderea altor cauze
Simptomele din Criteriul A nu sunt mai bine explicate de o altă cauză a parkinsonismului, cum ar fi demenţa cu corpi Lewy, tulburările psihiatrice cum ar fi schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, tulburarea delirantă sau tulburarea de dispoziţie cu trăsături psihotice sau o afecţiune generală,
Simptome asociate (specificaţi dacă sunt asociate):
Cu / fără discernământ
Cu / fără demenţă
Cu / fără tratament pentru BP (specificaţi medicamente, chirurgicale, altele)

însămănător (halucinații benigne), aceste forme mai blânde se pot agrava [54]. Astfel de halucinații pot progresa într-o stare paranoică delusională (adesea în ceea ce privește infidelitatea) sau într-o stare de confuzie, cu afectarea atenției și dezorientare. FDG PET relevă faptul că pacienții cu BP și halucinații vizuale au o rată metabolică redusă în regiunile occipitotemporoparietale, cu excepția polului occipital [17]. Când apar astfel de simptome, deși terapia medicamentoasă antiparkinsonică este cea mai probabilă cauză, este mai bine să fie căutate mai întâi unele afecțiuni intercurrente, cum ar fi leziuni ischemice sau alte leziuni cerebrale, o infecție toracică sau urinară, perturbări ale electrolitelor, disfuncții renale sau hepatice, anemie sau disfuncție endocrină. Psihoza datorată medicamentelor antiparkinsonice poate fi, de obicei, contracara de antipsihotice atipice, medicamente care, de obicei, nu agravează parkinsonismul la o doză care are un beneficiu terapeutic în tratarea psihozei, și anume quetiapina și clozapina. Quetiapina pare să fie eficientă doar în psihozele mai blânde, cum ar fi halucinațiile, nu și în formele mai severe de psihoză [84]. Într-un studiu, quetiapina a avut un beneficiu clinic similar cu clozapina [101]. Deoarece quetiapina nu provoacă agranulocitoză și nu necesită monitorizarea numărului de leucocite [76] spre deosebire de clozapina, este practică inițierea tratamentului cu quetiapină dacă halucinațiile sunt ușoare. O doză de 25-50 mg pe seară poate controla confuzia și psihoza fără agravarea parkinsonismului. Quetiapina poate fi utilizată ca și hipnotic la pacienții vârstnici cu BP și pentru suprimarea dezvoltării halucinațiilor la această populație susceptibilă. În cazul în care quetiapina este ineficientă sau produce prea multă somnolență în timpul zilei sau alte efecte adverse, inclusiv agravarea parkinsonismului, ar trebui să fie încercată clozapina, începând cu 12,5 mg pe timp de noapte, pentru a evita somnolența în timpul zilei și creșterea dozei până când apar beneficiile sau efectele adverse. Este mai eficientă decât quetiapina, dar utilizarea sa necesită o monitorizare regulată a numărului de leucocite pentru a preveni riscul de agranulocitoză, care este de 1-2% [117].

O alternativă pentru antipsihoticele atipice sunt medicamentele anticholinesterazice active la nivel central care sunt utilizate în tratamentul demenței. Acestea au fost raportate ca având o eficacitate similară asupra psihozei ca și quetiapina [26].

Dacă psihoza continuă, fără un beneficiu adecvat de la antipsihotice, selegilina, anticholinergicul și amantadina ar trebui retrase din tratament. Necesitatea de anxiolitice și antidepresive trebuie reconsiderată. Dacă simptomele persistă, agonistul de dopamină trebuie redus sau oprit. Dacă este necesar, doza de

levodopa trebuie să fie scăzută lent. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, deoarece medicamentele sunt reduse pentru a îmbunătăți starea mentală, mobilitatea se deteriorează. Se ajunge la un echilibru fragil, în care pacientul fie este mobil, dar confuz, paranoic sau halucinant, fie este clar mental, dar imobil. Mai multe terapii de substituție cu dopamină sunt necesare pentru a menține mobilitatea, dar acest lucru cauzează o reapariție a confuziei și este foarte dificil să se ajungă la un compromis. În această situație, o mini-vacanță terapeutică, cu retragerea medicamentelor dopaminergice timp de 1-2 zile în fiecare săptămână, ar putea contribui la eliminarea psihotoxicității, permițând o doză rezonabilă de medicamente pentru a menține mobilitatea în celelalte zile ale săptămânii. Retragerea levodopei pentru un termen îndelungat poate agrava cu mult parazonismul și, uneori, mai ales dacă levodopa este retrasă brusc, poate provoca un sindrom "neuroleptic malign" [67]. Când vine vorba de echilibrarea psihozei induse de medicamente sau a parkinsonismului, este important de menționat că o funcție mentală intactă este mai importantă decât funcția motorie intactă.

CALITATEA VIEȚII

Măsurarea calității vieții (QoL) la 124 pacienți cu BP [131] a arătat că ea s-a deteriorat semnificativ prin severitatea bolii, măsurată prin chestionarele: PDQ-39, EQ-5D și SF 36. Cea mai mare afectare a fost observată în zonele legate de funcționarea fizică și socială, în timp ce rapoartele privind durerea și tulburările emoționale au avut o prevalență similară la pacienții cu BP și populația generală. Deteriorarea QoL a fost observată la toate grupele de vârstă și a fost similară la bărbați și femei, dar diferențele dintre pacienții cu BP și populația generală au fost cele mai semnificative pentru grupurile mai tinere de pacienți.

Din studiul QoL al pacienților cu BP efectuat în Norvegia de către Karlsen și colegii săi [78], reiese că cei mai importanți trei factori care au avut impact asupra calității vieții au fost depresia, tulburările de somn și simțul gradului scăzut de independență, ceea ce indică importanța simptomelor non-motorii ale BP. Independența ar fi afectată predominant de tulburările de mers și de echilibru. Sexualitatea face parte din calitatea vieții, iar pacienții cu BP sunt mai nemulțumiți de funcția și relația lor sexuală decât persoanele din lotul control [75].

Căderile și fracturile afectează și ele QoL. În comparație cu un număr egal de subiecți non-BP de aceeași vârstă și sex, pacienții cu BP s-au dovedit a avea un risc de fracturi de 2,2 ori mai mare și un risc de fracturi de șold de 3,2 ori mai mare [99]. Ajustând grupele de pacienți conform vârstei, predictorii inde-

pendenți ai riscului global de fractură la subiecții BP au fost sexul feminin și demența, ambele cu rapoarte de risc de 1,6. Depresia cronică a fost asociată cu un risc redus (rata de risc 0,4) – posibil că pacienții deprimați sunt mai precauți în mersul pe jos. Fracturile de șold au fost prezise de demență (gradul de risc 2.2). Sato și colegii [128] au arătat că incidența fracturilor ar putea fi redusă prin tratarea cu ribofosfor, ergocalciferol și cu vitamina D2 [128].

Pacienții cu BP tind să uite să-și ia medicamentele sau le administrează cu întârziere, ceea ce se soldează cu “wearing-off” (epuizarea efectului dozei). Ingestia eratică a medicamentelor este o problemă frecventă, care afectează negativ controlul performanței motorii și calitatea vieții [56]. Monitorizarea electronică a administrării comprimatelor este o metodologie exactă care crește complanța [57]. Îmbunătățirea calității vieții ar putea fi realizată printr-o bună respectare a orarului medicației, în special în cazul pacienților cu fluctuații motorii.

Concluzii

Simptomele nonmotorii foarte frecvent pot fi acuzate de bază în BP, cele mai frecvente fiind durerea, disfuncția urinară și anxietatea sau depresia. Prezența simptomelor nonmotor se asociază cu un diagnostic întârziat al BP, acești pacienți fiind diagnosticați eronat inițial și direcționați către alți specialiști și nu către neurologi. Modificările de personalitate sunt frecvente la pacienții cu BP, ele pot precede simptomele motorii, dar, de obicei se dezvoltă și se agravează odată cu evoluția BP.

Demența este cea mai frecventă cauză de plasare în instituții de îngrijire a pacienților cu BP, și le scurtează speranța de viață. Pentru a menține mobilitatea sunt necesare mai multe terapii de substituție cu dopamină, dar acest lucru cauzează reacții adverse și este foarte dificil să se ajungă la un compromis. Când vine vorba de echilibrarea psihozei induse de medicamente sau a parkinsonismului, este important de menționat că o funcție mentală intactă este mai importantă decât funcția motorie intactă.

Îmbunătățirea calității vieții ar putea fi realizată printr-o bună respectare a orarului medicației, în special în cazul pacienților cu fluctuații motorii.

Bibliografie

1. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease – an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 60 (3):387-392 2003.
2. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: Risk of dementia in Parkinson's disease – a community-based, prospective study. *Neurology.* 56:730-736 2001.
3. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al.: The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 61 (12):1906-1911 2004.
4. Aarsland D., Brønnick K., Alves G., et al.: The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 80(8):928-930 2009.
5. Aarsland D., Brønnick K., Williams-Gray C., et al.: Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 75 (12):1062-1069 2010.
6. Aarsland D., Larsen J.P., Cummings J.L., Laake K.: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease – a community-based study. *Arch Neurol.* 56:595-601 1999.
7. Aarsland D., Perry R., Brown A., et al.: Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol.* 58 (5):773-776 2005.
8. Alty J.E., Clissold B.G., McColl C.D., et al.: Longitudinal study of the levodopa motor response in Parkinson's disease: relationship between cognitive decline and motor function. *Mov Disord.* 24 (16):2337-2343 2009.
9. Alves G., Larsen J.P., Emre M., et al.: Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (8):1123-1130 2006.
10. Anguenot A., Loll P.Y., Neau J.P., et al.: Depression and Parkinson's disease: a study of 135 parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci.* 29 (2):139-146 2002.
11. Araki I., Kuno S.: Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68:429-433 2000.
12. Arnulf I., Ferraye M., Fraix V., et al.: Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Ann Neurol.* 67 (4):546-549 2010.
13. Barone P., Colosimo C., et al. PRIAMO study group: The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (11):1641-1649 2009.
14. Barone P., Poewe W., Albrecht S., et al.: Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 9 (6):573-580 2010.
15. Bejjani B.P., Damier P., Arnulf I., et al.: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 340:1476-1480 1999.
16. Bliwise D.L., Watts R.L., Watts N., et al.: Disruptive nocturnal behavior in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 8:107-110 1995.
17. Boecker H., Ceballos-Baumann A.O., Volk D., et al.: Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol.* 64 (7):984-988 2007.
18. Bohnen N.I., Müller M.L., Kotagal V., et al.: Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 133 (Pt 6):1747-1754 2010.
19. Boller F., Mizutani T., Roessmann U., Gambetti P.:

Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol.* 7:329-335 1980.

20. Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., et al.: Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 21:2042-2051 2006.

21. Braak H., Del Tredici K., Rub U., et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 24 (2):197-211 2003.

22. Brown R.G., Marsden C.D.: How common is dementia in Parkinson's disease?. *Lancet.* 2:1262-1265 1984.

23. Brusa L., Petta F., Pisani A., et al.: Acute vs chronic effects of l-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology.* 68 (18):1455-1459 2007.

24. Burack M.A., Hartlein J., Flores H.P., et al.: In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology.* 74 (1):77-84 2010.

25. Burn D., Emre M., McKeith I., et al.: Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21(11):1899-1907 2006.

26. Burn D.J., Rowan E.N., Allan L.M., 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.* 77 (5):585-589 2006.

27. Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E., et al.: Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 70 (13):1017-1022 2008.

28. Byrne E.J., Lennox G., Lowe J., Godwin-Austen R.B.: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52:709-717 1989.

29. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5:235-245 2006.

30. Chen-Plotkin A.S., Hu W.T., Siderowf A., et al.: Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 69 (4):655-663 2011.

31. Chester C.S., Gottfried S.B., Cameron D.I., Strohl K.P.: Pathophysiological findings in a patient with Shy-Drager and alveolar hypoventilation syndromes. *Chest.* 94:212-214 1988.

32. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G., et al.: Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol.* 65 (9):1191-1194 2008.

33. Dooneief G., Chen J., Mirabello E., et al.: An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 49:305-307 1992.

34. Douyon R., Serby M., Klutchko B., Rotrosen J.: ECT and Parkinson's disease revisited: a "naturalistic" study. *Am J Psychiatry.* 146:1451-1455 1989.

35. Driver-Dunckley E., Samanta J., Stacy M.: Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology.* 61 (3):422-423 2003.

36. Dubois B., Burn D., Goetz C., et al.: Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 22 (16):2314-2324 2007.

37. Dujardin K., Sockeel P., Delliaux M., et al.: Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (16):2391-2397 2009.

38. Earley C.J., Kuwabara H., Wong D.F., et al.: The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep.* 34 (3):341-347 2011.

39. Efthimiou J., Ellis S.J., Hardie R.J., Stern G.M.: Sleep apnea in idiopathic and postencephalitic parkinsonism. *Adv Neurol.* 45:275-276 1987.

40. Ehrt U., Broich K., Larsen J.P., et al.: Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81(2):160-165 2010.

41. Elibol B., Hattori N., Atac F.B., et al.: Distinguishing clinical features in patients with parkin mutations. *Neurology.* 54 (Suppl 3): A444 2000.

42. Emre M., Aarsland D., Albanese A., et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 351 (24):2509-2518 2004.

43. Emre M., Aarsland D., Brown R., et al.: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22 (12):1689-1707 2007.

44. Evans A.H., Stegeman J.R.: Punding in patients on dopamine agonists for restless leg syndrome. *Mov Disord.* 24 (1):140-141 2009.

45. Fahn S., Jankovic J., Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders, 2nd Edition. Ed. Expert Consult. 556 p.

46. Fahn S., Chouinard S.: Experience with tranlylcypromine in early Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 52 (Suppl):49-61 1998.

47. Fasano A., Elia A.E., Soleti F., et al.: Punding and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (8):1217-1218 2006.

48. Forsaa E.B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T., Alves G.: What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology.* 75(14):1270-1276 2010.

49. Friedman J.H., Amick M.M., Chou K.L.: Rhinorrhea and olfaction in Parkinson disease. *Neurology.* 70 (6):487-489 2008.

50. Galvin J.E., Malcom H., Johnson D., Morris J.C.: Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Neurology.* 68 (22):1895-1901 2007.

51. Galvin J.E., Pollack J., Morris J.C.: Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology.* 67 (9):1605-1611 2006.

52. Giladi N., Shabtai H., Gurevich T., et al.: Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 108 (5):368-373 2003.

53. Gjerstad M.D., Alves G., Wentzel-Larsen T., et al.: Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?. *Neurology.* 67 (5):853-858 2006.

54. Goetz C.G., Fan W., Leurgans S., et al.: The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 63 (5):713-716 2006.

55. Goetz C.G., Stebbins G.T.: Risk factors for nur-

- sing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 43:2227-2229 1993.
56. Grosset K.A., Bone I., Reid J.L., Grosset D.: Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77 (2):249-251 2006.
57. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G.: Medicine-taking behavior: implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 20 (11):1397-1404 2005.
58. Gschwandtner U., Aston J., Renaud S., Fuhr P.: Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropsychopharmacol*. 24:170-172 2001.
59. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W., et al.: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 15 (7):490-494 2009 19138875.
60. Haehner A., Hummel T., Hummel C., et al.: Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22 (6):839-842 2007.
61. Happe S., Pirker W., Sauter C., et al.: Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease with modafinil. *J Neurol*. 248:632-634 2001.
62. Hauser R.A., Wahba M.N., Zesiewicz T.A., Anderson W.M.: Modafinil treatment of pramipexole-associated somnolence. *Mov Disord*. 15:1269-1271 2000.
63. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H.: A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 16 (2):79-84 2010.
64. Hely M.A., Morris J.G.L., Reid W.G.J., Trafficante R.: Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 20 (2):190-199 2005.
65. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., et al.: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 23 (6):837-844 2008.
66. Hening W., Walters A., Kavey N., et al.: Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: Treatment with opioids. *Neurology*. 36:1363-1366 1986.
67. Hirschorn K.A., Greenberg H.S.: Successful treatment of levodopa-induced myoclonus and levodopa withdrawal-induced neuroleptic malignant syndrome: A case report. *Clin Neuropsychopharmacol*. 2:278-281 1988.
68. Homann C.N., Wenzel K., Suppan K., et al.: Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J*. 324 (7352):1483-1487 2002.
69. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D., et al.: Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 73 (21):1738-1745 2009.
70. Huang C., Mattis P., Tang C., et al.: Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 34 (2):714-723 2007.
71. Hughes T.A., Ross H.F., Mindham R.H.S., Spokes E.G.S.: Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand*. 110 (2):118-123 2004.
72. Hughes T.A., Ross H.F., Musa S., et al.: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 54:1596-1602 2000.
73. Hussain I.F., Brady C.M., Swinn M.J., et al.: Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71:371-374 2001.
74. Inzelberg R., Kipervasser S., Korczyn A.D.: Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64:533-535 1998.
75. Jacobs H., Vieregge A., Vieregge P.: Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69:550-552 2000.
76. Juncos J.L., Roberts V.J., Evatt M.L., et al.: Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 19 (1):29-35 2004.
77. Karlsen K., Larsen J.P., Tandberg E., Jorgensen K.: Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 14:237-241 1999.
78. Karlsen K.H., Larsen J.P., Tandberg E., Maeland J.G.: Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 66:431-435 1999.
79. Kasten M., Kertelge L., Brüggemann N., et al.: Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol*. 67 (6):670-676 2010.
80. Kaye J., Gage H., Kimber A., et al.: Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*. 21 (8):1270-1273 2006.
81. Kirsch-Darrow L., Fernandez H.H., Marsiske M., et al.: Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 67 (1):33-38 2006.
82. Kitamura J., Kubuki Y., Tsuruta K., et al.: A new family with Joseph disease in Japan. Homovanillic acid, magnetic resonance, and sleep apnea studies. *Arch Neurol*. 46:425-428 1989.
83. Kumru H., Santamaria J., Valldeoriola F., et al.: Increase in body weight after pramipexole treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 21 (11):1972-1974 2006.
84. Kurlan R., Cummings J., Raman R., Thal L. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 68 (17):1356-1363 2007.
85. Kurlan R.: Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 19 (4):433-437 2004.
86. Lang A.E., Johnson K.: Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 37:477-481 1987.
87. Langston J.W.: The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 59 (4):591-596 2006.
88. Lee J.Y., Kim H.J., Jeon B.S.: Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann Neurol*. 69 (1):213-214 2011.
89. Leroi I., Overshott R., Byrne E.J., et al.: Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24 (8):1217-1221 2009.

90. Lipka C.F., Duda J.E., Grossman M., et al. DLB/PDD Working Group: DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 68 (11):812-819 2007.
91. Lou J.S., Dimitrova D.M., Park B.S., et al.: Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 32(6):305-310 2009.
92. Lynch T., Sano M., Marder K.S., et al.: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition dementia parkinsonism amyotrophy complex. *Neurology*. 44:1878-1884 1994.
93. Matison R., Mayeux R., Rosen J., Fahn S.: 'Tip-of-the-tongue' phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*. 32:567-570 1982.
94. Mattila P.M., Rinne J.O., Helenius H., et al.: Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 100:285-290 2000.
95. McKeith I., DelSer T., Spano P., et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 356:2031-2036 2000.
96. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K., et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology*. 47:1113-1124 1996.
97. McKeith I.G., Perry E.K., Perry R.H.: Report of the second dementia with Lewy body international workshop – diagnosis and treatment. *Neurology*. 53:902-905 1999
98. McKeon A., Josephs K.A., Klos K.J., et al.: Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 13 (8):516-519 2007.
99. Melton L.J. 3rd, Leibson C.L., Achenbach S.J., et al.: Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord*. 21 (9):1361-1367 2006.
100. Mendonça D.A., Menezes K., Jog M.S.: Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 22 (14):2070-2076 2007.
101. Merims D., Balas M., Peretz C., et al.: Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 29 (6):331-337 2006.
102. Miyasaki J.M., Al Hassan K., Lang A.E., Voon V.: Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22 (8):1179-1181 2007.
103. Müller B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T., et al.: Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord*. 26(1):65-72 2011.
104. Naimark D., Jackson E., Rockwell E., Jeste D.V.: Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 44:296-299 1996.
105. Nausieda P.A., Weiner W.J., Kaplan L.R., et al.: Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 5:183-194 1982.
106. Nissenbaum H., Quinn N.P., Brown R.G., et al.: Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med*. 17:899-904 1987.
107. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., et al.: Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 23 (1):101-106 2008.
108. Oka H., Yoshioka M., Morita M., et al.: Reduced cardiac 123 I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology*. 69 (14):1460-1465 2007.
109. Oka H., Yoshioka M., Onouchi K., et al.: Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 130 (Pt 9):2425-2432 2007.
110. Okuma Y., Kamei S., Morita A., et al.: Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease: a study using Parkinson fatigue scale. *Mov Disord*. 24 (13):1977-1983 2009.
111. Ondo W.G., Hunter C., Moore W.: A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology*. 62 (1):37-40 2004.
112. Ondo W.G., Perkins T., Swick T., et al.: Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 65(10):1337-1340 2008.
113. Orimo S., Uchihara T., Nakamura A., et al.: Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 131 (Pt 3):642-650 2008.
114. Pardini M., Huey E.D., Cavanagh A.L., Grafman J.: Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 66 (1):92-96 2009.
115. Peralta C.M., Frauscher B., Seppi K., et al.: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24 (14):2076-2080 2009.
116. Perry T.L., Wright J.M., Berry K., et al.: Dominantly inherited apathy, central hypoventilation, and Parkinson's syndrome: clinical, biochemical, and neuropathologic studies of 2 new cases. *Neurology*. 40:1882-1887 1990.
117. Pollak P., Tison F., Rascol O., et al.: Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75 (5):689-695 2004.
118. Ponsen M.M., Stoffers D., Twisk J.W., et al.: Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*. 24 (7):1060-1065 2009.
119. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., et al.: Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 72(15):1296-1300 2009.
120. Postuma R.B., Gagnon J.F., Rompré S., Montplaisir J.Y.: Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 74(3):239-244 2010.
121. Pursiainen V., Haapaniemi T.H., Korpelainen J.T.,

- et al.: Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord.* 22 (6):828-882 2007
122. Rabey J.M., Treves T.A., Neufeld M.Y., et al.: Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 45:432-434 1995
123. Ravina B., Marder K., Fernandez H.H., et al.: Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 22 (8):1061-1068 2007
124. Ravina B., Putt M., Siderowf A., et al.: Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76 (7):934-939 2005
125. Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H., et al.: Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 21 (12):2062-2067 2006
126. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D., et al.: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 63 (2):167-173 2008
127. Rye D.B., Bliwise D.L., Dihenia B., Gurecki P.: Daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res.* 9:63-69 2000
128. Sato Y., Honda Y., Iwamoto J.: Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurology.* 68 (12):911-915 2007
129. Schapira A.H.V.: Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet.* 355:1332-1333 2000
130. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D., et al. Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators: Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology.* 71 (7):481-485 2008
131. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.: How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord.* 15:1112-1118 2000
132. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P.: What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med.* 31:65-73 2001
133. Shpirer I., Miniovitz A., Klein C., et al.: Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord.* 21 (9):1432-1438 2006
134. Siderowf A., Xie S.X., Hurtig H., et al.: CSF amyloid β 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology.* 75 (12):1055-1061 2010
135. Silver N., Allen R.P., Senerth J., Earley C.J.: A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 12 (5):440-444 2011
136. Singer W., Opfer-Gehrking T.L., Nickander K.K., et al.: Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol.* 23 (5):476-481 2006
137. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R., et al.: The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (8):1211-1216 2009
138. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurowski M., et al.: Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11 C] raclopride PET study. *Brain.* 132 (Pt 5):1376-1385 2009
139. Stefanova E., Potrebic A., Ziropadja L., et al.: Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 248 (1-2):131-137 2006
140. Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W.: Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 147:217-220 1990
141. Stephenson R., Houghton D., Sundararajan S., et al.: Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25 (13):2099-2104 2010
142. Stocchi F., Carbone A., Inghilleri M., et al.: Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 62:507-511 1997
143. Swope D.M.: Preliminary report: Use of sildenafil to treat dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 54 (Suppl 3):A90-A91 2000
144. Tesei S., Antonini A., Canesi M., et al.: Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord.* 15:986-989 2000
145. Thomas A., Bonanni L., Gambi F.: Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 68 (3):400-404 2010
146. Tippmann-Peikert M., Park J.G., Boeve B.F., et al.: Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology.* 68 (4):301-303 2007
147. Trenkwalder C., Kohnen R., Högl B., et al.: Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 26 (4):644-652 2011
148. Uc E.Y., Struck L.K., Rodnitzky R.L., et al.: Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21 (7):930-936 2006
149. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M., et al.: Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 23 (1):35-41 2008
150. Voon V., Hassan K., Zurowski M., et al.: Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 67 (7):1254-1257 2006
151. Voon V., Hassan K., Zurowski M., et al.: Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 66 (11):1750-1752 2006
152. Voon V., Kube C., Krack P., et al.: Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 21 (Suppl 14):S305-S327 2006
153. Voon V., Thomsen T., Miyasaki J.M., et al.: Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 64 (2):212-216 2007
154. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 67 (5):589-595 2010
155. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N., et al.: Association of dopamine agonist use with impulse

control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 63 (7):969-973 2006.

156. Williams-Gray C.H., Foltynie T., Brayne C.E., et al.: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 130 (Pt 7):1787-1798 2007.

157. Winge K., Fowler C.J.: Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 21 (6):737-745 2006.

158. Wong K.K., Muller M.L., Kuwabara H., et al.: Ol-

factory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett.* 484 (3):163-167 2010.

159. Wu J.C., Iacono R., Ayman M., et al.: Correlation of intellectual impairment in Parkinson's disease with FDG PET scan. *Neuroreport.* 11:2139-2144 2000.

160. Zesiewicz T.A., Helal M., Hauser R.A.: Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 15:305-308 2000.