
Malaltia de Parkinson: aspectes neuropsicològics

PID_00231217

Helena Bejr-kasem Marco

Temps mínim de dedicació recomanat: 6 hores



Índex

1. Malaltia de Parkinson. Clínica, cognició i correlació neuropatològica.....	7
1.1. Introducció	7
1.2. Clínica de la malaltia de Parkinson	7
1.2.1. Criteris diagnòstics de la malaltia de Parkinson	10
1.2.2. Tractament en la malaltia de Parkinson	11
1.3. Neuropatologia en la malaltia de Parkinson	12
1.4. Cognició en la malaltia de Parkinson i la seva correlació neuropatològica	14
1.4.1. Cossos de Lewy i α -sinucleïna	14
1.4.2. Disrupció de sistemes de neurotransmissió	15
1.4.3. Canvis patològics <i>Alzheimer-like</i>	16
1.4.4. Canvis vasculars cerebrals	16
1.5. Biomarcadors en la malaltia de Parkinson	18
2. Neuroimatgeria estructural i funcional en aspectes cognitius i conductuals en la malaltia de Parkinson.....	21
2.1. Introducció	21
2.2. Neuroimatgeria estructural i funcional en la deterioració cognitiva i demència en l'MP	21
2.3. Neuroimatgeria estructural i funcional dels trastorns conductuals en l'MP	23
2.3.1. Trastorns de l'estat de l'ànim: depressió i ansietat	23
2.3.2. Alteracions de la motivació: apatia i trastorns del control dels impulsos	25
2.3.3. Trastorns psicòtics en l'MP	27
3. Genètica i cognició en la malaltia de Parkinson.....	29
3.1. Introducció	29
3.2. Deterioració cognitiva i demència	29
3.3. Gens reguladors de la dopamina: COMT i MAOA	30
3.4. Gens implicats en l'agregació proteica: MAPT i SNCA	31
3.5. APOE	32
3.6. Gens reguladors de l'acetilcolina: BCHE	32
3.7. Gen de la glucocerebrosidasa: GBA	33
4. Deterioració cognitiva lleu associada a malaltia de Parkinson.....	34
4.1. Introducció	34
4.2. Epidemiologia de la deterioració cognitiva en la malaltia de Parkinson	34

4.3.	Factors de risc per al desenvolupament de deterioració cognitiva	35
4.4.	Criteris diagnòstics de deterioració cognitiva lleu	35
4.5.	Fenomenologia de la deterioració cognitiva en l'MP	37
4.6.	Característiques neuropsicològiques de la deterioració cognitiva lleu en la malaltia de Parkinson	38
4.6.1.	Implicació del sistema dopaminèrgic i colinèrgic en la deterioració cognitiva en la malaltia de Parkinson	39
4.6.2.	Estudis poblacionals en pacients amb malaltia de Parkinson i deterioració cognitiva lleu	40
4.7.	Influència d'altres símptomes no motors	42
4.8.	Influència de la medicació dopaminèrgica	42
5.	Demència associada a la malaltia de Parkinson i demència per cossos de Lewy.....	44
5.1.	Introducció	44
5.2.	Perfil cognitiu en la demència associada a la malaltia de Parkinson	45
5.3.	Criteris diagnòstics	46
5.4.	Símptomes neuropsiquiàtrics associats	47
5.4.1.	Apatia	48
5.4.2.	Al·lucinacions	48
5.4.3.	Trastorn de la conducta del son REM (TCSR)	49
5.5.	Tractament	49
5.6.	Demència per cossos de Lewy	50
6.	Depressió i ansietat en la malaltia de Parkinson.....	53
6.1.	Depressió en la malaltia de Parkinson	53
6.1.1.	Definició i prevalença	53
6.1.2.	Fisiopatologia	54
6.1.3.	Fenomenologia	55
6.1.4.	Impacte	56
6.1.5.	Eines diagnòstiques	57
6.1.6.	Tractament	58
6.2.	Ansietat en la malaltia de Parkinson	59
6.2.1.	Definició i prevalença	59
6.2.2.	Fisiopatologia	59
6.2.3.	Fenomenologia	59
6.2.4.	Impacte	60
6.2.5.	Eines diagnòstiques	61
6.2.6.	Tractament	61
7.	Estimulació cerebral profunda. Ús en trastorns del moviment i efectes en la cognició i la conducta.....	62
7.1.	Introducció a la DBS	62
7.2.	Malaltia de Parkinson	62
7.2.1.	Efectes de la DBS en la cognició	64

7.2.2. Efectes de la DBS en el comportament	66
7.3. Efectes de la DBS en la cognició i comportament en altres trastorns del moviment	68
7.3.1. Tremolor essencial	68
7.3.2. Dystonia	68
7.3.3. Síndrome de Gilles de la Tourette	69
7.4. Explicació racional i conclusions	70
7.5. Conclusions	71
Bibliografia	73

1. Malaltia de Parkinson. Clínica, cognició i correlació neuropatològica

Helena Bejr-kasem Marco

1.1. Introducció

James Parkinson va descriure la malaltia que porta el seu nom fa més de cent vuitanta anys, i l'L-dopa, sintetitzada a mitjan anys seixanta, continua sent el principal tractament simptomàtic de què disposem avui. La malaltia de Parkinson (MP) és el trastorn neurodegeneratiu motor més freqüent, amb una prevalença a Europa estimada de 108-207/10⁵ habitants (Von Campenhausen i altres, 2005). Encara que existeixen casos familiars associats a una causa genètica, aquests representen una minoria de pacients. La causa és, per tant, fonamentalment desconeguda, i l'edat és el factor de risc més clar per al seu desenvolupament. Es produeix per la mort de neurones dopaminèrgiques, i gran part de la seva simptomatologia està en relació amb la disminució de terminals dopaminèrgics. L'evolució de la malaltia és molt lenta, amb una fase «premotora» que pot allargar-se fins a quinze anys. Després de l'aparició de símptomes motors, els pacients presenten una fase inicial amb bona resposta a teràpia de reposició dopaminèrgica, que sol estendre's uns cinc anys. A partir d'aquí, gradualment, es desenvoluparan complicacions motores i apareixeran nous símptomes a mesura que la neurodegeneració progressi. El temps transcorregut des de l'inici de la simptomatologia motora fins a la incapacitat és altament variable entre pacients, i generalment oscil·la entre deu i vint anys.

1.2. Clínica de la malaltia de Parkinson

Els quatre pilars diagnòstics de l'MP són: bradicinèsia, rigidesa, tremolor i inestabilitat postural. Els símptomes apareixen típicament de manera unilateral i, encara que amb el temps es tornen bilaterals, generalment es manté l'asimetria. Encara que el símptoma més identificatiu de la malaltia de Parkinson és el tremolor, la veritat és que no es tracta d'un símptoma definitori ni específic. El que realment defineix la malaltia de Parkinson és el **parkinsonisme**, i això implica necessàriament la presència de **bradicinèsia**. La bradicinèsia es defineix com una escassetat i lentitud de moviments voluntaris, que es posarà de manifest en l'exploració per l'afectació de moviments repetitius. Per a diagnosticar un parkinsonisme, a la bradicinèsia s'hi ha d'afegir o bé rigidesa o bé tremolor en repòs. La gran majoria de pacients amb parkinsonisme presenten **rigidesa** al principi de la malaltia. La rigidesa es defineix com l'augment del to muscular, que es posarà de manifest en estirar de forma passiva la musculatura tant d'extremitats com axial. Aquest augment de to és constant al llarg de tot el moviment i és el que es coneix com a «rigidesa en tub de plom». Quan el tremolor s'imposa per sobre de la rigidesa, es produeix un fenomen conegut

com a «roda dentada». El tremolor parkinsonià és típicament un **tremolor de repòs** de baixa freqüència que pot afectar tant mans com peus, llavis o mandíbula, i generalment disminueix amb l'acció i augmenta amb maniobres de distracció. Pot anar associat amb tremolor postural, que generalment és menys prominent que el tremolor de repòs. El tremolor és el símptoma inicial en un 60-70 % de pacients. Encara que no es troba present en els criteris diagnòstics, els pacients amb MP presenten una **alteració de la marxa** característica, coneguda com a «marxa parkinsoniana», i que consisteix en una disminució de l'altura, l'amplitud i la cadència del pas. A mesura que la malaltia evoluciona, pot aparèixer un fenomen de *freezing*, és a dir, de «congelació» de la marxa, en la qual els pacients experimenten una detenció brusca, especialment quan intenten creuar per llocs estrets o quan necessiten caminar més de pressa. Podem observar que els peus «queden enganxats a terra» i que el pacient intenta iniciar la marxa però aconseguint només fer passos molt petits i ràpids (com un «quequeig» de la marxa). Generalment això millora en transformar l'acte automàtic que és la marxa en alguna cosa voluntària (fer-los aixecar una cama o posar-los un obstacle al davant perquè el superin). És molt característic que l'MP vagi associada a un trastorn postural, generalment en forma d'anteflexió del tronc, a vegades amb flexió de malucs, genolls i avantbraços. Alternativament pot haver-hi una desviació lateral del tronc (l'anomenada síndrome de Pisa). L'alteració de **reflexos posturals** consisteix en una dificultat per a corregir la posició del tronc. S'explora amb el pacient dempeus; l'examinador, al seu darrere, li fa una empenta brusca. Es considera que hi ha alteració quan el pacient necessita múltiples passos per a corregir la posició o si cau cap endarrere. Aquest signe generalment apareix de manera tardana en l'MP, de manera que quan apareix precoçment ens ha de fer sospitar altres processos.

Malgrat la importància dels símptomes motors, cada vegada es presta més atenció a la simptomatologia no motora de l'MP, cosa no solament útil des del punt de vista diagnòstic (ja que es troba en tots els estadis de la malaltia) sinó d'importància cabdal per al seguiment i cura d'aquests pacients, atesa la seva important repercussió en la qualitat de vida. Vegeu taula 1.

La simptomatologia no motora és altament complexa en l'MP i abasta simptomatologia tant cognitiva i neuropsiquiàtrica com trastorns del son, disfunció autonòmica, símptomes gastrointestinals i sensorials, etc.

Alguns d'aquests símptomes poden estar generats o empitjorats per la mateixa medicació dopaminèrgica (síndrome de desregulació dopaminèrgica, al·lucinacions, psicosis, hipotensió postural, somnolència diürna).

Taula 1. Simptomatologia motora i no motora de l'MP

Símptomes motors	Bradicinèsia	Rigidesa	Tremolor	Inestabilitat postural
	<ul style="list-style-type: none"> Escassetat i lentitud de moviments voluntaris 	<ul style="list-style-type: none"> Augment de resistència a l'estirament passiu d'un múscul 	<ul style="list-style-type: none"> Moviment involuntari d'una part del cos, rítmic 	<ul style="list-style-type: none"> Pèrdua dels reflexos posturals

Símp-tomes no mo-tors	Síntomes cognitius i neuropsiquiàtrics	Trastorns del son	Disfunció autonòmica	Síntomes gastroin-testinals	Altres
	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioració cognitiua • Ansietat • Depressió • Apatia • Il·lusions, al·lucinacions 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorn de conducta del son REM • Somnolència diürna • Síndrome de cames inquietes 	<ul style="list-style-type: none"> • Urgència urinària • Nictúria • Hipotensió ortostàtica • Disfunció erètil • Hiperhidrosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Salivació excessiva • Disfàgia • Restrenyiment • Agèusia (canvi en el sentit del gust) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga • Hipoòsmia • Alteracions visuals • Alteracions sensitives

Font: adaptat de Chaudhuri, Tolosa i Schapira. *Senar-motor Symptoms of Parkinson's Disease* (2a. ed.). Oxford.

L'MP va associada a **deterioració cognitiva** de manera gairebé indefectible en el curs de la malaltia, i fins al 80 % dels pacients desenvolupa demència després de vint anys d'evolució (Hely i altres, 2008). En estadis primerencs, aproximadament un 30 % de pacients presenta deterioració cognitiva lleu; aquest és un factor de risc independent per al posterior desenvolupament de demència (Muslimovic i altres, 2005). A més de la deterioració cognitiva, en l'MP resulten molt freqüents l'ansietat, la depressió, l'apatia, les il·lusions i les al·lucinacions. Tots aquests símptomes es desenvoluparan detalladament al llarg dels següents temes.

Quant als trastorns del son, el **trastorn de conducta del son REM** (TCSR) consisteix en conductes motores vigoroses associades a somnis vívids de contingut generalment desagradable durant la fase REM del son. Suposa la pèrdua de l'atonía muscular pròpia d'aquesta fase del son, i els pacients semblen «actuar» en somnis: criden, agiten braços i cames, claven puntades de peu, etc. Aquest trastorn pot aparèixer anys abans de l'inici de l'MP, i s'ha establert el TCSR com un factor de risc per al posterior desenvolupament de malalties neurodegeneratives secundàries al dipòsit d' α -sinucleïna (MP, demència per cossos de Lewy, atrofia multisistèmica). La **síndrome de les cames inquietes** (SCI) consisteix en la presència d'una sensació desagradable a les cames, generalment al vespre, que apareix en repòs i millora en moure les cames. És bastant prevalent en l'MP i, com aquesta, respon al tractament amb agonistes dopaminèrgics. No obstant això, l'SCI és molt prevalent en la població general, i no es considera un factor de risc independent per al desenvolupament d'MP.

Els símptomes de **disfunció autonòmica** més freqüents són la disfunció genitourinària, la hipotensió ortostàtica i la disfunció gastrointestinal.

La disfunció genitourinària se sol manifestar en forma d'urgència urinària (sensació de no poder contenir l'orina), nictúria (augment de la freqüència de la micció nocturna) o disfunció erètil. La hipotensió ortostàtica es defineix com una incapacitat de corregir la disminució de la tensió arterial, que es produeix de manera fisiològica quan passem d'una posició tombada o asseguda a la bipedestació, que dona generalment símptomes de mareig, cefalea o mal d'esquena. Els **símptomes gastrointestinals** són altament freqüents, i és característica l'alteració de la motilitat esofàgica, gàstrica i intestinal, que ocasiona sensació d'estar ple, nàusees, malabsorció de medicaments i restrenyiment, que pot arribar a ser molt greu. També pot haver-hi sialorrea (augment

de salivació) secundari a la hipocinèsia de la musculatura faríngia. A mesura que la malaltia avança, l'afectació de la musculatura faríngia empitjora i dona lloc a disfàgia (dificultat per empassar), amb el consegüent risc d'aspiració i pneumònia.

Els **síntomes sensorials** també són comuns i inclouen alteració de l'olfacte i de la vista i alteracions sensitives. Les alteracions visuals es manifesten en forma de visió borrosa o fins i tot visió doble. La hipoòsmia (disminució de l'olfacte) ocorre en prop del 90 % de pacients amb MP i pot precedir en anys l'inici de la simptomatologia motora. L'alteració sensitiva pot ser tan lleu com una parestèsia (sensació de formigueig o adormiment) o tan incapacitant com un dolor crònic de difícil tractament farmacològic.

1.2.1. Criteris diagnòstics de la malaltia de Parkinson

En absència de marcadors biològics o de neuroimatgeria definitoris, el diagnòstic *ante mortem* de l'MP continua sent clínic. No obstant això, no sempre és senzill, ja que existeixen altres patologies neurodegeneratives que en les fases inicials resulten indistingibles d'una MP (atròfia multisistèmica, paràlisi supranuclear progressiva, degeneració corticobasal), així com causes secundàries (lesions estructurals de sistema nerviós central, infeccions, fàrmacs, tòxics...) que poden semblar una MP. Per aquest motiu, el 1992, el Banc de Cervells de Londres va proposar uns criteris diagnòstics (Gibb i altres, 1988), que són àmpliament aplicats en la pràctica clínica. Aquests criteris, aplicats per una unitat altament especialitzada en trastorns del moviment, aconsegueixen una exactitud diagnòstica del 90 % (Hughes i altres, 2002). Recentment la Movement Disorder Society ha proposat altres criteris diagnòstics, les principals novetats dels quals és que estableixen dos nivells de diagnòstic clínic diferents, ponderen la presència de símptomes que anirien «en contra» d'una MP i, el més rellevant en el nostre cas, incorporen les manifestacions no motores com a criteri de suport diagnòstic (Ronald i altres, 2015). Això últim té una gran importància, ja que, com veurem a continuació, aquesta simptomatologia pot dominar el quadre clínic inicial d'una MP. Vegeu taula 2.

Taula 2. Criteris diagnòstics per a MP de la Movement Disorder Society 2015

Pas 1: Diagnòstic de parkinsonisme	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicínè • Almenys un dels següents: <ul style="list-style-type: none"> – Rigidesa – Tremolor de repòs a 4-6 Hz
Pas 2: Criteris de suport	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta inicial a levodopa i empitjorament després de fi de dosi • Presència de discinèsies induïdes per levodopa • Tremolor de repòs • Hipoòsmia o denervació simpàtica cardíaca (MIBG)

Font: Ronald i altres, 2015.

Pas 3: Criteris d'exclusió absoluts (descarten una MP)	<ul style="list-style-type: none"> • Signes de disfunció cerebel·losa (atàxia, nistagme, moviments sacàdics hiper mètrics) • Paràlisi supranuclear de la infraversió de la mirada, alentiment selectiu dels moviments sacàdics verticals • Diagnòstic d'una probable demència frontotemporal o una afàsia progressiva primària en els primers 5 anys d'evolució • Parkinsonisme restringit a membres inferiors durant 3 anys • Tractament amb blocadors dels receptors dopaminèrgics o depletius dopaminèrgics a dosis i temps compatibles amb un parkinsonisme farmacològic. • Absència de resposta observable a la levodopa • Dèficit sensitiu cortical, apràxia ideomotora o afàsia progressiva • DatSCAN normal • Signes i símptomes que apuntin, en opinió d'experts, a un diagnòstic alternatiu
Pas 4: Red flags (per cada red flag present ha d'haver-hi un criteri de suport)	<ul style="list-style-type: none"> • Ràpid empitjorament de la marxa, amb ús de cadira de rodes en els primers 5 anys • Absència de progressió dels símptomes durant 5 anys, almenys que s'expliqui per la medicació • Disfunció bulbar primerenca: disfonia o disàrtria marcades, disfàgia • Disfunció respiratòria inspiratòria: sospirs o estridor inspiratori • Fallada autonòmica greu en els primers 5 anys • Caigudes en els tres primers anys per alteració de l'equilibri • Anterocoli marcat o contractures de la mà o el peu en els primers 10 anys • Absència de simptomatologia no motora: alteració del son, disfunció autonòmica, hiposmia, simptomatologia neuropsiquiàtrica • Signes piramidals • Parkinsonisme bilateral simètric

Font: Ronald i altres, 2015.

No obstant això, no hem d'oblidar que el diagnòstic definitiu únicament podem obtenir-lo mitjançant l'estudi neuropatològic *post mortem*.

1.2.2. Tractament en la malaltia de Parkinson

Avui dia no existeix cap tractament eficaç per a l'MP, per la qual cosa totes les teràpies de què disposem estan dirigides a l'alleujament simptomàtic. El tractament farmacològic de l'MP és altament complex i el seu desenvolupament excedeix els objectius d'aquest tema, per la qual cosa ens limitarem a resumir les opcions farmacològiques més emprades.

Atès que els símptomes motors de l'MP es produeixen per una pèrdua de terminals dopaminèrgics, els principals tractaments estan dirigits a una reposició dels nivells de dopamina cerebrals. El primer fàrmac sintetitzat per a això va ser la **levodopa**, precursor metabòlic de la dopamina. La levodopa s'absorbeix a l'intestí prim i arriba al sistema nerviós central, on és convertida en dopamina. Per tal d'evitar que la levodopa es transformi en dopamina en l'àmbit perifèric, s'administra sempre amb un inhibidor de la descarboxilasa (**carbidopa**, **benserazida**), a fi d'augmentar la seva disponibilitat cerebral. Una vegada en el sistema nerviós central, la levodopa és convertida en dopamina, principalment en terminals presinàptiques de neurones dopaminèrgiques del cos estriat. Després d'alliberar-se a la sinapsi, la dopamina es metabolitza per la monoamina-oxidasa (MAO) o la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Per a augmentar la disponibilitat de dopamina, es poden administrar inhibidors de la MAO (IMAOs: **rasagilina**, **selegilina**) o de la COMT (**entacapona**). Alterna-

tivament, podem administrar agonistes dopaminèrgics, fàrmacs que s'uneixen a receptors dopaminèrgics en terminals postsinàptiques i exerceixen un efecte comparable al de la dopamina (**pramipexole, ropinirole, rotigotina**).

1.3. Neuropatologia en la malaltia de Parkinson

El mateix envelliment comporta la pèrdua de neurones, cèl·lules que per deficiència no tenen capacitat de regeneració. Les malalties neurodegeneratives es caracteritzen per una mort neuronal accelerada i localitzada en determinades àrees, que, en general, segueixen un patró característic, i donen lloc a diferents síndromes o malalties amb característiques clíniques pròpies. L'MP es caracteritza per la mort progressiva i heterogènia de certes poblacions neuronals, juntament amb la troballa d'inclusions neuronals conegudes com a cossos de Lewy (CL) en les cèl·lules supervivents d'aquestes localitzacions. Clàssicament, la zona d'afectació per excel·lència en l'MP és la substància negra *pars compacta* (mesencèfal), formada per neurones dopaminèrgiques que contenen melatonina (d'aquí la pigmentació pròpia d'aquest grup neuronal i la seva denominació). Els CL són inclusions intracitoplasmàtiques formades per un conjunt de més de trenta proteïnes anormals agregades, entre les quals destaquen la ubiquitina i l' α -sinucleïna (Irizarri i altres, 1998). Fisiològicament, l' α -sinucleïna es localitza tant a la sinapsi (regió presinàptica) com en el nucli (d'aquí el seu nom: sin + nucleïna), encara que el seu paper a la regió presinàptica sembla més rellevant, ja que regula el nombre de vesícules presinàptiques, el reciclatge vesicular i l'alliberament de neurotransmissors (Murphy i altres, 2000). La relació entre l'agregació aberrant d' α -sinucleïna i la destrucció neuronal no es coneix amb exactitud, però l'agregació presinàptica d' α -sinucleïna podria ser un pas important en la consegüent mort neuronal. No obstant això, encara es debat si aquests agregats exerceixen un efecte neurotòxic directe o més aviat són el resultat d'un mecanisme de defensa neuronal davant de la toxicitat de la proteïna anòmala.

En qualsevol cas, la presència d' α -sinucleïna ha permès que, mitjançant tècniques d'immunohistoquímica, es pugui establir el patró de degeneració propi de l'MP. El 2003, Braak i Braak van descriure un patró temporal de neurodegeneració en l'MP (Braak i altres, 2003) en què les estructures neuronals es veuen afectades en un sentit caudocranial. És a dir, sembla que existeix un ordre anàtmic previsible de mort neuronal. Basant-se en aquesta troballa, van establir diferents estadis en funció del grau de degeneració neuronal, que representarien els diferents graus evolutius de l'MP. Cada estadi implica l'afectació de les àrees especificades en estadis anteriors.

Estadis de Braak i Braak

Estadi 1: sistema nerviós perifèric (neurons autonòmiques), sistema olfatori (bulb olfatori), medul·la (nucli dorsal motor del vague i glossofaringi).

Estadi 2: protuberància (locus ceruli, formació reticular, nuclis del rafe posterior), substància grisa de la medul·la.

Estadi 3: protuberància (nucli pontopeduncular), mesencèfal (substància negra), diencèfal (nucli basal de Meynert), sistema límbic (amígdala).

Estadi 4: sistema límbic (amígdala), tàlem (nucli intralaminar), còrtex temporal (mesocòrtex anteromedial, regió CA2 de l'hipocamp).

Estadis 5 i 6: múltiples regions corticals (ínsula, àrees d'associació cortical, àrees corticals motores).

Atès que la simptomatologia motora respon al dèficit dopaminèrgic secundari a la degeneració de la substància negra, veiem que l'inici dels canvis citològics i moleculars en l'MP ocorren molt abans que l'aparició dels símptomes que condueixen al diagnòstic (generalment dècades abans).

En els estadis 1 i 2 solament trobem CL en estructures del sistema nerviós perifèric i el sistema nerviós entèric, així com en certes estructures del tronc cerebral, però sense afectació de la substància negra. En aquest punt podríem trobar símptomes no motors de la malaltia (hipoèsmia per afectació del bulb olfatori, restrenyiment per afectació del plexe mesentèric, trastorn de conducta del son REM per afectació del locus ceruli).

L'estadi 3 podríem considerar-lo com el punt d'origen de la degeneració del circuit dels ganglis basals. Apareixen CL i degeneració neuronal a la substància negra i tegment ventral, la qual cosa implica pèrdua d'innervació dopaminèrgica estriatal (caudat, putamen, estriat ventral), i consegüentment, alteració del complex circuit motor orquestrat pels ganglis basals, que resulta en la hiperactivitat de les projeccions estriatals de la via indirecta (globus pàl·lid intern, nucli subtalàmic) a causa que la transmissió corticoestriatal glutamatèrgica ja no és inhibida. Això comporta la possibilitat d'aparició de simptomatologia motora com bradicinèsia i rigidesa, que estarà present en la majoria de pacients en l'estadi 4, en què el grau de degeneració de la substància negra és encara més gran.

Simultàniament, es comencen a formar CL en el nucli basal de Meynert (funcions cognitives), amígdala (implicada en la memòria i en el processament de les emocions) i en el nucli pontopeduncular (funcions relacionades amb l'inici i la modulació de la marxa).

En l'estadi 4 l'amígdala s'afecta més extensament i apareix també dany al còrtex temporal, la qual cosa contribuiria a l'alteració cognitiva. En els estadis 5 i 6 es produeix una extensa afectació cortical d'àrees relacionades tant amb

Algunes aclaracions anatòmiques

El plexe mesentèric és una part del sistema nerviós autònom que proporciona innervació al sistema gastrointestinal. La funció del locus ceruli és diversa i participa primordialment en el control de l'alimentació, alerta, cicle de son i vigília, ànim i resposta de comportament a estímuls sensitius.

la regulació de la freqüència cardíaca, la pressió arterial, la respiració i la motilitat gastrointestinal (ínsula), com amb funcions cognitives (àrees temporals medials).

Els estadis proposats per Braak i Braak no han estat mancats de controvèrsia, però recalquen un missatge important: l'MP no és solament una degeneració del sistema nigrostriatal, sinó que existeix afectació de nombrosos nuclis dins del sistema nerviós central i perifèric. Això implica, lògicament, que són diverses les vies neuroquímiques afectades (dopaminèrgica, serotoninèrgica, colinèrgica, catecolaminèrgica). Aquest concepte és especialment rellevant per a la comprensió de la simptomatologia no motora d'aquests pacients, inclosos els trastorns cognitius i neuropsiquiàtrics.

1.4. Cognició en la malaltia de Parkinson i la seva correlació neuropatològica

Els trastorns cognitius són reconeguts avui dia com a símptomes amb alta prevalença i de cabdal importància en la qualitat de vida dels pacients amb MP. Clàssicament, s'ha atribuït el dèficit cognitiu de l'MP a la depleció dopaminèrgica secundària a la neurodegeneració de la substància negra, que comportava un dèficit d'aquest neurotransmissor en el cos estriat i, com a conseqüència, una fallada dels circuits frontosubcorticals. No obstant això, en els últims anys s'està avançant en aquesta concepció «subcortical» de la deterioració cognitiva en l'MP, vista l'evidència creixent de la implicació d'estructures corticals i extranigrals. De fet, són diversos els processos neuropatològics que condueixen a la deterioració cognitiva en l'MP:

- a) Acumulació de cossos de Lewy i α -sinucleïna
- b) Disrupció de sistemes de neurotransmissió
- c) Canvis patològics *Alzheimer-like*
- d) Patologia vascular cerebral

1.4.1. Cossos de Lewy i α -sinucleïna

Els estudis neuropatològics sobre la demència MP tenen limitacions importants per diverses raons, entre les quals la falta d'inclusió de pacients clínicament ben caracteritzats, la falta de criteris estrictes per a definir altres patologies i la falta d'immunohistoquímica per a la detecció de CL fins fa pocs anys. Un altre gran problema és que els estudis neuropsicològics *pre mortem* poden haver-se fet temps abans d'obtenir l'autòpsia, per la qual cosa la correlació patològica amb l'estat cognitiu de vegades pot ser poc exacta.

No obstant això, gràcies a estudis neuropatològics recents, existeix evidència suficient per assegurar que el procés patològic subjacent a la deterioració cognitiva en l'MP està en relació amb la gravetat del dipòsit de CL. Per exemple, s'ha descrit que el dipòsit de CL neocortical (però no límbic ni estriatal) es correlaciona amb una deterioració cognitiva més de pressa i per tant més risc de demència, mentre que el dipòsit de CL en àrees límbiques es correlacionava amb una major alteració de les tasques visuoespacials (Schneider i altres, 2012). Tanmateix, encara que diversos estudis neuropatològics refermin l'associació entre els CL i la cognició, el dipòsit extens cortical en els pacients amb MP no sempre comporta demència i, així com diversos estudis refermen el model de Braak i Braak i la seva relació amb la cognició global (Aarsland i altres, 2005), altres estudis suggereixen que l'acumulació de CL per si sola no explica la deterioració cognitiva de l'MP (Parkkinen i altres, 2005).

1.4.2. Disrupció de sistemes de neurotransmissió

Els canvis cognitius primerencs en l'MP, sobretot consistents en una disfunció executiva lleu que comporta alteracions en l'atenció, memòria de treball i velocitat de processament, ocorren paral·lelament a la pèrdua de **dopamina** en la substància negra i, per consegüent, a la disfunció dels sistemes frontoestriatals. Reforcen aquesta hipòtesi treballs que relacionen la dopamina amb l'aprenentatge basat en la recompensa, la flexibilitat cognitiva, la planificació, la memòria de treball, el *set-shifting* i altres tasques executives (Kulisevsky i altres, 2000). Els sistemes frontoestriatals comprenen al seu torn altres tres circuits: còrtex prefrontal dorsolateral, còrtex orbitofrontal i còrtex del cíngol anterior. Tots s'han relacionat amb múltiples mesures de disfunció executiva en l'MP (Nobili i altres, 2010).

No obstant això, a pesar que els canvis cognitius inicials secundaris a la disfunció executiva poden ser atribuïts al dèficit dopaminèrgic, existeixen altres sistemes de neurotransmissió implicats en l'alteració cognitiva de l'MP. L'acumulació d' α -sinucleïna a les neurones **colinèrgiques** del troncoencèfal ocorre de manera precoç en l'MP (Nobili i altres, 2011). Les projeccions ascendents des d'aquestes neurones es reparteixen àmpliament en el cervell, i la disrupció d'aquestes vies presenta implicacions cognitives, particularment en l'atenció, l'aprenentatge i la memòria. Aquests canvis poden produir-se de manera paral·lela i independent a la pèrdua dopaminèrgica (Pavese i altres, 2011). Encara que els dèficits colinèrgics es relacionin majoritàriament amb l'atenció i l'aprenentatge, també podrien ser el substrat per a la disrupció visual que ocorre en l'MP. Les projeccions al còrtex occipital visual mostren depleció substancial i precoç d'acetilcolina, i podrien ser l'explicació per a la presència d'al·lucinacions menors que tenen lloc en estadis primerencs en l'MP (Kuhl i altres, 1996). La importància d'aquest sistema de neurotransmissió és tal, que tant les alteracions visuoespacials com la depleció d'acetilcolina s'han relacionat amb un risc més alt de demència posterior (Bohnen i altres, 2011).

La pèrdua de neurones **noradrenèrgiques** del locus ceruli també succeeix aviat en l'MP, i pot representar un altre substrat implicat en la disfunció executiva de l'MP. De fet, en models animals i en estudis amb humans s'ha relacionat l'alteració del sistema noradrenèrgic amb l'alteració en la flexibilitat cognitiva (Kehagia i altres, 2010; Vazey i altres, 2012).

Finalment, el sistema **serotoninèrgic** podria estar implicat en la cognició, encara que els seus efectes encara no estan ben entesos. Sí que se'n coneix la implicació en la simptomatologia neuropsiquiàtrica, incloses depressió, ansietat i alteració del son, símptomes amb coneguda repercussió en les tasques atencionals i executives.

1.4.3. Canvis patològics Alzheimer-like

S'ha dit que la deterioració cognitiva de l'MP no solament està en relació amb el dipòsit d' α -sinucleïna, sinó que en determinats pacients el dipòsit de betaamiloide (propi de la malaltia d'Alzheimer) fa un paper important. Aquesta teoria es fonamenta en estudis necroscòpics en els quals s'han trobat aquests dipòsits en el cervell de pacients amb MP de manera semblant a com ocorre en la malaltia d'Alzheimer (Compta i altres, 2011) i en models animals en què s'ha demostrat que el dipòsit conjunt d' α -sinucleïna i betaamiloide comporta un grau més elevat de deterioració cognitiva (Clinton i altres, 2010).

El dipòsit de betaamiloide en la malaltia d'Alzheimer és més marcat en els lòbuls temporals i l'hipocamp. Clínicament, s'ha postulat que encara que els canvis inicials en la cognició dels pacients amb MP es relacionen primàriament amb una disfunció frontal, la progressió cap a demència comporta una implicació addicional dels lòbuls temporals (Pagonabarraga i altres, 2012).

Actualment, existeixen tècniques d'imatgeria que avaluen la presència de dipòsit amiloide *in vivo*, que mostren que existeix un subgrup de pacients amb MP que presenten aquest dipòsit, el qual a més és significativament més gran en els pacients amb MP i demència que en els pacients amb MP sense demència (Edison i altres, 2008).

1.4.4. Canvis vasculars cerebrals

La presència de lesions vasculars cerebrals de petit vas és una realitat freqüent en poblacions velles, especialment en les persones amb factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, diabetis *mellitus*). Aquestes lesions es localitzen fonamentalment en el pla subcortical periventricular, però poden aparèixer en altres estructures subcorticals i fins i tot en el pla cortical, i es relacionen no solament amb l'empitjorament de la simptomatologia motora sinó també amb el de la cognitiva.

Dins de tota la complexitat patològica de l'MP, podem trobar la presència concomitant d'aquestes lesions, tan freqüents en la població general.

En estudis poblacionals s'ha relacionat la presència d'aquestes lesions amb una afectació de funcions executives, memòria, llenguatge i construccions visuo-espacials (Cholerton i altres, 2013). En pacients amb MP aquestes lesions s'han relacionat amb un pitjor rendiment en les proves de cognició global, funcions executives, atenció, aprenentatge i memòria (Marshall i altres, 2006).

Si bé la simptomatologia motora és atribuïda als canvis en el circuit motor frontosubcortical (àrea motora suplementària-estriat-GP/SN-tàlem-còrtex frontal), existeixen altres vies frontosubcorticals que sembla que tenen més relació amb la simptomatologia no motora (circuitos prefrontals: còrtex prefrontal dorsolateral, còrtex orbitofrontal, còrtex del cíngol anterior). Els dèficits disexecutius, dependents dels circuits frontosubcorticals i presents des de les fases més inicials de l'MP, depenen fonamentalment del grau de denervació dopaminèrgica del còrtex prefrontal, i es van intensificant de manera lineal durant el curs de la malaltia. Els dèficits cognitius corticals posteriors apareixen més tardanament, depenen més de la denervació colinèrgica i de la degeneració directa d'estructures temporoparietooccipitals, i progressen més acceleradament i bruscament que els dèficits disexecutius. S'ha pogut evidenciar que l'addició de dèficits corticals posteriors constitueix el principal factor de risc per a la conversió a la demència.

Basats en l'heterogeneïtat patològica en l'MP, s'han descrit tres grups amb diferents patrons d'afectació (Halliday i altres, 2008):

- 1) Pacients amb inici precoç i més durada de la malaltia, que presenten canvis patològics concordes amb els estadis de Braak.
- 2) Pacients amb inici tardà, menor supervivència i una complexitat neuropatològica més gran amb patologies concomitants com la vascular, els canvis *Alzheimer-like* i més càrrega de CL.
- 3) Pacients amb una síndrome en què predomina la demència precoç i l'afectació neuropatològica neocortical (que seria compatible amb el diagnòstic de demència per cossos de Lewy).

Pèrdua neuronal en la substància negra

Com hem assenyalat anteriorment, el punt primari de disfunció del circuit dels ganglis basals és la pèrdua neuronal en la substància negra (circuit mesoestriatal). L'àrea tegmental ventral, propera anatòmicament a la substància negra, degenera una mica més tardanament, i estableix connexions principalment amb el sistema límbic (via mesolímbica). La via tegmental ventral s'ha implicat en els sistemes de recompensa i podria estar relacionada amb els trastorns del control d'impulsos. De la mateixa manera, s'han relacionat zones del tronc encefàlic amb símptomes no motors, per exemple, el locus ceruli:

trastorns de l'ànim; les regions límbiques: psicosi i alteracions de memòria; les àrees neocorticals: demència.

1.5. Biomarcadors en la malaltia de Parkinson

El fet que quan es diagnostica un pacient amb MP el dany neuronal ja s'hagi desenvolupat en els 5-15 anys anteriors ha portat a la cerca de biomarcadors que ens permetin identificar precoçment els pacients amb risc de desenvolupar MP, per a poder intervenir des de l'inici «molecular» de la neurodegeneració. L'objectiu és tant el coneixement del substrat molecular de l'MP com el desenvolupament de teràpies capaces d'alentir o detenir el dany neuronal.

Els biomarcadors

Els biomarcadors són paràmetres moleculars, bioquímics o cel·lulars que s'utilitzen per a mesurar una interacció entre un sistema biològic (nosaltres) i un agent nociu (l'MP) o protector (fàrmacs), que marquen tant la presència d'aquesta interacció com la resposta del sistema biològic a aquesta.

No existeix actualment un marcador diagnòstic validat per a l'MP. Tanmateix, s'han avaluat gran quantitat de mesures com la susceptibilitat genètica, l'anàlisi de teixits i fluids, la neuroimatgeria funcional i els índexs funcionals (Marshall i altres, 2006).

1) Biomarcadors genètics: durant molts anys s'ha considerat que els factors genètics no eren determinants en l'MP, atès el seu caràcter esporàdic. Avui dia es considera que certs determinants genètics podrien resultar rellevants per al desenvolupament i l'evolució de l'MP. Els anomenats estudis d'associació del genoma complet (GWAS) han detectat fins a setze *loci* de susceptibilitat genètica per al desenvolupament de l'MP, però aquests solament explicarien una petita proporció de l'heretabilitat. Molts d'aquests gens s'han relacionat amb l'estrès oxidatiu, la disfunció mitocondrial o l'acumulació de proteïnes anòmales per disfunció lisosòmica. Una de les mutacions més rellevants és la produïda en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA), que multiplica per vint el risc de patir MP i s'associa amb una major freqüència de deterioració cognitiva durant el curs de la malaltia (Seto-Sàlvia i altres, 2012). Altres factors, com les triplicacions del gen de l' α -sinucleïna o els haplotips MAP-t, també s'han associat a un major risc de demència (Seto-Sàlvia i altres, 2011).

2) Biomarcadors de tissulars i de fluids: atès que no existeix una barrera entre el líquid cefaloraquídi (LCR) i el cervell, s'ha considerat un fluid ideal per a la cerca de biomarcadors, assumint que els canvis neuropatològics es reflecteixen en la composició química de l'LCR.

a) Betaamiloide 1-42: els pacients amb demència per cossos de Lewy (DCL) presenten nivells disminuïts d'aquests pèptids en comparació amb els pacients amb MP, en els quals són normals. No obstant això, s'ha informat que en els pacients amb MP de més durada i alteració cognitiva associada, els nivells de betaamiloide 1-42 també baixen (Seto-Sàlvia i altres, 2012).

b) Betaamiloide 1-40^{OX}: nivells augmentats en la DCL en comparació de la demència associada a l'MP (Mollerhauer i altres, 2011).

c) Proteïna tau fosforilada: augmenta en la malaltia d'Alzheimer i en la DCL (Merdes i altres, 2003).

d) α -sinucleïna: existeixen discrepàncies entre publicacions, però en la majoria es descriu una disminució dels nivells en LCR d' α -sinucleïna en l'MP, DCL i en l'atròfia multisistèmica (Shi i altres, 2011).

No obstant això, atès que s'ha d'obtenir mitjançant un procediment invasiu, altres fluids com la sang i l'orina s'han utilitzat més àmpliament. La disminució dels nivells en plasma del factor de creixement epidèrmic (EGF) s'ha relacionat amb un major risc de progressió a demència en pacients amb MP (Chen-Plotkin i altres, 2011). Una aposta futura molt atractiva és l'estudi de micro-RNA associat amb diferents processos moleculars rellevants en l'MP (proliferació i supervivència de neurones dopaminèrgiques: miR-133b, disfunció mitocondrial: miR-34b/c, degradació de l' α -sinucleïna: miR-7, miR-153, etc.).

Les proteïnes de l'LCR

El 80 % de les proteïnes de l'LCR provenen de la sang i arriben a través de la barrera hematoencefàlica. El 20 % restant se sintetitza per cèl·lules del sistema nerviós central, ja sigui per secreció activa, envelliment, dany o mort neuronal. D'aquesta manera, les alteracions cel·lulars i bioquímiques que succeeixen en el cervell poden alterar la composició proteica de l'LCR.

Els pèptids A β

Els pèptids A β són resultat de l'escissió enzimàtica de la proteïna precursora d'amiloide i són importants en el processament de la informació interneuronal. Aquests pèptids es diferencien en diversos subgrups amb diferents graus de tendència a l'agregació. Les plaques d'amiloide característiques de la malaltia d'Alzheimer i la DCL consisteixen en formes llargades en l'extrem C-terminal, com succeeix amb el betaamiloide 42.

La tau és una proteïna associada a microtúbuls, per a l'estabilització dels quals és cabdal. Els cabdells neurofibril·lars oposats en la malaltia d'Alzheimer estan formats per proteïna tau hiperfosforilada.

3) Biomarcadors per neuroimatgeria: no existeixen canvis estructurals detectables per ressonància magnètica per al diagnòstic de l'MP. Els últims anys s'han desenvolupat dues tècniques que resulten útils per al diagnòstic precoç en fase motora de l'MP. La primera, el DatSCAN, és capaç de detectar un dèficit presinàptic de dopamina en el cos estriat amb una sensibilitat i especificitat altes. La sonografia transcranial, de menor potència diagnòstica, és capaç de detectar hiperecogenicitat a la substància negra, resultat de l'acumulació de ferro després de la mort neuronal, molt temps abans del desenvolupament de l'MP.

4) Índexs funcionals/conductuals: els símptomes no motors precoços reflecteixen degeneració neuronal més enllà de la substància negra (estadis 1 i 2), i inclouen alteracions en l'olfacció, en el son i en la cognició. L'establiment d'un patró cognitiu i neuropsiquiàtric concret en l'MP inicial podria utilitzar-se en

la població general per a avaluar el risc de desenvolupar una MP en un futur, cosa que ajudaria a identificar individus de risc sobre els quals aplicar potencials teràpies modificadores de la malaltia.

Lectures recomanades

Jeffrey L. Cummings (1993, agost). «Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior». *Arch Neurol* (vol. 50).

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

Dag Arslan; Jeffrey Cummings; Daniel Weintraub; K. Ray Chaudhuri. *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders*. Cambridge.

Anthony I. Lang; Andrés M. Lozano (1998, 8 d'octubre). «Parkinson's disease. First of two parts». *New England Journal of Medicine*.

2. Neuroimatgeria estructural i funcional en aspectes cognitius i conductuals en la malaltia de Parkinson

Saul Martínez-Horta

2.1. Introducció

El progressiu desenvolupament de les tècniques de neuroimatgeria ha suposat un espectacular progrés en el coneixement de les bases neuroanatòmiques i funcionals de tot l'espectre de símptomes no motors que trobem en la malaltia de Parkinson (MP). El present apartat revisa les troballes fonamentals derivades dels estudis mitjançant neuroimatgeria estructural i funcional en relació amb la deterioració cognitiva i els símptomes neuropsiquiàtrics que amb freqüència acompanyen l'MP.

2.2. Neuroimatgeria estructural i funcional en la deterioració cognitiva i demència en l'MP

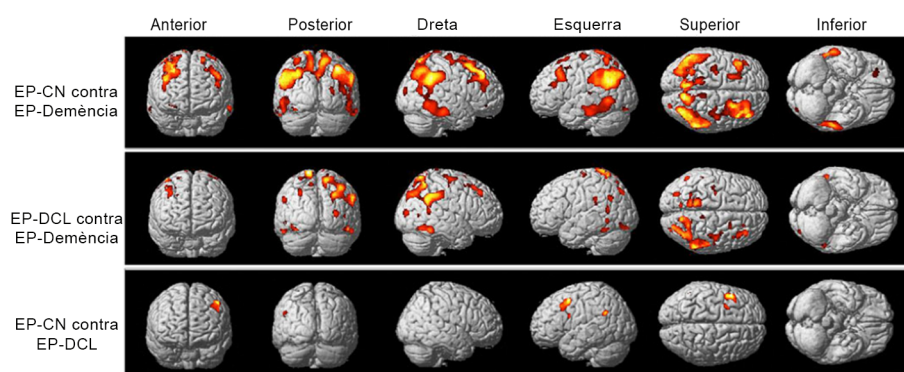
La deterioració cognitiva constitueix un símptoma cardinal de l'MP, que pot ser identificat en una gran proporció de pacients ja des de les fases més precoces de la malaltia (Janvin i altres, 2003). Si bé inicialment el perfil de deterioració cognitiva sol manifestar-se en forma de subtils dèficits de naturalesa eminentment frontaldisexecutiva, el curs d'aquestes alteracions és enormement variable (Muslimovic i altres, 2005). Així com alguns pacients evolucionen de manera relativament estable, n'hi ha d'altres que desenvolupen alteracions compatibles amb deterioració cognitiva lleu associada a l'MP (DCL-MP) i al cap de vint anys d'evolució, fins a un 80 % dels pacients presenta demència (Aarsland i altres, 2010; Aarsland i altres, 2010). Aquesta heterogeneïtat suggereix la participació de diferents mecanismes en l'etiologia de les síndromes cognitives associats a l'MP. Comprendre els mecanismes que s'alteren en la deterioració cognitiva, així com les correlacions neuronals que defineixen o fins i tot prediuen els diferents fenotips cognitius, representa avui una de les àrees de recerca més en auge.

L'estudi dels canvis estructurals relacionats amb l'estat cognitiu dels pacients amb MP ha demostrat que, ja des d'etapes molt precoces, té lloc una notable disminució del volum de substància grisa a l'escorça prefrontal dorsolateral, l'hipocamp i territoris límbics/paralímbics i que aquest patró d'atròfia es relaciona amb un pitjor rendiment en tasques de memòria verbal, rendiment visuoespacial i funcions executives (Bruck i altres, 2004). De fet, l'alteració de les funcions executives representa el símptoma cognitiu característic de l'MP, atesa l'estreta relació entre aquests processos cognitius i els territoris prefrontals extensament innervats per neurones dopaminèrgiques (Williams-Gray i altres, 2009; Dalrymple-Alford i altres, 1994). En aquest sentit, un pitjor ren-

diment executiu en els pacients amb MP es relaciona també amb atròfia en el caudat, gir temporal mitjà, precúneus i cerebel (Camicioli i altres, 2009). Quant al DCL-MP, si bé no existeix evidència que defineixi canvis específics inherents a aquesta condició, la pèrdua de volum a l'hipocamp podria ser més específica del DCL-MP (Beyer i altres, 2007; Mak i altres, 2015). En realitat, el patró d'atròfia a l'hipocamp estenent-se a territoris temporoparietals sembla comportar-se com un bon predictor de progressió cap a demència en els pacients que presenten DCL-MP (Weintraub i altres, 2012; García-García i altres, 2012).

Els estudis basats en ressonància magnètica funcional han demostrat una disminució en l'activació de l'escorça prefrontal dorsolateral en relació amb un pitjor rendiment en memòria de treball, planificació i flexibilitat cognitiva (Monchi i altres, 2007). Quant a l'interès per definir i comprendre la fenomenologia dels diferents fenotips cognitius, els estudis de metabolisme han demostrat amb robustesa la progressiva extensió d'alteracions en la captació de 18-FDG inicialment circumscrites a regions eminentment frontals cap a territoris temporoparietooccipitals (García-García i altres, 2012). Observant la captació per a lligand de l'acetilcolina, s'ha vist que ja des de fases molt precoces existeixen alteracions corticals posteriors intervingudes per dèficits colinèrgics en relació amb el rendiment cognitiu. En aquest sentit, la integritat del sistema dopaminèrgic en pacients inicials i pacients amb més de deu anys d'evolució sense deterioració cognitiva és bàsicament idèntica (Shimada i altres, 2009). En canvi, el grau d'afectació colinèrgica en pacients amb demència és molt similar al que s'observa en pacients amb demència per cossos de Lewy. En aquest sentit, sembla que la relació entre el dèficit colinèrgic i la deterioració cognitiva està present des de les primeres fases de la malaltia i que aquests dèficits, i no així els de naturalesa eminentment dopaminèrgica, expliquen i acompanyen el curs de la deterioració cognitiva a la demència en l'MP.

Figura 1. Territoris que mostren disminució de metabolisme comparant MP-demència, MP-DCL i MP cognitivament normals (MP-CN)



Font: García-García i altres, 2012.

2.3. Neuroimatgeria estructural i funcional dels trastorns conductuals en l'MP

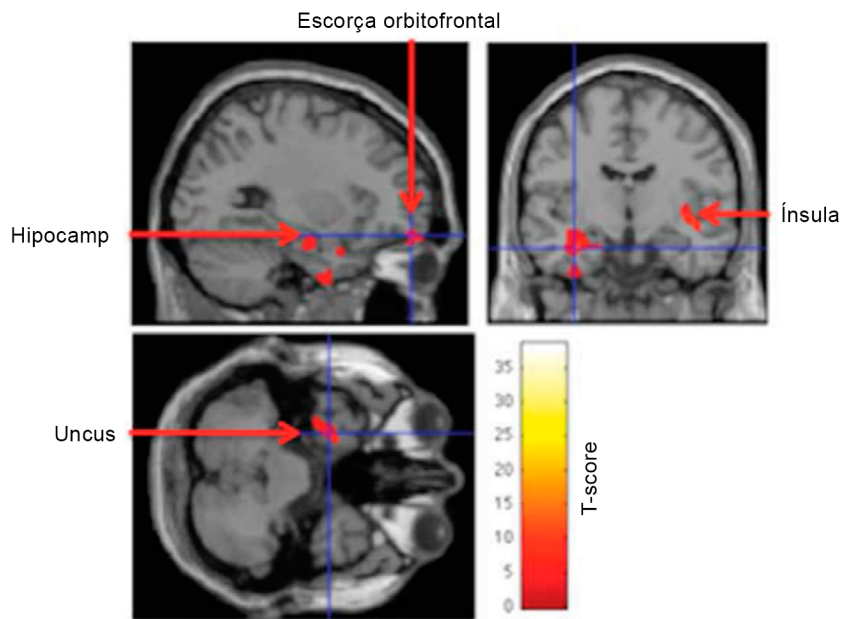
Juntament amb la deterioració cognitiva, les complicacions neuropsiquiàtriques representen una característica freqüent en l'MP intervinguda per mecanismes dopaminèrgics i no dopaminèrgics com són els agregats de cossos de Lewy i les alteracions colinèrgiques i serotoninèrgiques (Kulisevsky i altres, 2008). De manera semblant al que observem en la deterioració cognitiva, la freqüència i gravetat de molts dels símptomes neuropsiquiàtrics és variable entre individus i estadis de la malaltia. Malgrat això, certes entitats com la depressió, l'ansietat, l'apatia, la psicosi o els trastorns del control dels impulsos apareixen molt sovint.

2.3.1. Trastorns de l'estat de l'ànim: depressió i ansietat

La majoria dels estudis que de manera més precisa han delimitat canvis relacionats amb la simptomatologia depressiva i l'ansietat en l'MP han estat els que han emprat tècniques funcionals. En aquest sentit, estudis de metabolisme mitjançant tomografia per emissió de positrons van mostrar que, en els pacients amb MP i símptomes clínicament rellevants de depressió, existia un patró de menor captació d'11 C-RTI-32 en el locus ceruli i territoris límbics com l'escorça del cíngol anterior, l'amígdala, el tàlem o l'estriat ventral (Mayberg i altres, 1995). Centrant-se en mecanismes no dopaminèrgics, la gravetat de la simptomatologia depressiva sembla que es correlaciona amb alteracions serotoninèrgiques a l'escorça prefrontal dorsolateral mesurada mitjançant 11C-DASB (Boileau i altres, 2008). Emprant un altre lligand radioactiu serotoninèrgic (18F-MPPF), els pacients depressius van mostrar afectació a l'hipocamp, l'ínsula, l'escorça temporal superior i l'escorça orbitofrontal (Ballanger i altres, 2012). Pel que fa al sistema colinèrgic, un estudi mitjançant 11C-PMP mostrà una relació negativa significativa entre activitat colinèrgica i simptomatologia depressiva (Bohnen i altres, 2007). Emprant tècniques de connectivitat funcional, dos estudis han relacionat els símptomes depressius amb una disminució de la funcionalitat de les xarxes frontolímbiques (Luo i altres, 2014; Wen i altres, 2013).

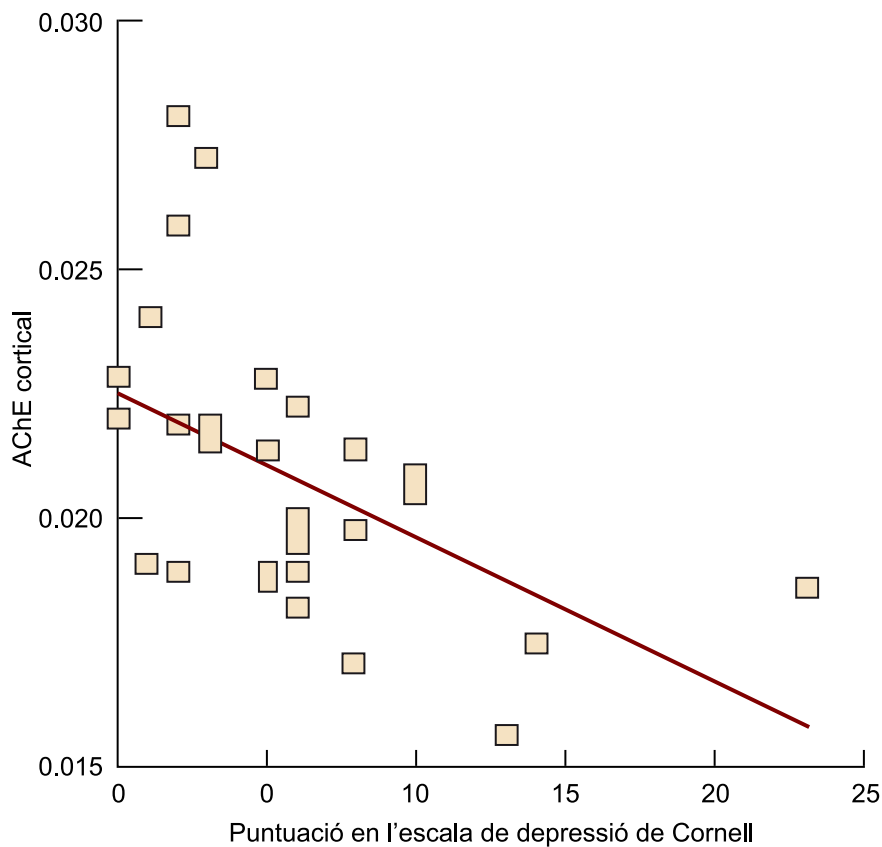
Quant a l'ansietat, és sabut que hi ha una clara relació entre aquesta i la simptomatologia depressiva, i que, per tant, molts dels mecanismes implicats podrien ser compartits entre ambdues entitats. Al seu torn, existeix evidència a favor del paper que fa el dèficit dopaminèrgic en determinades formes d'ansietat presents en la població amb MP. Un estudi mitjançant el lligand radioactiu 11C-RTI-32 per la norepinefrina va demostrar una relació negativa entre la gravetat de l'ansietat i la captació del lligand a l'amígdala bilateral (Remy i altres, 2005).

Figura 2. Àrees amb nivells inferiors de captació de 18F-MPPF en pacients amb MP i depressió comparat amb pacients sense depressió. S'observa compromís d'ínsula, escorça orbitofrontal i hipocamp



Font: Ballanger i altres, 2012.

Figura 3. Activitat cortical de l'acetilcolinesterasa en relació amb les puntuacions de depressió

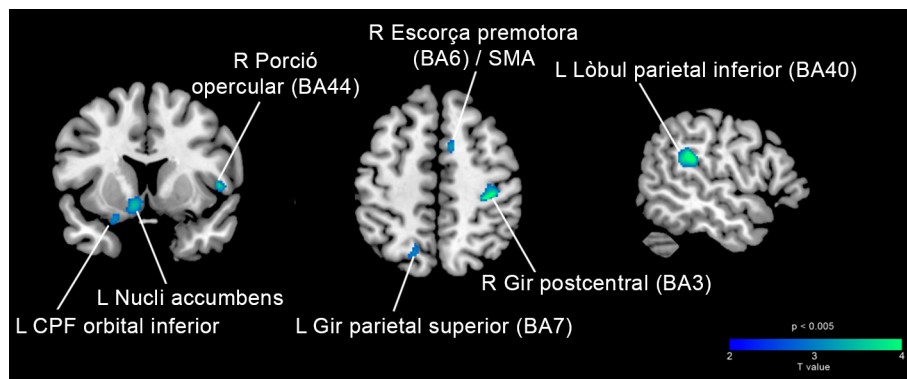


2.3.2. Alteracions de la motivació: apatia i trastorns del control dels impulsos

L'apatia representa un símptoma extremament freqüent en l'MP, que podem arribar a observar fins en un 70 % dels pacients (Martínez-Horta i altres, 2013). Encara que pugui aparèixer amb freqüència associada a la depressió, l'apatia representa una entitat diferent a la depressió quant a la seva etiologia, pronòstic i tractament. Malgrat això, les bases neuronals de l'apatia en l'MP són poc conegudes i no ha estat fins els últims anys que treballs puntuals han aprofundint en el coneixement d'aquest símptoma.

Des del punt de vista estructural, s'ha trobat una relació entre atròfia de la circumvolució del cíngol i la circumvolució frontal inferior i la gravetat de l'apatia (Reijnders i altres, 2010). Mitjançant anàlisi de la forma del nucli accumbens, un altre treball va trobar una relació entre la gravetat de l'apatia i l'atròfia d'aquest nucli (Carriere i altres, 2014). Finalment, un treball més recent ha demostrat que, comparant pacients amb i sense apatia, sense depressió ni demència, els que presenten apatia mostren atròfia al nucli accumbens i territoris corticals posteriors i, a més, que aquest patró d'atròfia es relaciona amb un pitjor rendiment cognitiu en els pacients amb apatia (Martínez-Horta i altres, 2015).

Figura 4. Territoris que mostren disminució de substància grisa en pacients amb apatia comparats amb pacients sense apatia



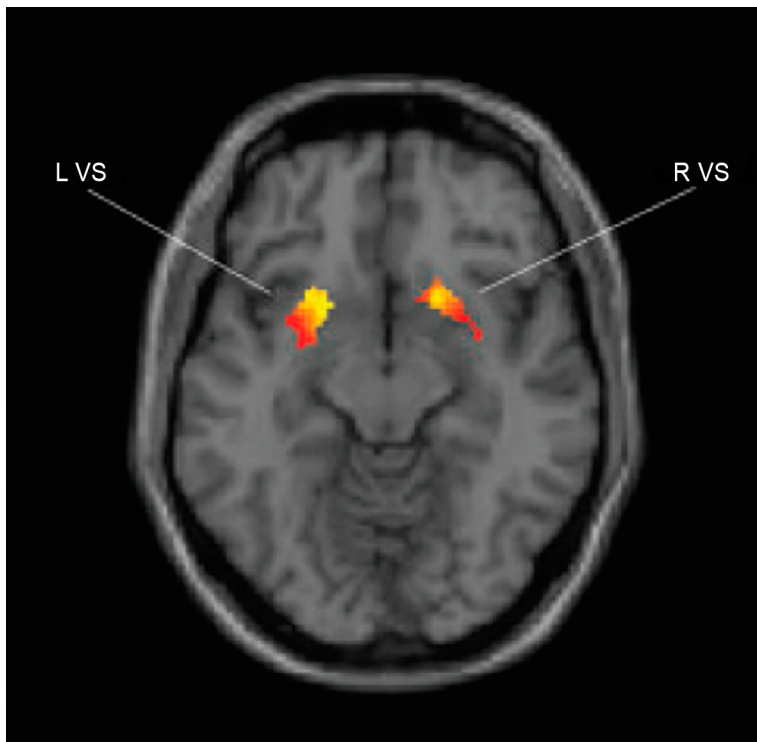
Font: Il·lustració personal de Saul Martínez Horta.

La participació de l'estriat ventral en l'apatia ha estat reforçada mitjançant estudis de neuroimatgeria en els quals es va demostrar una disminució en l'activitat funcional d'aquesta estructura en resposta a guanys econòmics durant l'execució d'una tasca d'apostes en el context de ressonància magnètica funcional (Lawrence i altres, 2011). Pel que fa a la connectivitat funcional, més recentment s'ha proposat l'alteració dels circuits límbics en relació amb la gravetat de l'apatia, tot i que aquest últim estudi no va tenir en consideració el pes dels símptomes depressius en la mostra estudiada (Baggio i altres, 2015).

Estudis emprant tomografia per emissió de positrons i lligands radioactius per a glucosa i/o dopamina han fet troballes similars, que demostren una menor disponibilitat dopaminèrgica en l'estriat ventral en els pacients amb apatia (Remy i altres, 2005).

Els trastorns del control dels impulsos (TCI) representen una greu complicació conductual present fins en un 20 % dels pacients (Weintraub i altres, 2010). Clínicament es caracteritzen per una necessitat urgent d'obtenir una gratificació immediata i, en el context de l'MP, sovint apareixen en forma d'hipersexualitat, compra compulsiva, joc patològic i menjar compulsiu. El desenvolupament de TCI s'ha relacionat amb l'inici de teràpia amb agonistes dopaminèrgics i ocorre amb més freqüència en pacients homes, joves i cognitivament preservats. Sobre la base del paper que té en la motivació, l'aprenentatge i les addiccions, l'estriat ventral i els seus receptors D3 s'han relacionat amb el desenvolupament d'aquesta condició (Grant i altres, 2006). Si bé no existeix una clara evidència que defineixi un patró d'atròfia específic en relació amb el desenvolupament de TCI, els estudis funcionals han mostrat alteració de la via mesocorticolímbica tant en metabolisme de la dopamina com d'activitat BOLD en l'estriat ventral (Steeves i altres, 2009; Rao i altres, 2010). Centrant-se específicament en la hipersexualitat, un estudi va demostrar que els pacients presentaven un increment del desig sexual en resposta a imatges amb contingut eròtic en relació amb una major activació de l'estriat ventral i escorça orbitofrontal (Politis i altres, 2013). Mitjançant SPECT, es van evidenciar troballes semblants en els pacients amb joc patològic, els quals mostren un patró d'hiperactivitat basal en les estructures cerebrals relacionades amb el processament dels senyals de recompensa (Cilia i altres, 2008).

Figura 5. Augment BOLD significatiu associat a l'exposició d'imatges amb contingut eròtic en dotze pacients amb MP i dotze pacients amb MP + hipersexualitat

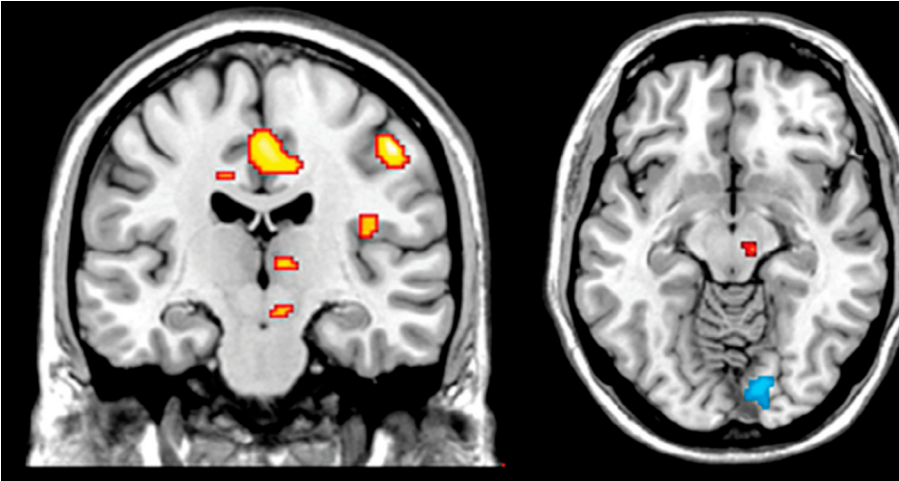


Font: Politis, Loane, Wu i altres (2003). «Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 136, pàg. 400-411).

2.3.3. Trastorns psicòtics en l'MP

Els símptomes psicòtics, siguin en forma d'al·lucinacions visuals, il·lusions o deliris, poden arribar a aparèixer fins en un 50 % dels pacients amb MP (Fenelon i altres, 2010). Tant el sistema dopaminèrgic com colinèrgic s'han relacionat amb el desenvolupament d'aquest tipus de símptomes en l'MP (Emre i altres, 2004). Tant un patró d'atròfia significativa relativa a pacients sense psicosi en regions temporooccipitals, com una disminució de l'activitat temporoparietooccipital, sembla acompanyar la presència d'al·lucinacions visuals (Okada i altres, 1999; Pagonabarraga i altres, 2014). Més específicament, un estudi que va explorar l'activació BOLD durant els episodis d'al·lucinacions va determinar que aquestes s'acompanyaven d'una disminució molt notable de l'activació en la circumvolució fusiforme i la circumvolució lingual, circumvolució occipital inferior, lòbul frontal mitjà i temporal superior (Goetz i altres, 2014). Quant a xarxa per defecte, els pacients amb al·lucinacions visuals mostren un patró de connectivitat aberrant que suggereix afectació de múltiples sistemes sensorials en la gènesi dels processos al·lucinatoris en l'MP (Yao i altres, 2014).

Figura 6. Activació durant els episodis d'al·lucinacions visuals



Territoris on augmenta (vermell, groc) i disminueix (blau) l'activació durant els episodis d'al·lucinacions visuals. Font: Goetz, Vaughan, Goldman i Stebbins (2014). «I finally see what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 29, pàg. 115-117).

3. Genètica i cognició en la malaltia de Parkinson

Saul Martínez-Horta

3.1. Introducció

La deterioració cognitiva constitueix una troballa freqüent en la malaltia de Parkinson (MP) i s'associa a un increment de la morbiditat i la mortalitat (Aarsland i altres, 2008). Malgrat el seu curs variable, prop del 20 % dels pacients recentment diagnosticats presenta símptomes compatibles amb deterioració cognitiva lleu associat a l'MP (MP-DCL) i al llarg del curs de la malaltia, fins a un 80 % dels pacients evolucionen cap a la demència (Aarsland i altres, 2009; Aarsland i altres, 2001; Hely i altres, 2008). Els biomarcadors genètics relacionats amb la deterioració cognitiva aporten informació addicional sobre el risc existent en relació amb la progressió de la deterioració cognitiva, a més de facilitar la comprensió sobre els mecanismes biològics subjacents a l'heterogeneïtat cognitiva inherent a l'MP (Morley i altres, 2012).

3.2. Deterioració cognitiva i demència

La selecció dels gens candidats que podrien exercir un paper en els aspectes cognitius relacionats amb l'MP ha estat eminentment guiada sobre la base de les hipòtesis existents sobre els possibles mecanismes fisiopatològics relacionats amb les disfuncions cognitives i la demència en l'MP. Encara que aquesta aproximació podria resultar *a priori* simple, cal tenir en consideració la complexitat que deriva de l'enorme heterogeneïtat cognitiva present en l'MP (Emre i altres, 2007).

Les alteracions cognitives en l'MP impliquen múltiples dominis cognitius com l'atenció, les funcions executives, la memòria o les habilitats visuoespacials (Foltnie i altres, 2004).

La cerca de predictors neuropsicològics de progressió de la deterioració cognitiva ha constituït una important font de treballs científics. En aquest sentit tenen un remarcable interès els resultats derivats de l'estudi longitudinal a deu anys CamPaIGN (Foltnie i altres, 2004). Aquest treball ens ha mostrat l'existència de dos grans perfils de disfunció cognitiva en l'MP:

a) Un perfil amb molta prevalença caracteritzat per alteracions eminentment disexecutives que no sembla associar-se a una progressió generalitzada de la deterioració cognitiva cap a la demència.

b) Un perfil amb alteracions precoces en dominis relacionats amb el coneixement semàntic i les habilitats visuoespacials i visuoconstructives i, per tant, de topografia cortical posterior, que sí que sembla que prediu de manera fefaent la progressió cap a la demència (Williams-Gray i altres, 2013; Williams-Gray i altres, 2009). Aquesta observació va apuntar la possibilitat que podria haver-hi dos mecanismes fisiopatològics independents subjacents a la deterioració cognitiva en l'MP.

Resulta àmpliament acceptat que les alteracions de tipus frontals executives observades en l'MP són conseqüència de l'alteració dopaminèrgica en els circuits frontosubcorticals (Owen, 2004). En canvi, les troballes clinicopatològiques mostren agregats proteics corticals en forma de cossos de Lewy i patologia de tipus Alzheimer (MA) que representarien el mecanisme bàsic de la demència en l'MP (Aarsland i altres, 2005; Compta i altres, 2011). El sistema colinèrgic també sembla jugar un paper crucial en les alteracions corticals que es relacionen amb la progressió a la demència, tal com han demostrat estudis basats en tomografia per emissió de positrons (Bohnen i altres, 2003).

En aquest sentit, els estudis han explorat les associacions genotip-fenotip per a dos grups fonamentals de gens candidats: els implicats en la regulació dopaminèrgica, inclòs el gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) i el gen de la monoamina-oxidasa (MAOA), i els eminentment relacionats amb l'agregació de proteïnes i la formació de cossos de Lewy, inclòs el gen de l'MAPT i l'SNCA. Més posteriorment, un altre gen candidat que ha estat explorat en profunditat és el gen de l'apolipoproteïna E (APOE), que ha estat proposat com a potencial responsable del risc a desenvolupar demència en l'MP sobre la base de la ja coneguda relació entre aquest gen i la susceptibilitat a l'MA. Pel que fa al sistema colinèrgic, només s'ha estudiat el gen de la pseudocolinesterasa (BCHE). Finalment, les mutacions en GBA, conegudes com el factor més gran de risc per al desenvolupament d'MP, s'ha dit que podrien predisposar a un fenotip de l'MP on la deterioració cognitiva és predominant (Velayati i altres, 2010).

3.3. Gens reguladors de la dopamina: COMT i MAOA

El gen de la COMT presenta un polimorfisme molt comú de valina (Val) per metionina (Met) en el codó 158. La forma Met de la proteïna té menor termoestabilitat, la qual cosa dóna lloc a una reducció del 40 % de l'activitat enzimàtica en l'escorça frontal en la població homozigota per Met enfront de la població homozigota per Val. És ben conegut que els polimorfismes de COMT Val¹⁵⁸Met tenen conseqüències en el pla cognitiu i conductual en la població sana. Així doncs, els individus amb baixa activitat enzimàtica (Met/Met) i per tant amb nivells més alts de dopamina prefrontal, mostren un millor rendiment en tasques relacionades com el Wisconsin Card Sorting Test o la resolució de problemes (Barnett i altres, 2007), així com un patró d'activació alterat de les xarxes prefrontals durant l'execució de tasques de memòria de treball o atenció (Blasi i altres, 2005; Egan i altres, 2001). A partir d'això, aquestes variants genètiques són excel·lents candidats per explicar l'heterogeneïtat ob-

servada en el rendiment en funcions executives en l'MP. En un estudi basat en 288 pacients es va demostrar la relació entre COMT Val¹⁵⁸Met i l'execució de la torre de Londres, però aquesta relació es va obtenir en la direcció oposada a l'observada en població sana (Foltnie i altres, 2004). Així doncs, la baixa activitat enzimàtica de COMT (Met/Met) va aparèixer relacionada amb un pitjor rendiment en la tasca, sobretot quan els pacients estaven sota els efectes del tractament de reemplaçament dopaminèrgic (Foltnie i altres, 2004). Posteriorment, es va poder observar que aquest patró de pitjor rendiment es relacionava amb una disminució de l'activitat oxigenodependent (BOLD) a les xarxes frontoparietals durant l'execució de la tasca en una ressonància magnètica funcional (Williams-Gray i altres, 2008; Williams-Gray i altres, 2007). Així doncs, si bé sembla evident que els polimorfismes de COMT exerceixen influència sobre el rendiment atencional i executiu dels pacients, aquest efecte es produeix en la direcció oposada a la coneguda en població sana. Aquest fenomen ha estat explicat sobre la base de l'efecte de «sobredosi» o sobreestimulació dopaminèrgica que exacerba la presència del polimorfisme Met/Met al costat del tractament farmacològic i que ens recorda la relació d'O invertida que existeix entre els nivells de dopamina prefrontal i el rendiment cognitiu (Gotham i altres, 1988; Gotham i altres, 1986). En aquest sentit, a mesura que la malaltia progressa i que, per tant, disminueixen els nivells de dopamina, aquest efecte deleteri de sobreestimulació dopaminèrgica es veu compensat, i és llavors quan els pacients Met/Met mostren un millor rendiment cognitiu (Williams-Gray i altres, 2009).

La variació genètica de MAO també es presenta com a candidat a influenciar l'heterogeneïtat cognitiva en l'MP. Específicament, un haplotip en MAOA derivat d'un polimorfisme de nucleòtid simple en l'exó 8 està associat amb una alteració en l'expressió dels nivells d'mRNA en l'escorça prefrontal de les dones (Pinsonneault i altres, 2006) i, per tant, aquesta variant genètica representa també un candidat potencial de cara a explicar la modulació de les funcions executives. Malgrat això, un estudi amb 410 pacients no va trobar cap relació entre aquesta variant i el rendiment en funcions executives.

3.4. Gens implicats en l'agregació proteica: MAPT i SNCA

Diferents estudis han demostrat la relació entre determinades variacions en el gen que codifica per a la proteïna tau (MAPT) i el risc a desenvolupar no solament taupaties com la paràlisi supranuclear progressiva o la degeneració corticobasal (Galpern i altres, 2006), sinó també per a MP (Goris i altres, 2007). Si bé en la majoria dels casos d'MP idiopàtica no es troba evidència de patologia tau, existeix cada vegada més certesa que tau interactua amb α -sinucleïna en la formació de cossos de Lewy. Per això, tant MAPT com SNCA són candidats a influir en el desenvolupament de demència associada a l'MP, així com MP *per se*. En particular, nombrosos estudis han demostrat la relació entre l'haplotip H1/H1 de MAPT i l'MP (Goris i altres, 2007; Nalls i altres, 2011). En l'estudi CamPaIGN, es va estudiar l'efecte d'aquest haplotip així com de variacions en SNCA i l'efecte combinat d'aquests elements sobre la deterioració cognitiva

i la demència en l'MP (Goris i altres, 2007). Els resultats van demostrar que l'haplotip H1/H1 de MAPT té un efecte molt notable sobre la deterioració cognitiva en les primeres fases, efecte que no va ser observat per a l'haplotip H2. Quant a SNCA, si bé no es va trobar cap efecte sobre la cognició, la combinació de MAPT H1 i l'al·lel G d'SNCA es va relacionar amb el grup on es feia més evident la progressió de la deterioració cognitiva, cosa que suggereix un possible efecte d'interacció entre ambdues variants genètiques. Al cap de deu anys de seguiment, 18 de 65 portadors d'H1/H1 enfront d'1 de 34 d'H2 havien desenvolupat demència, i es va veure que el risc a desenvolupar demència després de cinc anys de seguiment és dotze vegades més gran en els portadors d'H1/H1 (Pinsonneault i altres, 2006). A més, els estudis *post mortem* han demostrat que la variant H1 de MAPT té un impacte directe sobre la patologia per cossos de Lewy (Colom-Cadena i altres, 2013). Els mecanismes funcionals que explicarien com l'haplotip H1 facilita l'agregació de proteïnes és desconegut, encara que es postulen alteracions en la transcripció de tau (Tobin i altres, 2008).

3.5. APOE

A partir de la ben establerta relació entre APOE i la susceptibilitat a desenvolupar MA (Farrer i altres, 1997), es va iniciar tot un seguit d'estudis en què s'explorava la possible relació entre aquest gen i la susceptibilitat a desenvolupar MP i deterioració cognitiva i demència en l'MP. APOE té tres al·lells (APOE-ε2, APOE-ε3 i APOE-ε4), i és APOE-ε4 el que s'ha associat amb el risc de desenvolupar MA, mentre que APOE-ε2 sembla que té un efecte protector (Farrer i altres, 1997). Si bé les bases de l'efecte que APOE té en l'MA són parcialment conegudes, sembla indiscutible que té un paper important en el pla molecular en la neurodegeneració intervinguda per α-sinucleïna (Gallardo i altres, 2008). En una metaanàlisi en què es van incloure 4.000 casos i 10.000 controls, es va observar una molt modesta sobrerepresentació d'APOE-ε2 en els pacients amb MP (Williams-Gra i altres, 2009).

Observant APOE-ε4, i la seva possible relació amb la demència, es va observar també una sobrerepresentació d'aquest al·lel en la població amb MP i demència (Williams-Gray i altres, 2009). Malgrat això, aquestes troballes segueixen en debat a causa que la mida de la mostra per als pacients dementats era petita i els criteris emprats per al diagnòstic de demència eren poc consistents. En estudis més recents, no s'ha trobat cap relació entre APOE-ε4 i el rendiment cognitiu, tot i que un treball sí que va relacionar la velocitat de la progressió del declivi cognitiu a més edat amb l'al·lel APOE-ε4 (Morley i altres, 2012). D'aquesta manera, sembla que MAPT exerceix el seu efecte en les primeres fases de l'MP, mentre que APOE-ε4 ho fa en fases tardanes.

3.6. Gens reguladors de l'acetilcolina: BCHE

L'enzim BCHE està implicat en la degradació de l'acetilcolina i és sabut que la seva activitat està incrementada en l'hipocamp i l'escorça temporal dels pacients amb MA (Ballard, 2002; Perry i altres, 1978). A més, l'activitat de BC-

HE en l'escorça temporal es correlaciona amb la taxa de deterioració cognitiva en la demència per cossos de Lewy (Perry i altres, 2003). En el context de l'MP, l'eficàcia de la rivastigmina, un inhibidor dual de l'acetilcolinesterasa i la pseudocolinesterasa, que millora els símptomes de deterioració cognitiva en la demència, suggereix que BCHE podria exercir un paper crucial en aquesta condició (Emre i altres, 2004; Bartels i altres, 1992).

Malgrat això, hi ha pocs treballs que hagin explorat el paper que determinades variants en BCHE –com la variant K, que resulta en una reducció en sèrum del 30 % de les concentracions de BCHE i de la progressió de la deterioració cognitiva en MA– podrien exercir sobre el desenvolupament de demència en l'MP (Bartels i altres, 1992; Holmes i altres, 2005).

3.7. Gen de la glucocerebrosidasa: GBA

Les mutacions de GBA causen la malaltia de Gaucher, en la qual el parkinsonisme i els dipòsits de cossos de Lewy constitueixen elements freqüents (Cappabio i altres, 2008). A més, els portadors de mutacions en GBA estan sobrerrepresentats significativament en la població amb MP, fins i tot en aquells amb formes aparentment esporàdiques de la malaltia. Per això, les mutacions en GBA representen la causa genètica més freqüent relacionada amb l'MP (Velayati i altres, 2010). El mecanisme subjacent a aquesta relació és poc conegut, però els estudis neuropatològics han demostrat la colocalització de GBA amb cossos de Lewy en els portadors de la mutació, cosa que reforça la idea que les mutacions en GBA contribueixen directament en l'agregació d' α -sinucleïna (Westbroek i altres, 2011; Goker-Alpan i altres, 2010). Així, resulta plausible pensar que les mutacions de GBA també contribueixen a la demència precoç en MP. En aquest sentit, estudis recents han mostrat resultats que reforcen aquesta teoria. En un treball fet amb 225 pacients amb MP es va demostrar que el 50 % dels portadors de mutacions de GBA presentaven demència, mentre que aquesta solament estava present en el 24 % dels no-portadors (Tanca-Sàlvia i altres, 2012). Un altre estudi en què es va fer una exhaustiva avaluació neuropsicològica va demostrar que els portadors de mutacions de GBA presenten amb més freqüència alteracions de la memòria i funcions visuoespacials, de manera que el perfil cognitiu cortical posterior que predisposa a demència en MP es troba més fàcilment en individus portadors de mutació de GBA (Alcalay i altres, 2012).

4. Deterioració cognitiva lleu associada a malaltia de Parkinson

Helena Bejr-kasem Marco

4.1. Introducció

A la fi del segle XIX la presència de trastorns cognitius i neuropsiquiàtrics es va postular com a inherent a la malaltia de Parkinson (MP), però l'interès per la simptomatologia no motora va trigar a desenvolupar-se. Ha estat en els últims trenta anys quan s'ha produït un gran avanç en la matèria i s'ha estudiat en profunditat l'epidemiologia, les característiques neuropsicològiques i les bases biològiques, bioquímiques i estructurals de la deterioració cognitiva i la demència en l'MP. En aquest apartat, intentarem resumir els coneixements actuals sobre la deterioració cognitiva lleu en l'MP i en el següent parlarem de la deterioració en grau de demència.

4.2. Epidemiologia de la deterioració cognitiva en la malaltia de Parkinson

La prevalença de demència en l'MP s'ha estimat en el 30 % aproximadament, és a dir, un risc de quatre a sis vegades més gran de desenvolupar demència que la població general (Aarsland i altres, 2005). No obstant això, si fem un estudi de prevalença acumulada, veiem que la prevalença de la demència és del 28 % després de cinc anys de seguiment, del 48 % després de quinze anys i del 83 % després de vint anys (Hely i altres, 2008).

D'això podem inferir que els canvis neuropatològics esdevinguts any rere any en el curs de l'MP semblen conduir, gairebé invariablement, a una deterioració cognitiva i a una posterior demència.

Tanmateix, cal tenir en compte que, com en altres demències, l'alteració cognitiva en l'MP presenta un contínuum que va des de dèficits lleus (presentes fins en un 30 % dels pacients en el moment del diagnòstic) fins a la demència avançada (Muslimovic i altres, 2005). La velocitat de progressió d'un extrem a l'altre és altament variable, i és precisament aquesta variabilitat el que explica que molts d'aquests pacients mai arribin a desenvolupar una deterioració cognitiva clínicament rellevant. En l'altra cara de la moneda, existeixen pacients amb una deterioració cognitiva accelerada, que condueix al desenvolupament de demència precoçment.

Per tant, conèixer què passa en aquestes «fases inicials» de la deterioració cognitiva és fonamental per a poder predir quins pacients tindran més risc de desenvolupar demència. Les implicacions d'això superen de llarg la informa-

ció pronòstica de cara al pacient (ja rellevant), atès que l'estudi en profunditat d'aquest període de la malaltia ens apropa al substrat neurobiològic de la deterioració cognitiva i, per tant, al futur desenvolupament de teràpies modificadores de la malaltia.

4.3. Factors de risc per al desenvolupament de deterioració cognitiva

L'estudi clínic demogràfic i genètic dels pacients amb MP que acaben desenvolupant demència ha portat a establir els factors de risc per al desenvolupament de la malaltia (Williams-Gray i altres, 2009; Dujardin i altres, 2009):

- Polimorfismes en el gen MAPT (haplotip H1) que predisposen a una major càrrega d'agregats tau en el neocòrtex.
- Portadors de mutacions en el gen de l' α -sinucleïna (SNCA).
- Mutacions heterozigotes en el gen glucocerebrosidasa (GBA).
- Edat avançada (>70 anys).
- Major disfunció motora (UPDRS-III) des de l'inici de l'MP.
- MP fenotip rigidoacínètic (no tremòric).
- Menor nivell educatiu.
- Presència d'al·lucinacions visuals.
- Depressió.
- Presència de trastorn del son REM.
- Somnolència diürna moderada/greu.
- Apatia.

4.4. Criteris diagnòstics de deterioració cognitiva lleu

La necessitat d'estudiar les fases inicials de la deterioració cognitiva en l'MP ha donat lloc a la creació d'un constructe denominat deterioració cognitiva lleu (MCI per les seves sigles en anglès) que permet identificar aquests pacients amb uns criteris homogenis per a tota la comunitat científica. El concepte d'MCI va ser proposat inicialment per a la malaltia d'Alzheimer com un estat transicional entre la normalitat i la demència, que representa *per se* un factor

de risc per al desenvolupament de demència acumulatiu any rere any (Janvin i altres, 2006). El 2012, la Movement Disorders Society (MDS) va establir els criteris d'MCI en l'MP (Litvan i altres, 2012), que es mostren a la taula 3.

L'MCI es defineix com un estat intermedi transicional entre els dèficits cognitius propis de l'edat i la demència. La sola presència d'MCI en l'MP confereix un risc més gran de progressió a demència (62 % enfront de 20 % després de quatre anys de seguiment) (Janvin i altres, 2006). Això resulta especialment rellevant si considerem que un percentatge no menyspreable de pacients (el 25-30 %) compleix criteris clínics per a MCI des d'estadis inicials de la malaltia (Aarsland i altres, 2010). No obstant això, la presència d'MCI en l'MP no condueix de manera lineal a la demència, com ocorre en la malaltia d'Alzheimer, sinó que la transició d'un estat a un altre resulta més complexa.

A més de fixar els criteris diagnòstics per a l'MCI, l'MDS va establir dos nivells diferents per a la seva avaluació. El nivell d'avaluació I està basat en instruments de cribratge que no permeten un diagnòstic formal però que faciliten la pràctica clínica en permetre avaluar l'estat cognitiu global del pacient amb proves de ràpida administració. El nivell II està basat en una exploració neuropsicològica completa que permet establir el diagnòstic. Aquest nivell d'avaluació és l'adequat per a la recerca, atès que permet no solament identificar els pacients amb MCI, sinó també subdividir-los segons els dominis afectats.

Escales de valoració cognitiva global

Les escales de valoració cognitiva global validades per a l'avaluació de l'MCI en l'MP (nivell I) són (Litvan i altres, 2012):

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)
- Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG)
- Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

Taula 3. Criteris diagnòstics per l'MCI (MDS TaskForce, 2012)

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic d'MP segons els criteris del Banc de Cervells de Londres. • Deterioració gradual, en el context d'MP establerta, en l'habilitat cognitiva detectada bé pel pacient/informant o pel neuròleg. • Dèficit cognitiu bé en les proves neuropsicològiques formals o en escales de valoració cognitiva global. • Els dèficits cognitius no són prou marcats per a interferir significativament en la funcionalitat del pacient, encara que pot haver-hi dificultats per a les tasques més complexes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic de demència basat en l'MDS TaskForce • Explicació alternativa per a la deterioració cognitiva (deliri, infart cerebral, depressió major, alteracions metabòliques, efecte advers de la medicació, traumatisme cranioencefàlic) • Altres condicions associades a l'MP (deterioració motora, ansietat severa, depressió, somnolència excessiva, psicosi) que, en opinió de l'especialista, poguessin interferir significativament en l'avaluació cognitiva
Nivell I – Avaluació abreujada	Nivell II – Avaluació exhaustiva

<ul style="list-style-type: none"> Alteració en una escala de valoració cognitiva global validada per MP. Alteració en almenys 2 proves neuropsicològiques quan s'empra un nombre reduït de proves (menys de 2 proves per domini o avaluació de menys de 5 dominis cognitius). 	<p>L'exploració inclou almenys 2 proves per domini (atenció, memòria de treball, funcions executives, llenguatge, memòria i habilitats visuoespacials)</p> <ul style="list-style-type: none"> alteració en 2 proves d'1 domini o alteració en 1 prova de 2 dominis diferents <p>L'alteració definida com: puntuació per sota d'1-2 DE, o caiguda significativa entre avaluacions seriades, o caiguda significativa des de la funcionalitat premòrbida estimada.</p>
--	---

Classificació del tipus d'MCI (requereix una avaluació nivell II)

- 1) Domini únic:** alteració en dues proves en un domini
- 2) Domini múltiple:** alteració almenys en una prova en 2 o més dominis

Font: Litvan i altres, 2012.

En l'avaluació de nivell II requerim **dues** proves per domini, i per al diagnòstic d'MCI almenys **dues** proves han d'estar afectades. La taula 4 mostra les proves recomanades per a cada domini.

Taula 4. Proves neuropsicològiques recomanades per a avaluar els diferents dominis cognitius en la malaltia de Parkinson

Atenció i memòria de treball	WAIS-IV Letter Number Sequencing WAIS-IV Coding Trail Making Test Digit Spa Backward or Digit Ordering Stroop Color-Word Test
Funció executiva	Winconsin Card Sorting Test (WCST) Tower of London, Stockings of Cambridge (CANTAB) Verbal Fluency Test (<i>letter and category</i>) 10 Points Clock Drawing Test
Llenguatge	WAIS-IV Similarities Boston Naming Test, Graded Naming Test, Token Test
Memòria	Rey's Auditory Verbal Learning Test, Califòrnia Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test, Selective Reminding Test Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory Subtest, Rivermead Behavioral Memory Test, Brief Visuospatial Memory Test
Funcions visuoespacials	Benton's Judgment of Line Orientation Hooper Visual Organization Test Clockcopying

Font: Litvan i altres, 2012.

4.5. Fenomenologia de la deterioració cognitiva en l'MP

Els dèficits cognitius inicials en l'MP poden no ser clínicament aparents i, en canvi, detectar-se amb una exploració neuropsicològica reglada. D'aquesta manera, podem trobar dèficits cognitius en pacients aparentment no afectats, dèficits que en la seva majoria són de naturalesa disexecutiva (Muslimovic i altres, 2005). De fet, el perfil neuropsicològic oposat en pacients amb MP s'assembla al vist en pacients amb dany al lòbul frontal, remarcant la idea de la disfunció frontoestriatal secundària al dèficit dopaminèrgic.

No obstant això, també podem trobar pacients que des d'etapes inicials presenten queixes clíniques, com dificultats en el manteniment de l'atenció mentre llegeixen, en esforços mentals perllongats o quan han de fer operacions mentals simultànies. És característica la dificultat a «trobar la paraula» (*tip-of-the-tongue phenomenon*), la qual cosa es relaciona amb dèficits en la fluència verbal semàntica des d'estadis molt precoços (Matison i altres, 1982). Els problemes en el record de fets episòdics recents també són freqüents i es relacionen amb afectació de les proves de memòria verbal d'evocació lliure i les proves de memòria visual (Bronnick i altres, 2011). Les dificultats en *dual-tasks*, planificació d'activitats i organització de la vida diària (correspondència, finances, projectes de treball) poden ser percebudes des de molt al principi pels pacients, i s'han relacionat amb la disfunció executiva (McKinlay i altres, 2010). Malgrat l'aparició precoç de dèficits en la percepció visual, això normalment no es tradueix en queixes de la percepció del moviment o el reconeixement visual per part dels pacients.

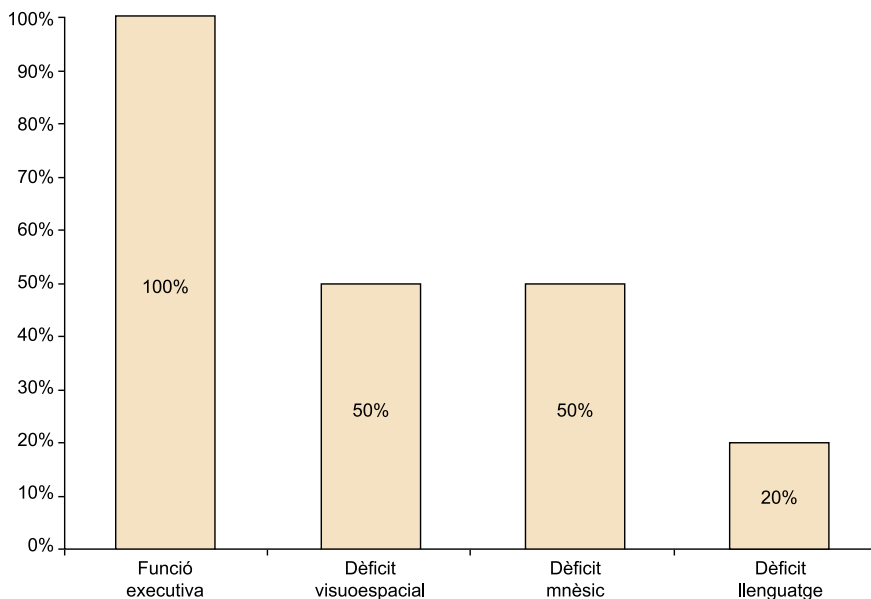
A mesura que la deterioració cognitiva avança, els símptomes mnemònics i executius es tornen més evidents tant per al pacient com per als seus cuidadors. En la transició a demència, sorgeixen els problemes del llenguatge i els pacients amb MP troben problemes en la comprensió i producció del llenguatge, i una tendència a perdre el fil de la conversa. Els problemes de llenguatge en els estadis mitjans i avançats es caracteritzen per l'alteració de la comprensió de frases, una producció verbal pobra i una activació semàntica disminuïda (Bastiaanse i altres, 2009).

4.6. Característiques neuropsicològiques de la deterioració cognitiva lleu en la malaltia de Parkinson

En estadis inicials, la deterioració cognitiva està caracteritzada per canvis subtils que poden no traduir-se en una queixa del pacient/familiar i passar desapercebuts al neuròleg. No obstant això, és evident que molt al començament existeixen dèficits cognitius compatibles amb el diagnòstic d'MCI aproximadament en un 25-30 % de pacients (encara que aquest percentatge és variable segons l'edat). Clàssicament, s'ha considerat que els símptomes cognitius en l'MP són principalment produïts per la fallada d'innervació dopaminèrgica en els circuits frontoestriatals i, per això, caracteritzats principalment per una deterioració frontal disexecutiva.

No obstant això, l'estudi complet de tots els dominis en aquests pacients ha revelat que existeixen altres àrees afectades en l'MP inicial, en concret, la funció visuoespacial, el llenguatge i la memòria (Muslimovic i altres, 2005). A la figura 7 es resumeix la proporció de pacients amb MP que presenten alteració d'aquests dominis en estadis inicials.

Figura 7. Dèficits cognitius en pacients amb MP inicial



De 115 pacients, el 24 % va presentar MCI. Es detallen els dominis afectats en aquests últims. Font: Muslimovic i altres, 2005.

Per tant, altres sistemes diferents del dopaminèrgic i altres circuits diferents dels frontoestriatals han d'estar necessàriament afectats en l'MP. Existeix una evidència creixent que la implicació del sistema colinèrgic resulta d'importància cabdal en el trastorn cognitiu associat a l'MP.

4.6.1. Implicació del sistema dopaminèrgic i colinèrgic en la deterioració cognitiva en la malaltia de Parkinson

1) Sistema dopaminèrgic

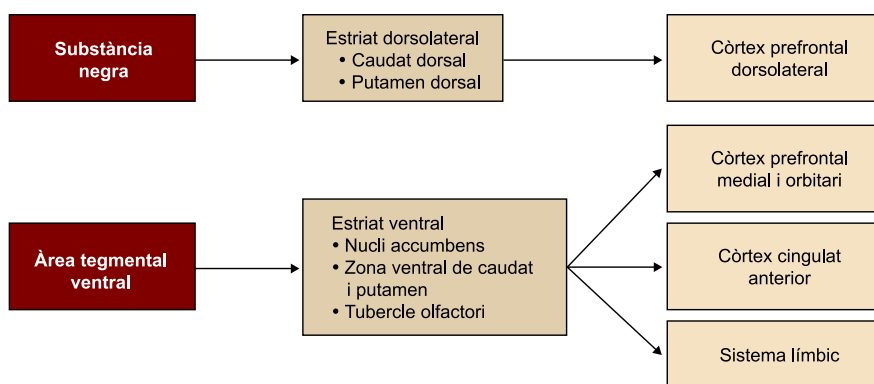
La gran quantitat de projeccions que es dirigeixen des del còrtex prefrontal al nucli caudat i la via recíproca cos estriat-pàl·lid-tàlem-cortical subratlla la gran importància dels sistemes frontosubcorticals sobre la cognició (Nandhagopal i altres, 2011). Diferents circuits frontosubcorticals connecten diferents zones de l'estriat amb diferents regions del còrtex prefrontal. D'aquesta manera, el nucli caudat dorsal estableix connexions majoritàriament amb el còrtex prefrontal dorsolateral, l'estriat ventral projecta al còrtex prefrontal medial i orbitari, al còrtex del cíngol anterior i al sistema límbic (Yeterian i altres, 1991).

Durant les fases inicials de l'MP, la pèrdua de neurones dopaminèrgiques es concentra majoritàriament en el putamen posterior (clínica motora) i caudat dorsal. La consegüent afectació de les projeccions del caudat dorsal al còrtex prefrontal dorsolateral condueix al dèficit executiu. Aquesta teoria sobre la dependència dopaminèrgica de les funcions frontals executives es veu reforçada per la millora que aporta l'inici de la teràpia de reposició dopaminèrgica en algunes tasques executives (Monchi i altres, 2006). A la figura 8 es mostra un esquema del circuit dopaminèrgic.

2) Sistema colinèrgic

En l'MP existeix pèrdua de neurones colinèrgiques en el nucli basal de Meynert i en el nucli pontopeduncular. L'afectació de les projeccions colinèrgiques s'han relacionat amb el desenvolupament de deterioració cognitiva en l'MP (Pillon i altres, 1989). Certs dominis, com el visuoespacial i el visuoconstruïu, o la memòria, que no milloren amb el tractament de reposició dopaminèrgica, podrien ser explicats per un dèficit cortical colinèrgic. A més, la depleció colinèrgica associada a MP-demència és comparable amb l'oposada en la demència per cossos de Lewy. Per tot això, el dèficit colinèrgic i la seva implicació en funcions corticals posteriors han fet créixer l'interès per aquestes vies com a possibles predictores del desenvolupament de demència.

Figura 8. Circuit dopaminèrgic



4.6.2. Estudis poblacionals en pacients amb malaltia de Parkinson i deterioració cognitiva lleu

En quatre estudis poblacionals de pacients amb MP de diagnòstic recent s'ha intentat definir la prevalença de la deterioració cognitiva en estadis inicials, conèixer quins dominis estaven predominantment afectats i definir factors pronòstics. L'estudi **CampAIGN** (Foltynie i altres, 2004), fet en població anglesa, va detectar que un 36 % de pacients amb MP inicial presentava algun tipus de deterioració cognitiva. Un terç d'aquests pacients va presentar dèficits frontoestriatals (Tower of London), un 25 % dèficits temporals (*pattern-recognition*) i la resta dèficits en tots dos dominis. Al cap de tres anys i mig el 10 % d'aquests va desenvolupar demència, i els dèficits corticals posteriors (fluència semàntica, còpia de pentàgons) van ser factors predictius. L'estudi **PARKWEST** (Alves i altres, 2008), fet en població noruega, va trobar un 19 % d'MCI, que va ser classificat com a amnèsic (1/3) o no-amnèsic (2/3). Al cap de tres anys, el 27 % dels MCI havien progressat a demència (enfront del <1 % dels que no tenien MCI), sense que hi hagués diferències entre tots dos tipus d'MCI. El **NYPUM-PROJECT** (Suïssa) (Elgh i altres, 2009) va trobar dèficits cognitius en un 30 % de pacients, en els quals estaven afectades la memòria episòdica (evocació lliure), l'atenció (Trail Making Test A i B) i la fluència semàntica. En el seguiment a un any, van observar que els pacients amb bradicinèsia més marcada (síntoma dependent del dèficit dopaminèrgic) presentaven més afecta-

ció de la memòria de treball i de la flexibilitat mental, i que els pacients amb una afectació predominant de la marxa i l'equilibri (síntomes no dependents de dopamina) presentaven més afectació de la memòria visuoespacial. Finalment, l'estudi NEDICES (Espanya) (Benito-León i altres, 2011) va trobar més afectació en l'MMSE, la fluència semàntica i la memòria per record diferit.

L'estudi anglès i el noruec van coincidir en la troballa que la majoria de pacients amb deterioració cognitiva en estadis inicials presentava símptomes frontoestriatals (o no amnèsics), mentre que solament una minoria va presentar símptomes temporals o amnèsics. L'estudi suís, en canvi, va observar que les funcions executives, el llenguatge i la memòria estaven de la mateixa manera.

L'estudi de Muslimovic de 2005 (Muslimovic i altres, 2005) del qual s'ha extret la figura 7, juntament amb altres estudis fets en pacients amb MP inicial, tot i no sent estudis poblacionals també aporten evidència creixent que: 1) el domini executiu sembla que sempre està afectat en pacients amb MCI en MP; 2) els dèficits visuoespacials i mnemònic són menys freqüents, però quan estan presents, la diferència entre grups de control sans i pacients amb MP és més marcada.

En termes generals podem dir que, en estadis inicials, els dèficits atencionals i la disfunció executiva (intervinguts pel dèficit dopaminèrgic) marquen predominantment la clínica d'MCI, mentre que la progressió a demència sembla que està associada a l'aparició d'MCI de multidomini amb alteracions amnèsiques i visuoespacials (intervingut pel dèficit colinèrgic i noradrenèrgic).

Aquests treballs han permès conceptualitzar dos patrons d'MCI amb diferent risc de desenvolupament de demència (Hughes i altres, 2000):

- Pacients amb disfunció executiva que presenten una deterioració cognitiva de progressió lineal i dependent de la denervació dopaminèrgica dels circuits frontoestriatals, que presenten una evolució més lenta.
- Pacients amb afectació dels dominis més posteriors (llenguatge i memòria) que presenten una deterioració cognitiva d'inici més brusc i progressió més ràpida, i que sembla dependre de la denervació d'estructures colinèrgiques.

Finalment, podem extreure dels treballs anteriors que la proporció en què aquests dos subtipus d'alteració cognitiva (frontosubcortical i cortical posterior) es presenten a l'EP varia amb l'edat. D'aquesta manera, en els pacients relativament més joves, predomina l'alteració frontal executiva. A mesura que l'edat d'inici augmenta, els dèficits mnemònics i visuoespacials apareixen més

al principi del curs de la malaltia, i s'afegeixen als dèficits frontals executius preexistents, cosa que complica l'escenari clínic i condueix finalment a la demència.

4.7. Influència d'altres símptomes no motors

L'apatia, l'ansietat i la depressió són símptomes neuropsiquiàtrics freqüents en l'MP. La seva presència pot suposar un factor de confusió a l'hora d'avaluar la cognició, atès que tots afecten els **recursos atencionals** necessaris per a codificar nova informació, i condueixen a **un dèficit mnemònic i executiu**.

Això és encara més complex en el cas de l'MP, en què s'ha suggerit que l'apatia podria ser un factor de risc per al desenvolupament de demència. De fet, l'apatia pot entendre's com una manifestació conductual d'una ineficient xarxa de connexions a través del còrtex prefrontal, còrtex del cíngol anterior i l'estriat (Varanese i altres, 2011).

Les al·lucinacions, probablement, són el símptoma que es relaciona amb més consistència amb la progressió de la deterioració cognitiva i la demència en l'MP. De fet, la presència d'al·lucinacions representa el principal factor de risc per al futur desenvolupament de demència (Fenelon i altres, 2000), i s'ha relacionat amb el desenvolupament de dèficits corticals posteriors sobreafegits una deterioració cognitiva preexistent de caràcter frontoestriatal (Llebaria i altres, 2010).

4.8. Influència de la medicació dopaminèrgica

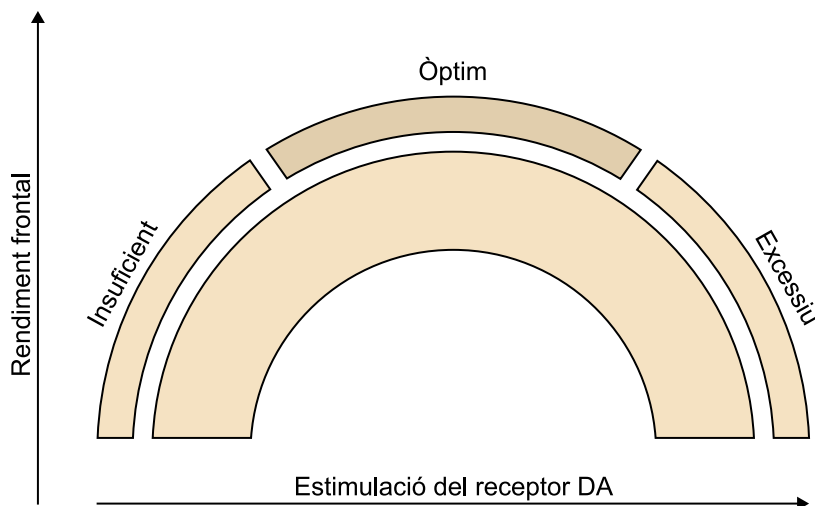
En estadis inicials de l'MP, la teràpia dopaminèrgica substitutiva millora algunes funcions executives, encara que també es produeix un empitjorament paradoxal d'altres tasques.

Això es deu al fet que, com es s'ha dit anteriorment, la pèrdua neuronal mesencefàlica afecta en primer lloc les projeccions cap a l'estriat dorsolateral, que es troba més afectat inicialment en comparació amb l'estriat ventral. El circuit estriat dorsolateral-còrtex prefrontal dorsolateral és crucial per a fer tasques executives, i l'administració de fàrmacs dopaminèrgics en pacients en estadis inicials millora precisament el rendiment en les proves que exploren aquest domini. En canvi, les tasques dependents de l'estriat ventral (presa de decisions, aprenentatge per recompensa) es trobaran amb una «sobreestimulació» dopaminèrgica, deletèria per al rendiment final (Gotham i altres, 1988).

Durant les etapes avançades, en què la depleció de neurones dopaminèrgiques és extensa, els nivells de dopamina són altament dependents de l'administració de la medicació, i en el pla motor comencem a veure fluctuacions (menor duració de l'efecte de la medicació, amb reaparició dels símptomes motors) i discinèsies (moviments involuntaris que apareixen durant l'efecte de la medicació i que són secundaris a una sobreestimulació de les neurones

supervivents). En aquests pacients s'ha observat que els efectes aguts de la medicació poden alterar certes funcions cognitives frontals, al contrari del que passaria en fases inicials (Kulisevsky i altres, 1996).

Figura 9



Aquesta morfologia en O invertida implica que les alteracions cognitives en l'MP varien segons el grau de depleció dopaminèrgica i neurodegeneració, estadi de la malaltia i «sobredosi» dopaminèrgica causada per fàrmacs a les zones relativament preservades. Aquesta resposta paradoxal a l'administració de dopamina reflecteix el fràgil equilibri entre els nivells òptims de dopamina i cognició, que s'ha de tenir en compte a l'hora d'avaluar les funcions cognitives en l'MP. Font: *Neuropsychiatric Symptoms in Movement Disorders*. Heinz Reichmann. Springer. Tema 2.

Lectures recomanades

Javier Pagonabarraga; Jaime Kulisevsky (2012). «Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease». *Neurobiology of Disease* (núm. 46, pàg. 590-596).

Heinz Reichmann. *Neuropsychiatric Symptoms in Movement Disorders*. Springer.

5. Demència associada a la malaltia de Parkinson i demència per cossos de Lewy

Helena Bejr-kasem Marco

5.1. Introducció

La deterioració cognitiva significativa i la demència es desenvolupen típicament anys després del diagnòstic de la malaltia de Parkinson (MP). Per definició, no podem diagnosticar una demència associada a malaltia de Parkinson (PDD per les seves sigles en anglès) si la demència ocorre abans, de manera simultània o durant el primer any de simptomatologia motora. En aquests casos, hauríem de plantejar-nos un diagnòstic alternatiu, el més freqüent dels quals és la demència per cossos de Lewy, que serà explicada també en aquest apartat.

No obstant això, els canvis cognitius precoços i la deterioració cognitiva lleu (MCI) poden ser vistos des de fases inicials de la malaltia, i seran precisament aquests pacients els que tinguin més risc de desenvolupar una demència durant la seva evolució.

La PDD suposa un 3-5 % de tots els casos de demència a escala global (Aarsland i altres, 2005). Com hem assenyalat en el tema anterior, la prevalença de la demència en l'MP s'ha estimat en aproximadament el 30 %, la qual cosa es tradueix en un risc de quatre a sis vegades superior de desenvolupar demència que la població general (Aarsland i altres, 2005). Aquestes són les dades de prevalença en estudis transversals; tanmateix, si fem l'estudi amb la prevalença acumulada, veiem que la prevalença de la demència és del 28 % després de cinc anys de seguiment, del 48 % després de quinze anys i del 83 % després de vint anys (Hely i altres, 2008).

Aquests percentatges són encara més alts en el cas de pacients amb MCI, en els quals s'ha reportat un 27,8 % de conversió a demència en el primer any i de fins a 45,5 % al cap de tres anys (Pedersen i altres, 2013).

Globalment, podem dir que el temps mitjà per al desenvolupament de demència d'un pacient recentment diagnosticat d'MP és de 6,2 anys (Evans i altres, 2011).

5.2. Perfil cognitiu en la demència associada a la malaltia de Parkinson

La deterioració cognitiva en l'MP presenta un inici insidiós en forma d'alteracions cognitives lleus i MCI, amb una progressió lenta (encara que variable segons el perfil neuropsicològic). En un estudi prospectiu, la mitjana anual de progressió en l'MMSE en pacients sense demència era d'1 punt, mentre que en pacients en fase de PDD era de 2,3 punts (ritme similar al de la malaltia d'Alzheimer, MA) (Aarsland i altres, 2004). El més típic, per tant, en un pacient amb MP que desenvolupa deterioració cognitiva, és un període de deterioració lentament progressiva que arriba a un punt d'inflexió després del qual es produeix una pèrdua molt més ràpida en el rendiment cognitiu, amb una gran variabilitat interindividual en el temps transcorregut fins a aquest punt d'inflexió (Johnson i altres, 2011). El factor que més influeix en aquest «temps-fins a-demència» és l'edat, i es redueix a mesura que l'MP apareix en edats més avançades. Una vegada establerta la demència, la progressió fins a estadis terminals és menys variable, i la incapacitat progressiva fins a la mort es produeix en una mitjana de tres anys (Kempster i altres, 2010).

El perfil cognitiu en la PDD es caracteritza per l'alteració de les funcions executives, atencionals, mnemòniques i visuoespacials (Emre i altres, 2007a). Des del punt de vista clínic, a més, es tracta de pacients normalment amb símptomes motors marcats, alteració del son, símptomes neuropsiquiàtrics, disfunció autonòmica i tendència a les caigudes. Això augmenta considerablement la dependència d'aquests pacients, la sobrecàrrega del cuidador i la necessitat d'internament. En aquesta fase, és esperable que anatomopatològicament trobem cossos de Lewy en el còrtex cerebral i en les estructures límbiques.

a) Atenció

Afectació de l'atenció espontània i centrada, mal rendiment en les tasques atencionals, encara que aquest rendiment pot fluctuar durant el dia i entre diferents dies.

b) Memòria

Afectació del record lliure d'esdeveniments recents (memòria episòdica) i en tasques d'aprenentatge. Normalment millora amb pistes; el reconeixement està més preservat que el record lliure.

c) Funció executiva

Afectació de tasques que requereixen iniciació, planificació, formació de conceptes, cerca de la regla, *set shifting* o *set maintenance*. Alteració marcada de la velocitat mental (bradifrènia).

d) Funció visuoespacial

Alteració de tasques que impliquin orientació visuoespacial, orientació, percepció o construcció.

e) Llenguatge

Sobretot dificultats per a trobar les paraules i alteració de la comprensió de frases complexes.

5.3. Criteris diagnòstics

El 2007 es van establir els criteris clínics per a la PDD (Emre i altres, 2007a) i, aquest mateix any, es van publicar unes recomanacions pràctiques basades en aquests criteris (Dubois i altres, 2007). Semblantment a l'MCI, es van establir, a més dels criteris clínics, dos nivells d'avaluació possibles (taules 5 i 6). El nivell I, pensat per a la pràctica clínica general que no disposi de neuropsicòleg, inclou l'MMSE com a escala de valoració cognitiva global. No obstant això, per a la PDD i altres demències amb alteració predominant de la funció executiva, aquesta escala resulta subòptima, per la qual cosa s'han proposat i validat escales alternatives, com la MOCA, per a aquest tipus de trastorns (Kulisevsky i altres, 2009).

Taula 5. Criteris diagnòstics per a la PDD

Característiques clíniques de la PDD	
Característiques principals 1) Diagnòstic d'MP segons els criteris del Banc de Londres. 2) Demència d'inici insidiós i lenta progressió en el context d'una MP establerta, i definida com: <ul style="list-style-type: none"> • Deterioració en més d'un domini cognitiu. • Empitjorament des de l'estat previ. • Impacte en les activitats bàsiques de la vida diària (ABVD). 	Característiques clíniques associades 1) Síntomes cognitius <ul style="list-style-type: none"> • Atenció • Funció executiva • Memòria • Funcions visuoespacials • Llenguatge 2) Síntomes neuropsiquiàtrics <ul style="list-style-type: none"> • Apatia • Depressió, ansietat • Il·lusions, al·lucinacions • Hipersomnolència diürna
Criteris diagnòstics	
PDD probable <ul style="list-style-type: none"> • Ambdues característiques principals han d'estar presents. • Perfil cognitiu típic, amb almenys 2 dels 5 dominis afectats. • Almenys 1 símptoma neuropsiquiàtric reforça el diagnòstic, però la seva absència no és exclouent. 	PDD possible <ul style="list-style-type: none"> • Ambdues característiques principals han d'estar presents. • Perfil cognitiu atípic (afàsia fluent, alteració memòria emmagatzematge amb preservació de l'atenció...). • Els símptomes neuropsiquiàtrics poden estar o no presents.

Font: Emre i altres, 2007a.

Taula 6. Nivells diagnòstics per a la PDD

Nivell I

Font: Dubois i altres, 2007.

- 1) Diagnòstic d'MP segons criteris del Banc de Cervells de Londres
- 2) MP prèvia al desenvolupament de demència
- 3) MMSE < 26
- 4) Afectació de les ABVD
 - Entrevista amb familiar, Pill Questionnaire
- 5) Afectació d'almenys 2 d'aquestes proves
 - Months-Reversed o Seven Backwards
 - Fluència lèxica o dibuix del rellotge
 - Pentàgons de l'MMSE
 - 3-Word Recall

Nivell II

<ol style="list-style-type: none"> 1) Valoració cognitiva global <ul style="list-style-type: none"> • Mattis DRS • PD-CRS 2) Funcions executives <ul style="list-style-type: none"> • Memòria de treball <ul style="list-style-type: none"> – Digit Spa – Spatial Spa (CANTAB) – Digital Ordering Test • Conceptualització <ul style="list-style-type: none"> – Similituds (WAIS-III) – Wisconsin Card Sorting Test • <i>Set activation</i> <ul style="list-style-type: none"> – Fluències verbals • <i>Set shifting</i> <ul style="list-style-type: none"> – Trail Making Test • <i>Set maintenance</i> <ul style="list-style-type: none"> – Stroop Test – Odd Man Out Test • Control comportament <ul style="list-style-type: none"> – Prehension Behavior 3) Memòria <ul style="list-style-type: none"> • RAVLT • Test de record lliure i amb pistes 	<ol style="list-style-type: none"> 4) Funcions instrumentals <ul style="list-style-type: none"> • Llenguatge <ul style="list-style-type: none"> – Boston Naming Test • Llenguatge <ul style="list-style-type: none"> – Boston Naming Test • Visuoconstructives <ul style="list-style-type: none"> – Còpia del rellotge • Visuoespacials <ul style="list-style-type: none"> – Benton Line Orientation Test – Fragmented Letters (VOSP) • Visuoperceptives <ul style="list-style-type: none"> – Benton Face Recognition Test – Fragmented Letters (VOSP) 5) Funcions neuropsiquiàtriques <ul style="list-style-type: none"> • Apatia <ul style="list-style-type: none"> – Starkstein's Apathy Scale • Depressió <ul style="list-style-type: none"> – MADRS – Hamilton – Beck Depression Inventory – GDS-15 • Al·lucinacions visuals <ul style="list-style-type: none"> – PPQ6 • Psicosi <ul style="list-style-type: none"> – NPI
---	--

Font: Dubois i altres, 2007.

5.4. Síntomes neuropsiquiàtrics associats

Els símptomes neuropsiquiàtrics, com la depressió, l'ansietat, l'apatia i les al·lucinacions, són molt freqüents en l'MP, amb freqüències relatives de 58 %, 49 %, 54 % i 44 %, respectivament. En la PDD aquests símptomes es presenten fins i tot amb més freqüència, especialment l'apatia i les al·lucinacions, i compliquen encara més l'escenari clínic.

Pel seu especial interès en relació amb la PDD, desenvoluparem una mica més l'apatia i les al·lucinacions (l'ansietat i la depressió es tractaran en un tema a part), i també parlarem dels trastorns del son REM, per les seves implicacions en l'esfera cognitiva en pacients amb MP.

5.4.1. Apatia

L'apatia es defineix com un estat de pèrdua d'interès, capacitat emocional o motivació, que es manifesta com una reducció quantificable de comportaments autogenerats. L'apatia pot associar-se amb depressió o deterioració cognitiva, però també pot trobar-se de manera aïllada.

El 2009, un estudi prospectiu dut a terme per Dujardin i altres en pacients amb MP i apatia aïllada sense depressió ni demència va observar dos fets importants:

- Els pacients amb apatia tenien una funcionalitat cognitiva global i una funció executiva basal més afectada que els pacients sense apatia.
- Al cap de divuit mesos, la taxa de conversió a demència va ser superior en els pacients amb apatia. Fins i tot en els pacients amb apatia que no van arribar a presentar demència, el rendiment cognitiu va ser significativament pitjor que en els pacients sense apatia (sobretot per disfunció executiva, però també per alteració de la memòria).

Aquestes troballes suggereixen que, en pacients amb MP que no presentin demència ni depressió, l'apatia podria ser un factor predictiu per al desenvolupament de deterioració cognitiva i demència.

5.4.2. Al·lucinacions

Les al·lucinacions són més freqüents en la malaltia per cossos de Lewy (MP i demència per cossos de Lewy) que en altres tipus de neurodegeneracions. Aquestes al·lucinacions són generalment de naturalesa visual, i clàssicament s'ha considerat que apareixen en l'MP moderada i avançada. No obstant això, la fenomenologia de l'al·lucinació considera diverses fases de gravetat creixent, que hem d'analitzar separatament:

- 1) Al·lucinacions menors.
- 2) Al·lucinacions ben estructurades amb preservació de l'*insight*.
- 3) Al·lucinacions estructurades amb pèrdua de l'*insight*.

Les al·lucinacions menors poden aparèixer de manera precoç en l'MP (fins en un 30 % dels pacients), i, en alguns casos, fins i tot precedir l'inici de l'MP (Pagonabarraga i altres, 2015). Sovint són explicades dient «noto que hi ha algú a prop meu» (al·lucinacions de presència), «noto que algú (o alguna cosa) passa pel meu costat» (al·lucinacions de passatge), o com a percepcions errònies breus d'objectes o animals (il·lusions visuals). Aquest tipus

d'al·lucinacions són poc molestes per al pacient, i no s'han relacionat amb un major grau d'afectació cognitiva. Es desconeix igualment el risc de progressió a al·lucinacions estructurades.

Les al·lucinacions visuals estructurades tendeixen a progressar en gravetat i freqüència, són un factor de risc per a la progressió a demència i estan associades a un clar empitjorament en la qualitat de vida i a una taxa més alta de mortalitat (Hobson i altres, 2004). En estudis longitudinals s'ha trobat una proporció acumulada de fins al 70 % d'al·lucinacions en MP després de 15-20 anys d'evolució (Halliday i altres, 2008), un percentatge i temps similar al de demència en l'MP.

S'ha relacionat la presència d'al·lucinacions estructurades amb preservació de l'*insight* amb la deterioració frontoestriatal, i les al·lucinacions amb pèrdua de l'*insight* amb la deterioració afegida de funcions corticals posteriors (còrtex associatiu visual) (Llebaria i altres, 2010). Això suggereix un contínuum patològic en pacients amb MP i al·lucinacions que seguiria el mateix patró que els pacients amb MP i deterioració cognitiva. No obstant això, no cal deduir-ne que les estructures implicades en tots dos fenòmens siguin comunes, i l'associació entre demència i al·lucinacions segueix sent tema de debat.

5.4.3. Trastorn de la conducta del son REM (TCSR)

EL TCSR s'ha associat sovint a malalties neurodegeneratives el substrat patològic de les quals és el dipòsit d' α -sinucleïna (MP, demència per cossos de Lewy i atrofia multisistèmica). Suposa un dels símptomes no motors de l'MP i pot precedir l'aparició de símptomes motors. La presència de TCSR en un pacient amb MP s'ha relacionat amb simptomatologia motora més greu, més disautonomia i més risc de demència (Takashi Nomura i altres, 2013).

El substrat neuroanatòmic per al TCSR es troba en el locus ceruli (noradrenèrgic), i en estructures colinèrgiques (nucli pontopeduncular i projeccions colinèrgiques neocorticals, límbiques i talàmiques).

Curiosament, s'ha trobat que la presència de TCSR és més freqüent entre pacients amb al·lucinacions menors i al·lucinacions estructurades (Pagonabarraga i altres, 2015).

5.5. Tractament

1) Inhibidors de l'acetilcolinerestasa

En el tema anterior hem remarcat la importància del sistema colinèrgic en la cognició en els pacients amb MP. En resum, la presència de dèficits corticals posteriors es relaciona amb l'afectació de neurones colinèrgiques i no hi ha

benefici del tractament habitual de reposició dopaminèrgica. A més, aquests símptomes són molt freqüents en la PDD i la seva presència en l'MCI estableix més risc de conversió, com explicàvem.

En aquest escenari, sembla lògic pensar que els tractaments habitualment administrats en la malaltia d'Alzheimer, els inhibidors de l'acetilcolinesterasa, puguin representar un benefici per a aquests pacients. L'acetilcolinesterasa és un enzim que degrada l'acetilcolina i, per tant, la seva inhibició produeix un efecte net d'augment de disponibilitat d'aquest neurotransmissor en el sistema nerviós central.

El 2004 es va dur a terme un assaig clínic (EXPRESS) (Emre i altres, 2004) que va analitzar l'efecte de la rivastigmina (un inhibidor de l'acetilcolinesterasa) en pacients amb PDD. S'hi van objectivar millores en la funció cognitiva global, l'atenció, les funcions executives i els símptomes neuropsiquiàtrics, així com en les escales d'ABVD. L'extensió d'aquest estudi va demostrar que els efectes positius van perdurar més enllà de la setmana quaranta-vuit. El 2011 es va dur a terme una revisió impulsada per la Movement Disorders Society que conclouia que hi havia prou evidència per a l'ús clínic de la rivastigmina en la PDD, troballa que va ser confirmada al cap de poc (Rolinski i altres, 2012).

2) Antagonistes del receptor NMDA

Els receptors NMDA són de naturalesa glutamatèrgica, neurotransmissor que ha estat relacionat amb neurotoxicitat i mort neuronal accelerada. Els antagonistes d'aquests receptors (com la memantina) són àmpliament utilitzats en la malaltia d'Alzheimer avançada. Existeixen únicament tres assajos controlats amb placebo que avaluin l'ús de memantina en la PDD, i els resultats són en certa mesura controvertits. No obstant això, va acabar aprovant-se'n l'ús per a la PDD.

3) Rehabilitació cognitiva

El 2011 es va fer un estudi aleatori i controlat que va demostrar que l'estimulació cognitiva intensiva conduïa a una millora de certes tasques cognitives després de les sessions (Paris i altres, 2011). Malauradament no hi ha gaire literatura sobre aquest tema i no se sap si els efectes beneficiosos es mantenen o no al llarg del temps.

5.6. Demència per cossos de Lewy

Com abans hem assenyalat, la demència per cossos de Lewy (DCL) és un dels diagnòstics diferencials de la PDD, atès que també es presenta amb simptomatologia motora de tipus bradicinèsia i rigidesa juntament amb deterioració cognitiva.

Realment, totes dues síndromes es diferencien per la seqüència d'aparició de la demència i el parkinsonisme, però tant la progressió com els canvis neuropatològics són semblants. Una vegada establerta la demència en l'MP, resulta indistingible de la DCL. No hi ha una base clínica ni patològica racional que diferenciï primàriament ambdues entitats, que, més que dues realitats diferenciades, poden considerar-se com el contínuum d'un mateix espectre i, de fet, s'ha proposat la denominació conjunta de «demències per cossos de Lewy» o «malalties per cossos de Lewy» (Walker, Zuzana i altres, 2015).

S'han fet pocs estudis sobre la prevalença i la incidència de DCL, i els que s'han fet probablement infraestimen les xifres reals, que s'han establert en un 7,5 % de totes les demències (Tola-Arribas i altres, 2013).

En la DCL la simptomatologia motora i la cognitiva apareixen de manera simultània, o bé els símptomes cognitius precedeixen l'aparició dels símptomes motors. Com hem dit, el substrat neuropatològic és semblant, encara que la distribució i l'evolució resulten diferents, amb més afectació inicial d'àrees corticals. La implicació de troballes patològiques *Alzheimer-like* probablement té un paper important en la DCL, de la mateixa manera que el té en la PDD. A la taula 7 es detallen els criteris revisats per al diagnòstic de la DCL.

Cognitivament, els pacients amb DCL es caracteritzen per dèficits executius i visuoespacials, amb fluctuacions cognitives. Els dèficits visuoespacials es presenten en estadis inicials fins en un 75 % dels pacients amb DCL (Tiraboschi i altres, 2006). A més, l'afectació precoç i greu d'aquest domini en pacients amb sospita de DCL prediu una progressió accelerada i el desenvolupament d'al·lucinacions visuals.

El tractament en aquests pacients resulta altament complex, atès que la medicació dopaminèrgica administrada per a millorar el parkinsonisme empitjora les al·lucinacions visuals. D'altra banda, els fàrmacs neuroleptics que s'empren per a les al·lucinacions, empitjoren el parkinsonisme i a més són característicament mal tolerats pels pacients amb DCL (reaccions paradoxals amb empitjorament cognitiu).

Quant a les medicacions anticolinèrgiques, tant el donepezil com la rivastigmina han demostrat millorar l'estat cognitiu d'aquests pacients (Ikeda i altres, 2015).

Taula 7. Criteris diagnòstics revisats per al diagnòstic de demència per cossos de Lewy

<p>Característiques centrals (obligades)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demència progressiva que afecti les ABVD • Dèficits en atenció, funció executiva i habilitats visuoespacials 	<p>Característiques principals (2 per a diagnòstic probable, 1 per a possible)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluctuacions cognitives • Al·lucinacions visuals • Parkinsonisme espontani (no fàrmacs)
<p>Característiques suggestives (1=possible DCL, 1+1 principal=probable DCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorn conducta son REM • Important sensibilitat a la medicació antipsicòtica • Afectació del DaTSCAN 	<p>Característiques de suport (no necessàries)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caigudes, síncope, disfunció autonòmica greu • Al·lucinacions no visuals, il·lusions • Depressió • Preservació relativa de lòbuls temporals en neuroimatgeria • Activitat occipital reduïda en el PET o TC perfusió • MIBG alterada • Activitat alentida en l'EEG amb ones temporals transitòries

La seqüència temporal dels símptomes ajuda a distingir la DCL de la PDD

- En la DCL la demència es desenvolupa abans o durant el primer any de la simptomatologia motora
- En la PDD la demència ocorre en el context d'una MP establerta

Font: McKeith i altres, 2005.

Lectures recomanades

Heinz Reichmann. *Neuropsychiatric Symptoms in Movement Disorders*. Springer.

Zuzana Walker; Katherine L. Possin; Bradley F. Boeve; Dag Aarsland(2015). «Lewy bodi dementias». *Lancet* (núm. 386, pàg. 1683-1697).

6. Depressió i ansietat en la malaltia de Parkinson

Helena Bejr-kasem Marco

A més dels símptomes motors, la malaltia de Parkinson (MP) presenta una alta prevalença de símptomes no motors, molts dels quals entren en l'esfera neuropsiquiàtrica (depressió, ansietat, apatia, trastorns del son, psicosi, alteració cognitiva). Aquests símptomes poden tenir més impacte en la vida dels pacients i arribar a ser més invalidants que els mateixos símptomes motors (Forsaa i altres, 2008).

La depressió i l'ansietat són dos dels símptomes amb més prevalença i més rellevants des del punt de vista clínic en l'MP. En aquest apartat revisarem la prevalença, la fenomenologia, la fisiopatologia, el tractament i l'impacte d'aquests trastorns. De la mateixa manera, tractarem de delinear la complexa relació entre depressió, ansietat i funció cognitiva.

6.1. Depressió en la malaltia de Parkinson

6.1.1. Definició i prevalença

La depressió es defineix com la presència i perseverança d'un conjunt de símptomes que poden presentar-se junts en major o menor mesura: ànim decaïgut, pèrdua d'interès, anhedonia (menor capacitat per a gaudir), pèrdua o guany de pes o gana, insomni/hipersòmnia, agitació psicomotora, fatiga, sentiments de desesperança o culpa, dificultats per a la concentració, indecisió, pensaments de mort i ideació suïcida.

Segons la intensitat dels símptomes, podem subdividir les síndromes depressives en depressió major, depressió menor, distímia i depressió subsindròmica. En el quadre següent es mostren els criteris clínics del DSM-5 per al diagnòstic de la depressió major (DSM-5). Per a diagnosticar depressió menor solament són necessaris dos dels nou símptomes mostrats en el quadre. La distímia es defineix com un estat d'ànim depressiu la major part del dia, cada dia, durant almenys dos anys. La depressió subsindròmica engloba pacients que no compleixen els criteris de cap dels altres tres subgrups, però que presenten símptomes clínicament rellevants. Els pacients que només presenten simptomatologia depressiva en el període sense medicació (quan la vida mitjana de la levodopa s'acaba) haurien d'englobar-se en aquest últim grup.

Criteris diagnòstics de trastorn depressiu major segons DSM-5

Cinc símptomes (o més) durant almenys dues setmanes. El primer i/o el segon criteri han d'estar presents.

- 1) Estat d'ànim depressiu la major part del dia, gairebé cada dia.
- 2) Marcada disminució de l'interès o plaer en relació amb totes o gairebé totes les activitats, la major part del dia, gairebé cada dia.
- 3) Pèrdua de pes significativa sense fer dieta o guany de pes, o disminució o augment de la gana gairebé cada dia.
- 4) Insomni o hipersòmia gairebé cada dia.
- 5) Agitació o alentiment psicomotors gairebé cada dia.
- 6) Fatiga o pèrdua d'energia gairebé cada dia.
- 7) Sentiments d'inutilitat o de culpa excessius o inadequats (que poden ser delirants) gairebé cada dia.
- 8) Disminució de la capacitat per a pensar o concentrar-se, o indecisió, gairebé cada dia.
- 9) Pensaments recorrents de mort, ideació suïcida recurrent sense un pla específic o una temptativa de suïcidi o un pla específic per a suïcidar-se.

La depressió és comuna en l'MP, i pot arribar a precedir els símptomes motors fins en un 30 % dels pacients (Ishihara i altres, 2006). La prevalença publicada en els diferents estudis varia segons els criteris diagnòstics aplicats, però el 2008 es va fer una revisió sistemàtica de les publicacions prèvies i es van objectivar prevalences del 17 % per a depressió major, del 22 % per a depressió menor, del 13 % per a distímia i del 35 % per a depressió subsindròmica (Reijnders i altres, 2008). Globalment, podem dir que aproximadament el 50 % dels pacients amb MP presenten simptomatologia depressiva en el transcurs de la malaltia, percentatge molt més alt que en la població general. Podríem preguntar-nos si el mer fet de patir una malaltia crònica pot explicar aquests elevats percentatges. En primer lloc, el fet que la depressió antecedeixi el debut de la malaltia en prop d'un terç dels casos va en contra d'aquesta teoria. A més, s'ha comparat el percentatge de depressió en pacients amb MP i en individus amb discapacitats comparables d'un altre origen i s'ha trobat una prevalença significativament més alta en l'MP (Ehmann i altres, 1990). Per tant, podem afirmar que el mateix procés neurodegeneratiu de l'MP afecta determinats circuits que condueixen a un risc més elevat de patir depressió.

6.1.2. Fisiopatologia

Es creu que el desenvolupament de depressió en l'MP és degut a la combinació de la disfunció del sistema dopaminèrgic, noradrenèrgic i serotoninèrgic que té lloc en l'MP.

El 1995, Mayberg i altres van definir un model anatòmic segons el qual la degeneració dopaminèrgica mesocortical i mesolímbica comporta una disfunció del còrtex orbitofrontal, que secundàriament afecta les cèl·lules serotoninèr-

giques del nucli dorsal de la rafe. Diversos estudis de neuroimatgeria refermen la teoria dopaminèrgica de la depressió, i demostren una major pèrdua de dopamina en el cos estriat dels pacients amb MP i depressió en comparació amb individus amb MP sense depressió (Hesse i altres, 2009), encara que això no s'ha pogut repetir en tots els estudis (Felicio i altres, 2010). Existeixen altres evidències a favor, com l'empitjorament dels símptomes depressius després de la retirada d'agonistes dopaminèrgics (Solla i altres, 2015).

El model és interessant perquè integra el paper de la serotonina en la depressió en l'MP. S'ha observat, mitjançant estudis fets amb tomografia per emissió de positrons (PET), una menor disponibilitat de serotonina en les estructures límbiques i el nucli caudal de la rafe en els pacients deprimits amb MP (Politis i altres, 2010). També mitjançant estudi PET s'ha objectivat més pèrdua d'innervació noradrenèrgica en el locus ceruli i en estructures límbiques de pacients amb MP i depressió (Remy i altres, 2005). Aquestes troballes estan d'acord amb l'estadificació proposada per Braak i Braak (2003), en la qual el dipòsit d' α -sinucleïna afecta de manera precoç el troncoencèfal, incloses la substància negra, l'àrea tegmental ventral, el locus ceruli i el nucli cabal del rafe.

Aquestes vies monoaminèrgiques es projecten a estructures corticals, per la qual cosa la seva disfunció podria portar a un hipometabolisme o fins i tot a canvis estructurals i, en última instància, a la clínica depressiva. En aquest sentit, i mitjançant diferents tècniques de neuroimatgeria, s'ha trobat en pacients amb MP i depressió una alteració en el còrtex frontal, prefrontal, temporal i en regions límbiques (Mayberg i altres, 1990; Kosctic i altres, 2010).

6.1.3. Fenomenologia

Atès que la depressió és un símptoma inherent de l'MP, s'ha intentat trobar un perfil clínic distintiu en els pacients que la pateixen. Encara que en termes generals la clínica és similar a la de la població general, la depressió en l'MP generalment és d'intensitat lleu o moderada, es presenten menys sentiments de tristesa i anhedonia, menys freqüència de sentiments de fracàs o culpa i menor risc de suïcidi. En canvi, presenten amb més freqüència problemes de concentració (Kummer i altres, 2009; Ehrt i altres, 2006).

Com hem comentat anteriorment, fins al 30 % dels pacients presenten símptomes depressius abans del diagnòstic de l'MP. Pot aparèixer simptomatologia depressiva en qualsevol fase de la malaltia, i en molts casos observarem un curs recurrent o crònic. Els factors de risc per al desenvolupament de depressió en pacients amb MP (Becker i altres, 2011; Leentjens i altres, 2013) són: simptomatologia motora més greu, més grau de dependència, estadis més avançats, deterioració cognitiva, sexe femení, història personal o familiar de depressió. No obstant això, cal prendre's amb precaució aquestes dades, ja que no s'han pogut confirmar en estudis successius.

És important remarcar que, des del punt de vista clínic, el diagnòstic de depressió en un pacient amb MP resulta una mica més complex que en la població general, atès que existeixen certs símptomes en l'MP que es «trepitgen» o confonen amb símptomes propis de la depressió. Aquests símptomes es resumeixen en la taula 8.

Taula 8. Manifestacions clíniques comunes entre l'MP i la depressió

	Depressió major	Malaltia de Parkinson
Símptomes motors	Retard psicomotor Postura encorbada Afecte restringit/deprimit Agitació	Bradicinèsia Postura encorbada Hipomímia Tremolor
Canvis vegetatius	Falta d'energia Fatiga Alteració del son i la gana	
Alteracions cognitives	Dificultat per a la concentració Alteració de la memòria Disminució de la capacitat per a resoldre problemes	
Altres	Queixes somàtiques Tensió muscular Símptomes gastrointestinals Disfunció sexual	

Font: extret d'Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

A efectes pràctics, es tendeix a una estratègia «inclusiva», en què tots els símptomes que porten al diagnòstic de depressió, encara que apareguin en l'MP, es tenen en compte per al diagnòstic (Marsh i altres, 2006).

6.1.4. Impacte

La depressió en l'MP té un gran impacte en pacients i familiars. S'ha associat a una deterioració cognitiva i motora accelerada, a una pitjor qualitat de vida i a una més gran afectació de les activitats de la vida diària. A més, es tracta d'un símptoma amb freqüència infradiagnòstic i, per tant, infratractat (Starkstein i altres, 1992).

Impacte de la depressió en la simptomatologia cognitiva en pacients amb MP

El 1990, Starkstein va demostrar que els pacients amb MP i depressió presentaven un empitjorament comparativament més gran en les escales cognitives globals i en la memòria en comparació amb els pacients amb MP sense depressió en un període de 3-4 anys (Starkstein i altres, 1990). Des de llavors, aquesta troballa s'ha repetit en diversos estudis tant transversals com longitudinals, per la qual cosa s'ha establert la depressió com un factor de risc independent per a l'evolució a demència en l'MP. A més, s'ha vist que la depressió

pot accentuar els dèficits cognitius observats en l'MP (cognició global, funcions executives, memòria, atenció, llenguatge i habilitats visuoconstructives) (Fernández i altres, 2009).

Concretament, al llarg de diversos estudis s'ha trobat que els pacients amb MP i depressió presenten més afectació en:

- MMSE, Dementia Rating Scale (cognició global)
- Frontal Assesment Battery, Stroop, fluència categòrica, organització visuo-oespacial (funcions executives)
- Memòria de treball
- Memòria episòdica visuoespacial
- Memòria verbal
- Fluència semàntica

Finalment, s'ha relacionat la presència de depressió abans del diagnòstic de l'MP amb més risc de deterioració cognitiva durant l'evolució. Es va observar, a més, que aquest fet tenia un efecte deleteri independent sobre les tasques executives en els pacients amb MP, fins i tot quan es corregia aquest efecte per la simptomatologia depressiva actual (Klepac i altres, 2010).

6.1.5. Eines diagnòstiques

Les escales de què disposem milloren la identificació dels pacients amb depressió, però no substitueixen el criteri clínic. S'han validat diverses escales per al diagnòstic de depressió en l'MP:

- Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (17 i 24 ítems)
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- Beck Depression Inventory (BDI)
- Geriatric Depression Scale (GDS) (15 i 30 ítems)
- Patients Health Questionnaire-9 (com a cribratge)

Per a una comparació pràctica entre escales, inclosos els temps que cal per a cadascuna, remetem al treball de Williams i altres (2012).

6.1.6. Tractament

Els antidepressius es divideixen en tres grups: inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO), els antidepressius tricíclics i els antidepressius de segona generació, que inhibeixen selectivament la recaptació sinàptica de monoamines implicades en la fisiopatologia de la depressió, que augmenten la disponibilitat d'aquestes en la fenedura sinàptica.

Els antidepressius que han demostrat superioritat enfront de placebo per al tractament de la depressió en l'MP són:

- Els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS): citalopram i paroxetina.
- Els inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN): nortriptilina, venlafaxina i desipramina.

S'ha observat també un efecte beneficiós dels agonistes dopaminèrgics sobre la depressió, però existeixen dades discordants entre diferents estudis.

Menys atenció s'ha prestat a les possibles intervencions psicosocials, com la teràpia cognitivoconductual, que ha demostrat la seva utilitat en poblacions geriàtriques i en patologia neurològica. L'únic estudi fet fins avui assenyala clars beneficis de la teràpia cognitivoconductual amb un protocol que incloïa activació conductual, reestructuració cognitiva, tècniques del maneig d'ansietat, higiene del son i suport del cuidador (Dobkin i altres, 2011).

Efecte del tractament de la depressió en el rendiment cognitiu

Els diferents estudis de què disposem avui no permeten conèixer amb certesa l'efecte cognitiu de la teràpia antidepressiva, atesos els resultats contradictoris que ofereixen. Això es deu principalment als diferents criteris d'inclusió de pacients entre estudis, a l'ús d'escala poc útils per a l'avaluació cognitiva dels pacients amb MP (com l'MMSE) i als curts períodes de seguiment.

Així com en uns assajos s'ha observat un efecte beneficiós de la teràpia farmacològica antidepressiva en la cognició global, en la funció executiva i en l'habilitat visuoespacial (Boggio i altres, 2005), en d'altres no s'ha observat cap efecte en el rendiment cognitiu malgrat la millora de la depressió després de la medicació (Menza i altres, 2009a). D'altra banda, s'ha observat que l'estat neuropsicològic previ podria modificar la resposta al tractament antidepressiu. Més preservació de la memòria verbal, la velocitat de processament i la funció executiva basals es relaciona amb una resposta millor al tractament (Dobkin i altres, 2010).

Quant al tractament no farmacològic, l'estudi de Dobkin comentat abans va demostrar una millora en la memòria i la funció executiva durant la durada de la teràpia cognitivoconductual.

6.2. Ansietat en la malaltia de Parkinson

6.2.1. Definició i prevalença

Els trastorns d'ansietat es caracteritzen per la presència de preocupació, por o temor excessiu, tensió o activació que provoca un malestar notable o una deterioració clínicament significativa de l'activitat de l'individu. Clínicament es manifesta en forma de preocupació excessiva, fatiga, problemes de concentració, alteració del son, inquietud, pànic, por de situacions específiques i evitació fòbica.

De manera semblant als trastorns depressius, l'ansietat en l'MP pot precedir l'aparició dels símptomes motors, i s'estima que fins al 50 % dels pacients amb MP presentarà algun tipus de trastorn d'ansietat durant el curs de la malaltia, percentatge molt superior al de la població ajustada per edat i malaltia (Menza i altres, 1993). Encara que es presenta amb una freqüència similar a la depressió, s'ha dedicat menys atenció a l'ansietat associada a l'MP.

6.2.2. Fisiopatologia

En el desenvolupament d'ansietat probablement hi intervenen multitud de factors genètics, moleculars, mèdics i psicosocials, i el seu substrat neuroanatòmic no és del tot conegut.

El fet que moltes vegades l'ansietat pugui precedir els símptomes motors està en concordança amb l'estadificació proposada per Braak i Braak, en què la neurodegeneració comença en els sistemes no dopaminèrgics del troncoencèfal, i és el locus ceruli (noradrenèrgic) l'àrea cerebral que probablement està més implicada en l'ansietat. No obstant això, aquest nucli es troba afectat en els pacients amb MP (amb ansietat o no), i es desconeix si existeix una implicació desproporcionada d'aquest sistema en els pacients amb MP i ansietat. Emprant marcadors dopaminèrgics i noradrenèrgics mitjançant estudi PET, s'ha vist una disminució de tots dos neurotransmissors a l'amígdala, locus ceruli i tàlem de pacients amb MP i ansietat (Remy i altres, 2005).

6.2.3. Fenomenologia

Els trastorns d'ansietat són heterogenis. Els símptomes poden presentar-se de manera contínua, com en el trastorn per ansietat generalitzada, de manera episòdica, com en els trastorns de pànic, o poden ser situacionals, com en les fòbies. No es coneix el subtipus de trastorn d'ansietat més freqüent en l'MP, atès que aquesta dada varia entre estudis. En qualsevol cas, sembla que serien

més freqüents el trastorn per ansietat generalitzada, el trastorn de pànic, la fòbia social i l'ENS (*anxiety disorder not otherwise specified*) (Dissanayaka i altres, 2010).

Què inclou l'ENS?

L'ENS inclou ansietat anticipatòria, preocupació generalitzada, símptomes *panic-like* i ansietat amb fòbies i evitacions. No ha estat avaluat sistemàticament en tots els treballs d'ansietat relacionada amb MP, i hauria d'incloure-s'hi l'ansietat relacionada amb períodes *off*.

Tal com ocorre amb la depressió, hi ha símptomes propis de l'ansietat que poden assemblar-se a símptomes de l'MP: mareig, fatiga, dificultats per a la concentració, alteració del son, tensió muscular, etc. A més, símptomes propis de l'MP com el tremolor o el *freezing* de la marxa empitjoren amb l'ansietat. És més, els pacients solen experimentar que és l'empitjorament motor el que els produeix l'ansietat, i no al revés, cosa que de vegades dificulta el maneig clínic.

S'han identificat una sèrie de factors de risc generals (sexe femení, antecedents psiquiàtrics familiars, antecedents personals de depressió o ansietat) i específics de l'MP (fluctuacions, discinèsies, gravetat de l'MP, inestabilitat postural, alteració de la marxa) (Dissanayaka i altres, 2010). Contràriament al que ocorre en la població general, en què l'ansietat tendeix a aparèixer a l'adolescència i rares vegades apareix després dels cinquanta anys, l'ansietat associada a l'MP s'associa a edats més tardanes, fins i tot quan aquesta precedeix la simptomatologia motora (Pontone i altres, 2011).

Convé fer un esment especial de l'ansietat associada a les fluctuacions pròpies de l'MP. A mesura que l'MP progressa i es perden neurones dopaminèrgiques, s'escurça el temps en què la levodopa mostra efecte beneficiós, i els pacients presenten una recaiguda dels símptomes motors abans de la següent presa. D'això se'n diu «període *off*». Doncs bé, existeixen *off* no motors que poden manifestar-se amb simptomatologia tant ansiosa com depressiva, i que cedeixen després de la presa de nou de la medicació dopaminèrgica. Tenint en compte que generalment els pacients requereixen 3-4 preses diàries, el temps total al dia en què aquests pacients presenten la simptomatologia pot arribar a ser veritablement incapacitant.

Els trastorns d'ansietat sovint conviuen amb símptomes depressius, la qual cosa multiplica l'impacte en la qualitat de vida del pacient.

6.2.4. Impacte

L'ansietat és un factor determinant per a la qualitat de vida en relació amb la malaltia i amb la sensació de benestar, que pot arribar a tenir més pes que la depressió o els símptomes motors (Marinus i altres, 2002).

Impacte de l'ansietat en la simptomatologia cognitiva en pacients amb MP

S'han fet molt pocs estudis referits a aquest aspecte. S'ha observat una influència independent de l'ansietat en les funcions executives, la velocitat de substitució visual-verbal, la memòria visuomotora, l'atenció, la seqüenciació, el processament de la informació i la velocitat motora en pacients amb MP (Klepac i altres, 2010). Però són necessaris més estudis que confirmin aquestes troballes.

6.2.5. Eines diagnòstiques

Les escales d'ansietat recomanades per als pacients afectats per MP són les següents:

- Parkinson's Anxiety Scale (PAS)
- Geriatric Anxiety Inventory (GAI)

Les escales Beck Anxiety Inventory (BAI), Hospital Anxiety and Depression Scale i Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) no van demostrar característiques psicomètriques adequades en l'MP.

6.2.6. Tractament

Són escasses les publicacions existents per al tractament específic de l'ansietat i la majoria dels estudis s'han fet amb pacients amb depressió comòrbida, en què l'ansietat ha estat objecte d'una anàlisi secundària. En qualsevol cas, el més acceptat és la utilització de medicació antidepressiva per al tractament de l'ansietat a llarg termini (ISRS, IRSN) i benzodiacepines.

De la mateixa manera, hi ha pocs treballs que analitzin l'impacte de la psicoteràpia i els que s'han fet es basen en intervencions d'un sol pacient, però sembla que els protocols que inclouen reestructuració cognitiva, entrenament per a relaxació i tècniques d'exposició poden ser beneficiosos (Mohlman i altres, 2010).

Efecte del tractament de l'ansietat en el rendiment cognitiu

En l'estudi anterior no es van observar canvis significatius en la cognició, i es van valorar principalment les funcions executives (Mohlman i altres, 2010). No s'han fet altres estudis específics sobre l'efecte de la millora de l'ansietat en la cognició.

Lectures recomanades

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders.* Oxford University Press.

Dag Aarsland; Jeffrey Cummings; Daniel Weintraub; K. Ray Chaudhuri. *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Disorders.* Cambridge.

Heinz Reichmann. *Neuropsychiatric Symptoms in Movement Disorders.* Springer.

7. Estimulació cerebral profunda. Ús en trastorns del moviment i efectes en la cognició i la conducta

Helena Bejr-kasem Marco

L'estimulació cerebral profunda (DBS, per les seves sigles en anglès) s'ha convertit en una teràpia establerta altament rellevant per al tractament dels trastorns del moviment.

La seva principal aplicació és en el tractament dels símptomes motors derivats d'aquestes patologies, i la seva eficàcia hi està àmpliament demostrada. No obstant això, encara hi ha moltes preguntes sense respondre quant als efectes cognitius i conductuals de la DBS. Aquest apartat pretén resumir el coneixement actual en aquest camp i també aportar una explicació racional a les observacions fetes fins avui.

7.1. Introducció a la DBS

Els principis tècnics de la DBS són complexos i la seva explicació excedeix els objectius d'aquest tema. A manera introductòria, podem dir que la DBS és una tècnica consistent en la implantació d'elèctrodes a l'interior del cervell mitjançant cirurgia, dirigits a nuclis implicats en els circuits que es troben alterats en l'MP i altres patologies. Aquests elèctrodes estan connectats a un sistema extern format per dues parts: neuroestimulador (generador d'impulsos elèctrics que són transmesos als elèctrodes implantats) i cable d'extensió (que connecta el neuroestimulador amb els elèctrodes). Tot el sistema extern està implantat sota la pell del pacient, i podem controlar els paràmetres del corrent elèctric aplicat mitjançant un programador extern. La cirurgia es duu a terme amb el pacient despert, la qual cosa ens ajuda a l'emplaçament adequat de l'elèctrode i a mesurar l'efecte terapèutic durant la mateixa intervenció.

La DBS aporta una solució per a interrompre el mal funcionament de determinats circuits en una àmplia varietat de patologies sense necessitat de lesionar els nuclis neuronals, mitjançant corrents elèctrics que modulen l'activitat elèctrica espontània neuronal.

7.2. Malaltia de Parkinson

Un pacient amb MP és candidat a la DBS quan apareixen fluctuacions motores escassament tractables amb medicació, tremolor intractable o quan els efectes secundaris de la medicació són intolerables.

Actualment, el nucli més freqüentment estimulat (l'anomenat *target*) en l'MP és el nucli subtalàmic (STN), atès que és el que millor controla l'espectre de simptomatologia motora de l'MP. No obstant això, s'han explorat altres *targets* (globus pàl·lid intern, tàlem) que, encara que menys utilitzats, poden resultar avantatjosos en alguns pacients.

La presència de demència és un criteri d'exclusió per a dur a terme DBS. D'una banda, en aquests malalts els canvis neuropatològics estan més estesos i el tractament sobre el circuit motor que ofereix la DBS no aporta bons resultats globals. En segon lloc, s'ha vist que aquests pacients tenen un risc alt de més deterioració de l'estat cognitiu posterior a la cirurgia (Saint Cyr i altres, 2000). A més, les peculiaritats del tractament amb DBS (no solament la necessitat de col·laboració en el moment de la cirurgia, sinó també en les cures postoperatòries), així com els riscos d'una intervenció neuroquirúrgica i de la mateixa estimulació cerebral, fan que s'hagi recomanat excloure d'aquesta opció terapèutica pacients tant amb demència com amb trastorns psiquiàtrics inestables.

El pronòstic cognitiu i conductual posterior a la cirurgia depèn en gran manera de la selecció correcta dels candidats. Amb aquesta finalitat s'ha de fer sempre una avaluació neuropsicològica prèvia a la DBS que avaluï tant la presència d'alteració cognitiva com la presència de simptomatologia neuropsiquiàtrica (taula 9).

No s'ha analitzat específicament el pronòstic dels pacients amb deterioració cognitiva lleu (MCI) que se sotmeten a DBS, per la qual cosa es desconeix si aquesta aombra el pronòstic quant a cognició o conducta d'aquest grup de pacients. No obstant això, s'ha vist que la millora en la qualitat de vida després de la DBS que generalment té lloc paral·lelament a la millora motora no es produeix tan òptimament en pacients amb funcions cognitives alterades abans de la cirurgia (Witt i altres, 2011).

Taula 9. Proves neuropsicològiques habitualment emprades en l'avaluació cognitiva prèvia a DBS

Estat premòrbid	Barona Demographic Equations, North American Adult Reading Test (NAART), Wechsler Test of Adult Reading (WTAR), Wide Range Achievement Test (WRAT)
Cribatge neuropsicològic	Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), MMSE, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)
Intel·ligència	Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT), Raven's Progressive Matrices, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)
Atenció i memòria de treball	Auditory Consonant Trigrams (ACT), Brief Test of Attention (BTA), Continuous Performance Tests (CPT), Digit and Visual Span subsets (Wechsler Memory Scale), Pastureu Auditory Serial Addition Test (PSAT), Stroop Test

Funció executiva	Cognitive Estimation Test (CET), Delos-Kaplan Executive Function Scale (DKEFS), Halstead Category Test, Trail Making Test (TMT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Tower of Toronto, Tower of London, DKEFS Tower Test
Memòria	Benton Visual Retention Test (BVRT-R), California Verbal Learning Test (CVTL), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Selective Reminding Test, Rey Complex Figure Test (RCFT), Wechsler Memory Scale (WMS), Hopkins Verbal Learning Test (HVL)
Llenguatge	Boston Naming Test (BNT), Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Sentence Repetition, Token Test, Complex Ideational Material
Visuopercepció	Benton Facial Recognition Test, Benton Judgement of Line Orientation (JLO), Hooper Visual Organization Test (HVOT)
Estat d'humor i personalitat	Beck Anxiety Inventory (BAI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HDAS), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Patient Health Questionnaire (PDQ-9), Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Profile of Mood States (POMS), Starkstein Apathy Scale, Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Neuropsychiatric Inventory (NPI), Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), Personality Assessment Inventory (PAI)
Qualitat de vida	Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ), Medical Outcomes Study 26-item Short Form (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP), Linear Analog Self Assessment (LASA), Coping Responses Inventory (CRI), Ways of Coping Questionnaire, Life Stressors and Social Resources Inventory (LISRES)

Font: extret d'Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. Oxford University Press.

7.2.1. Efectes de la DBS en la cognició

1) Efectes de l'estimulació de tàlem (nucli ventral intermedi: VIM)

Aquest *target* pot ser seleccionat en casos en els quals el tremolor sigui el símptoma més invalidant.

En termes generals, l'estimulació del VIM no produeix efectes negatius sobre la cognició en pacients amb MP (Hugdahl i altres, 2000). Molt infreqüentment, es pot observar una deterioració en les fluències després de la DBS del VIM, especialment quan s'estimula VIM esquerra (Schuurman i altres, 2002). D'altra banda, també s'han descrit millores en la resolució de problemes, fluència verbal, nominació i record tardà després de la DBS (Tröster i altres, 1997). Tan-

mateix, això s'ha observat en un únic estudi, per la qual cosa no disposem de prou evidència per a fer afirmacions sobre l'efecte beneficiós de la DBS del VIM sobre la cognició.

2) Efectes de l'estimulació del globus pàl·lid intern (GPi)

Aquest *target* pot ser beneficiós en pacients amb discinèsies severes.

De manera general, l'estimulació del GPi tampoc sembla tenir implicacions en la cognició en pacients amb MP (Fields i altres, 1999), ni amb estimulació unilateral ni bilateral. Sent aquesta la idea més acceptada i amb la que hem de quedar-nos, s'han descrit empitjoraments en la fluència verbal després de la DBS de GPi esquerra (Rothlind i altres, 2007).

3) Efectes de l'estimulació del nucli subtalàmic (STN)

Els efectes cognitius i neuropsiquiàtrics després de l'estimulació de l'STN continuen sent tema de debat.

Mentre que múltiples autors defensen que no existeix un efecte clar sobre la cognició després de la DBS de l'STN (Krack i altres, 2003), altres apunten que fins al 40 % dels pacients experimenten algun dèficit cognitiu posterior a la cirurgia (Temel i altres, 2006).

Un dels factors determinants per a aquestes discrepàncies és l'ús de diferents criteris de selecció dels pacients. En aquest sentit, s'ha observat que existeix més risc d'efectes adversos cognitius i psiquiàtrics a més edat, més durada de l'MP, i deterioració cognitiva moderada de base (Alegret i altres, 2001).

L'afectació de la **fluència fonètica i semàntica** és la troballa més freqüent feta entre publicacions, encara que també s'ha observat afectació en altres dominis: memòria verbal, memòria visuoespacial, atenció visual, atenció selectiva, memòria de treball, flexibilitat cognitiva, velocitat de processament i funcions executives. No obstant això, l'afectació d'aquests dominis no ha aconseguit repetir-se entre estudis, a diferència de l'afectació de les fluències verbals, que apareix gairebé de manera universal entre publicacions.

Aquesta afectació selectiva de les fluències s'ha observat tant en estudis a curt termini com a llarg termini, per la qual cosa no sembla que l'estimulació crònica comporti una reestructuració detectable en els circuits cognitius (Fasano i altres, 2010). De fet, els estudis fets a llarg termini indiquen que la progressió a demència no és més alta en els pacients sotmesos a DBS (Merola i altres, 2013).

Globalment, podem afirmar que la troballa més freqüent és la deterioració de la fluència verbal, encara que les funcions executives també poden veure's afectades.

7.2.2. Efectes de la DBS en el comportament

1) Efectes de l'estimulació del tàlem (nucli ventral intermedi: VIM)

Les mostres petites de pacients i els diferents instruments de mesura utilitzats probablement expliquen la discrepància observada en els escassos estudis que s'han fet sobre aquest tema. Mentre que alguns autors troben millores en els nivells de depressió, ansietat i qualitat de vida després de la DBS talàmica (Woods i altres, 2001), altres no troben diferències (Straits-Tröster i altres, 2000). En qualsevol cas, no són esperables efectes adversos neuropsiquiàtrics en la DBS del VIM.

2) Efectes de l'estimulació del globus pàl·lid intern (GPi)

Tampoc hi ha en aquest cas dades inequívocues sobre l'efecte de la DBS en els símptomes neuropsiquiàtrics. Determinats autors troben una millora significativa de la simptomatologia depressiva i ansiosa (Follett i altres, 2010); en canvi, altres no observen aquest efecte (Straits-Tröster i altres, 2000). S'han descrit efectes adversos en algun cas aïllat, com episodis maníacs o hipersexualitat, sempre després de la DBS bilateral.

El que sí que resulta comú a les diferents publicacions és una millora clara en la qualitat de vida dels pacients, una millora que fins i tot s'ha suggerit que va més enllà de l'alleujament dels símptomes motors (Rodrigues i altres, 2007).

3) Efectes de l'estimulació del nucli subtalàmic (STN)

Els efectes neuropsiquiàtrics de l'estimulació de l'STN estan àmpliament estudiats, probablement per ser més freqüents que en altres *targets*. No obstant això, continua havent-hi diferències entre diferents publicacions, i podem trobar autors que observen millora, altres que no troben canvis i altres que assenyalen empitjorament dels símptomes no motors.

Un altre problema és que desconexim fins a quin punt aquest canvi en els símptomes neuropsiquiàtrics es deu a la reducció de la medicació dopaminèrgica després de la cirurgia, a la mateixa estimulació, a la comorbiditat psiquiàtrica prèvia, a símptomes físics, a factors psicosocials o a una barreja de tots plegats.

Existeixen dades contradictòries quant a la **depressió** en els pacients sotmesos a STN DBS. Alguns autors reporten taxes elevades de depressió (12-18 %) (Tir i altres, 2007) i tendència al manteniment d'aquesta al cap de cinc anys de seguiment (Schüpbach i altres, 2005). No obstant això, la majoria d'aquests pacients presentaven història prèvia de depressió.

S'ha observat també un possible augment en la taxa de suïcidi, encara que no ha aconseguit repetir-se en tots els estudis (Krack i altres, 2003). Un dels factors directament implicats amb la cirurgia podria ser el desenvolupament d'impulsivitat post-DBS (Soulas i altres, 2008). Altres autors han trobat, en canvi, millora en les escales de depressió i ansietat post-DBS de l'STN (Witt i altres, 2008), o bé absència d'efecte global sobre depressió o ansietat en comparació amb pacients exclusivament sota tractament farmacològic, fins i tot en estudis de seguiment a llarg termini (Zibetti i altres, 2011).

Un gran nombre d'estudis estan a favor d'un augment d'apatia en els pacients després de la DBS de l'STN, també amb tendència a ser persistent al cap de cinc anys (Krack i altres, 2003). Un aspecte interessant és que el 80 % dels pacients amb apatia d'aquesta publicació va desenvolupar demència. Alguns autors atribueixen aquest augment en la taxa d'apatia a la disminució de la medicació dopaminèrgica que té lloc després de la DBS, encara que de nou no s'ha aconseguit reproduir en subsegüents estudis.

Precisament per la disminució de la medicació dopaminèrgica, seria lògic pensar que els pacients amb **trastorn del control d'impulsos (ICD)** haurien de millorar, i són diversos els resultats que així ho indiquen (Ardouin i altres, 2006). No obstant això, hi ha un determinat grup de pacients en el qual l'ICD apareix o empitjora després de la DBS de l'STN (Kim i altres, 2013). També s'han reportat de forma més anecdòtica casos de mania/hipomania, riure inadequat o eufòria després de la DBS (Krack i altres, 2003).

Quant a la **qualitat de vida**, la majoria d'autors estan d'acord que s'hi produeix una millora després de la cirurgia (Follett i altres, 2010), encara que no existeix tanta certesa que aquesta es mantingui al llarg del temps (Weaver i altres, 2012). L'efecte de la DBS sobre la qualitat de vida depèn de l'edat i de l'efecte sobre la simptomatologia motora (Derost i altres, 2007), la qual cosa podria explicar la pèrdua de l'efecte beneficiós de la DBS amb el temps en alguns casos (Tykocki i altres, 2013).

Efectes cognitius i conductuals de la DBS en l'MP

VIM: sense efecte cognitiu ni conductual (disminució de fluències en VIM esquerra)

GPI: sense efecte cognitiu ni conductual (disminució de fluències en GPI esquerra)

STN: disminució de fluències verbals i empitjorament de l'apatia

7.3. Efectes de la DBS en la cognició i comportament en altres trastorns del moviment

7.3.1. Tremolor essencial

La definició, la fenomenologia i la fisiopatologia del tremolor essencial i els trastorns cognitius que s'hi associen seran abordats en un altre tema especialment dedicat a això.

Aquí només parlarem del tractament quirúrgic mitjançant DBS en el tremolor essencial. El *target* d'elecció en aquest cas és el VIM del tàlem.

Si bé cada vegada hi ha més evidència que el tremolor essencial pot presentar implicacions a nivell cognitiu, i que la DBS hi pot tenir un paper important, s'han fet molt pocs treballs que estudiïn la cognició i l'humor en els pacients candidats a cirurgia del tremolor.

El 1999, Tröster i altres van analitzar els efectes sobre la cognició i les emocions de pacients sotmesos a DBS VIM unilateral (majoritàriament va ser VIM esquerra), i van trobar que, tres mesos després de la cirurgia, hi havia una millora en la coordinació visuomotora, en l'atenció visual, en les habilitats visuoespacials i visuoconstructives, en el reconeixement de llista de paraules i en el record verbal. A més, els pacients van reportar menys ansietat i millor qualitat de vida. El seguiment durant un l'any d'aquests mateixos pacients va mostrar, en canvi, empitjorament en la fluència semàntica i en tasques de memòria visual. Existeix un cas reportat (Lucas i altres, 2000) en el qual es va demostrar una millora en la fluència verbal i en la memòria visual amb la DBS bilateral del VIM; no obstant això, hi havia un empitjorament en el rendiment del Stroop Color-Word. Amb les dades disponibles, com veiem, no es poden extreure conclusions sobre l'efecte de la DBS del VIM sobre la cognició i les emocions en els pacients amb tremolor essencial.

Sí que hi ha més consens sobre la millora de la qualitat de vida després de la DBS en el tremolor essencial (Hariz i altres, 2002), afectada especialment en pacients amb disfunció executiva i depressió/ansietat concomitants (Woods i altres, 2008).

7.3.2. Dystonia

Tenint en compte que s'ha dedicat un tema especial a la distonia, no ens detindrem aquí a explicar-la detalladament. El *target* d'elecció per al tractament quirúrgic de la distonia és el globus pàl·lid intern.

Encara que els dèficits cognitius no són característics de la distonia, hi ha escassos estudis en aquesta àrea, per la qual cosa desconeixem exactament el perfil cognitiu basal prequirúrgic d'aquests pacients. Encara que s'han asse-

nyalat possibles alteracions lleus en les habilitats visuoespacials, en la fluència verbal semàntica i en certs aspectes de la funció frontal en la distonia primària, aquestes troballes no han pogut repetir-se en altres estudis.

Partint d'aquestes limitacions, s'ha observat una absència d'efecte o un mínim efecte sobre la cognició de la DBS en distonia, amb millora clara de la qualitat de vida i un possible efecte beneficiós sobre simptomatologia depressiva, probablement en relació amb la millorança motora (Kupsch i altres, 2006; Valldeoriola i altres, 2010). Una possibilitat és que l'estret benefici sobre la cognició que presenta la DBS en la distonia sigui secundari a la retirada de medicació anticolinèrgica després de la cirurgia, que sabem que presenta un efecte deleteri sobre la cognició.

7.3.3. Síndrome de Gilles de la Tourette

La síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) és una malaltia neuropsiquiàtrica complexa que es caracteritza per l'associació de moviments involuntaris (tics) motors i fònics, augment de les reaccions de sobresalt, una tendència a repetir vocalitzacions (ecolàlia) i moviments (ecopràxia), i obscenitats verbals incontrolades (coprolàlia). A més, freqüentment va associada a simptomatologia psiquiàtrica (són característics el dèficit d'atenció i hiperactivitat i el trastorn obsessiu compulsiu).

En l'última dècada s'ha explorat el tractament amb DBS per a l'SGT, però hi ha relativament pocs casos, diversos *targets* possibles i pocs estudis centrats en l'efecte de la DBS sobre la cognició i el comportament d'aquests pacients.

El 2009 Porta i altres van observar una absència de canvis cognitius globals en funcions executives frontals, organització visuoespacial i fluència verbal de pacients amb SGT sotmesos a DBS talàmica. A més, van reportar millora en simptomatologia obsessivocompulsiva, ansietat, depressió i qualitat de vida, que es mantenia al cap de dos anys. Ackermans i altres, el 2011, van fer troballes semblants, amb una possible disminució només en una mesura d'atenció selectiva i inhibició de respostes. Un altre *target* explorat ha estat el GPi, sense que s'hagin produït canvis en atenció, memòria o funció executiva (Welter i altres, 2008). Hi ha casos aïllats en els quals s'ha evidenciat un empitjorament de la memòria verbal i la fluència verbal. No obstant això, aquestes mostres són massa petites (la majoria casos aïllats) per a treure conclusions definitives.

La DBS en el tremolor essencial, la distonia i la síndrome de Gilles de la Tourette ha demostrat repetidament un augment en la qualitat de vida d'aquests pacients. Avui en dia no hi ha prou evidència per a confirmar un efecte beneficiós o perjudicial de la DBS en cognició i símptomes neuropsiquiàtrics en aquestes síndromes.

7.4. Explicació racional i conclusions

De tot l'exposat anteriorment, la dada més rellevant per la seva força estadística entre estudis és l'empitjorament de les fluències verbals en la DBS de l'STN en l'MP. cal preguntar-se llavors quin és el mecanisme fisiopatològic d'aquest fenomen.

El 1999, Crosson i altres van fer un estudi de ressonància magnètica funcional i van establir que, durant la generació de paraules, s'activa el còrtex prefrontal medial supracallós anterior, en concret, el solc del cíngol i el solc del paracíngol. Aquestes àrees estableixen connexions amb el còrtex prefrontal lateral per dur a terme la seva funció.

Durant la DBS de l'STN es produeix una disminució del metabolisme tant en el còrtex del cíngol anterior com en el còrtex prefrontal dorsolateral (Cilia i altres, 2007).

Curiosament, en els circuits associats amb l'apatia (tant en l'apatia aïllada com en l'associada a depressió i deterioració cognitiva) hi ha una implicació tant del còrtex del cíngol anterior com dels sistemes prefrontals dorsolaterals (Pagonabarraga i altres, 2015).

Per tant, tenim un substrat anatomofuncional que podria explicar el perquè de les troballes en aquests pacients.

Per a explorar a fons aquesta teoria, s'han fet treballs que comparen el rendiment cognitiu amb l'estimulador en *on* i l'estimulador en *off*. Els resultats són dispars entre diferents publicacions, però en qualsevol cas no sembla haver-hi un efecte significatiu en apagar l'estimulador en el cas de les fluències verbals (Karsten Witt i altres, 2004). Per tant, cal pensar que es tracta d'un efecte propi de la mateixa cirurgia, en què una lesió del còrtex del cíngol anterior o de les seves projeccions cap al còrtex prefrontal dorsolateral afectaria de manera irreversible les fluències verbals (Ardouin i altres, 1999). No obstant això, es requereixen més estudis per a provar aquesta teoria.

Per tant, els mecanismes subjacents als canvis cognitius postquirúrgics segueixen sense aclarir-se i, probablement, són multifactorials. S'ha assenyalat també el paper dels paràmetres d'estimulació, la posició dels elèctrodes i els canvis en la medicació dopaminèrgica posteriors a la cirurgia.

7.5. Conclusions

La DBS ha aconseguit millorar la simptomatologia motora de diversos trastorns del moviment amb resultats esperançadors per a molts pacients, sense que s'hagin observat fins avui conseqüències serioses cognitives o conductuals. La DBS de l'STN sembla que comporta més risc per a l'empitjorament cognitiu i neuropsiquiàtric. No obstant això, les troballes són heterogènies i encara s'ha de determinar quina és la millor opció per a cada pacient. Hi ha múltiples factors que determinen el pronòstic final (demogràfics, cognició basal, antecedents neuropsiquiàtrics, variables ambientals, expectatives dels pacients, paràmetres d'estimulació...), que necessiten ser analitzats detalladament per a l'elaboració de guies terapèutiques que permetin la selecció adequada de pacients i així poder oferir en cada cas el tractament òptim de cara a millorar la qualitat de vida.

Lectura recomanada

Alexander I. Tröster. *Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Oxford University Press.

Bibliografia

Apartat 1. Malaltia de Parkinson. Clínica, cognició i correlació neuropatològica

Aarsland, D.; Perry, R.; Brown, A.; Larsen, J. P.; Ballard, C. (2005). «Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study». *Annals of Neurology* (núm. 58, pàg. 773-776).

Bohnen, N. I.; Albin, R. L. (2011). «The cholinergic system and Parkinson disease». *Behavioral Brain Research* (núm. 221, pàg. 564-573).

Braak, H.; Del Tredici, K.; Rub, U.; De Vos, R. A.; Jansen Steur, E. N.; Braak, E. (2003). «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease». *Neurobiology of Aging* (núm. 24, pàg. 197-211).

Chen-Plotkin, A. S.; Hu, W. T.; Siderowf, A.; Weintraub, D.; Goldmann, G. R.; Hurtig, H. I. i altres (2011). «Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease». *Ann Neurol.* (núm. 69, pàg. 655-663).

Cholerton, B.; Larson, E. B.; Baker, L. D.; Craft, S.; Crane, P. K.; Millard, S. P.; Montine, T. J. i altres (2013). «Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample». *Journal of Alzheimer's Disease* (núm. 36, pàg. 699-709).

Clinton, L. K.; Blurton-Jones, M.; Myczek, K.; Trojanowski, J. Q.; LaFerla, F. M. (2010). «Synergistic Interactions between Abeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline». *Journal of the Neurological Sciences* (núm. 30, pàg. 7281-7289).

Compta, Y.; Parkkinen, L.; O'Sullivan, S. S.; Vandrovcova, J.; Holton, J. L.; Collins, C.; Revesz, T. i altres (2011). «Lewy and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: Which is more important?». *Brain* (núm. 134, pàg. 1493-1505).

Edison, P.; Rowe, C. C.; Rinne, J. O.; Ng, S.; Ahmed, I.; Kemppainen, N.; Brooks, D. J. i altres (2008). «Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography». *Journal Of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (núm. 79, pàg. 1331-1338).

Gibb, W. R. G.; Lees, A. J. (1988). «The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (núm. 51, pàg. 745-752).

Halliday, G.; Hely, M.; Reid, W.; Morris, J. (2008). «The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease». *Acta Neuropathologica* (vol. 4, núm. 115, pàg. 409-415).

Hely, M.A.; Reid, W.G.; Adena, M.A.; Halliday, G.M.; Morris, J.G. (2008). «The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years». *Mov. Disord.* (núm. 23, pàg. 837-844).

Hughes, A. J.; Daniel, S. E.; Ben-Shlomo, Y. i altres (2002). «The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service». (2002). «The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service». *Brain* (núm. 125, pàg. 861-870).

Irizarry, M. C.; Growdon, W.; Gómez-Isla, T.; Newell, K.; George, J. M.; Clayton, D. E.; Hyman, B. T. (1998). «Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy bodies disease contain a-synuclein immunoreactivity». *J Neuropathol Exp Neurol* (núm. 57, pàg. 334-337).

Kehagia, A. A.; Murray, G. K.; Robbins, T. W. (2010). «Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation». *Current Opinion in Neurobiology* (núm. 20, pàg. 199-204).

Kuhl, D. E.; Minoshima, S.; Fessler, J. A.; Frey, K. A.; Foster, N. L.; Ficaró, E.P.; Koeppe, R. A. (1996). «In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease». *Annals of Neurology* (núm. 40, pàg. 399-410).

Kulisevsky, J. (2000). «Role of dopamine in learning and memory: Implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease». *Drugs & Aging* (núm. 16, pàg. 365-379).

Marshall, G. A.; Shchelchkov, E.; Kaufer, D. I.; Ivanco, L. S.; Bohnen, N. I. (2006). «White matter hyperintensities and cortical acetylcholinesterase activity in parkinsonian dementia». *Acta Neurologica Scandinavica* (núm. 113, pàg. 87-91).

Merdes, A. R.; Hansen, L. A.; Jeste, D. V. i altres (2003). «Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies». *Neurology* (núm. 60, pàg. 1586-1590).

Miller, D. B.; O'Callaghan, J. P. (2015). «Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future». *Metabolism Clinical and Experimental* (núm. 64, S40-S46).

Mollerhauer, B.; Esselmann, H.; Trenkwalder, C. i altres (2011). «CSF amyloid- β peptides in neuropathologically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease». *J Alzheimers Dis* (núm. 24, pàg. 383-391).

Mollerhauer, B.; Trenkwalder, C.; Von Ahnen, N. i altres (2006). «Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia». *Dement Geriatr Cogn Disord* (núm. 22, pàg. 200-208).

Murphy, D. D.; Rueter, S. M.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. (2000). «Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons». *J Neurosci* (núm. 20, pàg. 3214-3220).

Muslimovic, D.; Post, B.; Speelman, J. D.; Schmand, B. (2005). «Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease». *Neurology* (vol. 8, núm. 65, pàg. 1239-1245).

Nobili, F.; Araldi, D.; Campus, C.; Ferrara, M.; De Carli, F.; Brugnolo, A.; Rodriguez, G. i altres (2011). «Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (núm. 38, pàg. 2209-2218).

Nobili, F.; Campus, C.; Araldi, D.; De Carli, F.; Cabassi, G.; Brugnolo, A.; Rodriguez, G. (2010). «Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naive Parkinson's disease patients: a [123]FP-CIT SPECT study». *Movement Disorders* (núm. 25, pàg. 35-43).

Pagonabarraga, J.; Gómez-Anson, B.; Rotger, R.; Llebaria, G.; García-Sánchez, C.; Pascual-Sedano, B.; Kulisevsky, J. i altres (2012). «Spectroscopic changes associated with mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (núm. 34, pàg. 312-318).

Parkkinen, L.; Pirttila, T.; Tervahauta, M.; Alafuzoff, I. (2005). «Widespread and abundant alpha-synuclein pathology in a neurologically unimpaired subject». *Neuropathology* (núm. 25, pàg. 304-314).

Pavese, N.; Rivero-Bosch, M.; Lewis, S. J.; Whone, A. L.; Brooks, D. J. (2011). «Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal 18F-dopa PET study». *Neuroimage* (núm. 56, pàg. 1463-1468).

Postuma, R. B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C. W.; Oertel, W.; Obeso, J.; Deuschl, G. i altres (2015). «MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease». *Movement Disorders* (vol. 30, núm. 12).

Schneider, J. A.; Arvanitakis, Z.; Yu, L.; Boyle, P. A.; Leurgans, S. E.; Bennett, D. A. (2012). «Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies». *Brain* (núm. 135, pàg. 3005-3014).

Seto-Salvia, N.; Clarimon, J.; Pagonabarraga, J.; Pascual-Sedano, B.; Campolongo, A.; Combarros, O. i altres (2011). «Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes». *Arch. Neurol.* (vol. 3, núm. 68, pàg. 359-364).

Seto-Salvia, N.; Pagonabarraga, J.; Houlden, H.; Pascual-Sedano, B.; Dols-Icardo, O.; Tucci, A. i altres (2012). «Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course». *Mov. Disord.* (vol. 3, núm. 27, pàg. 393-399).

Shi, M.; Bradner, J.; Hancock, A. M. i altres (2011). «Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression». *Ann. Neurol.* (núm. 69, pàg. 570-580).

Vazey, E. M.; Aston-Jones, G. (2012). «The emerging role of norMPinMPhrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (núm. 6, pàg. 48).

Von Campenhausen, S.; Bornschein, B.; Wick, R.; Bötzel, K.; Sampaio, C.; Poewe, W. i altres (2005). «Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe». *Eur Neuropsychopharmacol* (vol. 4, núm. 15, pàg. 473-490).

Apartat 2. Neuroimatge estructural i funcional en aspectes cognitius i conductuals en la malaltia de Parkinson

Aarsland, D.; Bronnick, K.; Williams-Gray, C.; Weintraub, D.; Marder, K.; Kuli-sevsky, J. i altres (2010). «Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis». *Neurology* (núm. 75, pàg. 1062-1069).

Aarsland, D.; Kurz, M. W. (2010). «The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease». *Brain Pathol.* (núm. 20, pàg. 633-639).

Baggio, H. C.; Segura, B.; Garrido-Millán, J. L.; Martí, M. J.; Compta, Y.; Valldeoriola, F. i altres (2015). «Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 30, pàg. 671-679).

Ballanger, B.; Klinger, H.; Eche, J.; Lerond, J.; Vallet, A. E.; Le Bars, D. i altres (2012). «Role of serotonergic 1A receptor dysfunction in depression associated with Parkinson's disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 27, pàg. 84-89).

Beyer, M. K.; Janvin, C. C.; Larsen, J. P.; Aarsland, D. (2007). «A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 78, pàg. 254-259).

Bohnen, N. I.; Kaufer, D. I.; Hendrickson, R.; Constantine, G. M.; Mathis, C. A.; Moore, R. Y. (2007). «Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 78, pàg. 641-643).

Boileau, I.; Warsh, J. J.; Guttman, M.; Saint-Cyr, J. A.; McCluskey, T.; Rusjan, P. i altres (2008). «Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [11C]DASB». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 23, pàg. 1776-1780).

Bruck, A.; Kurki, T.; Kaasinen, V.; Vahlberg, T.; Rinne, J. O. (2004). «Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 75, pàg. 1467-1469).

Camicioli, R.; Gee, M.; Bouchard, T. P.; Fisher, N. J.; Hanstock, C. C.; Emery, D. J. i altres (2009). «Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism». *Parkinsonism & Related Disorders* (núm. 15, pàg. 187-195).

Carriere, N.; Besson, P.; Dujardin, K.; Duhamel, A.; Defebvre, L.; Delmaire, C. i altres (2014). «Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 29, pàg. 897-903).

Cilia, R.; Siri, C.; Marotta, G.; Isaias, I. U.; De Gaspari, D.; Canesi, M. i altres (2008). «Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease». *Archives of Neurology* (núm. 65, pàg. 1604-1611).

Dalrymple-Alford, J. C.; Kalders, A. S.; Jones, R. D.; Watson, R. W. (1994). «A central executive deficit in patients with Parkinson's disease». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 57, pàg. 360-367).

Emre, M.; Aarsland, D.; Albanese, A.; Byrne, E. J.; Deuschl, G.; De Deyn, P. P. i altres (2004). «Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease». *The New England Journal of Medicine* (núm. 351, pàg. 2509-2518).

Fenelon, G.; Alves, G. (2010). «Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease». *Journal of the Neurological Sciences* (núm. 289, pàg. 12-17).

García-García, D.; Clavero, P.; Gasca Salas, C.; Lamet, I.; Arbizu, J.; González-Redondo, R. i altres (2012). «Posterior parietooccipital hypometabolism may diffe-

rentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (núm. 39, pàg. 1767-1777).

Goetz, C. G.; Vaughan, C. L.; Goldman, J. G.; Stebbins, G. T. (2014). «I finally see what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 29, pàg. 115-117).

Grant, J. E.; Brewer, J. A.; Potenza, M. N. (2006). «The neurobiology of substance and behavioral addictions». *CNS Spectrums* (núm. 11, pàg. 924-930).

Janvin, C.; Aarsland, D.; Larsen, J. P.; Hugdahl, K. (2003). «Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (núm. 15, pàg. 126-131).

Kulisevsky, J.; Pagonabarraga, J.; Pascual-Sedano, B.; García-Sánchez, C.; Giromell, A. (2008). «Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 23, pàg. 1889-1896).

Lawrence, A. D.; Goerendt, I. K.; Brooks, D. J. (2011). «Apathy blunts neural response to money in Parkinson's disease». *Social Neuroscience* (núm. 6, pàg. 653-662).

Luo, C.; Chen, Q.; Song, W.; Chen, K.; Guo, X.; Yang, J. i altres (2014). «Resting-state fMRI study on drug-naïve patients with Parkinson's disease and with depression». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 85, pàg. 675-683).

Mak, E.; Su, L.; Williams, G. B.; Firbank, M. J.; Lawson, R. A.; Yarnall, A. J. i altres (2015). «Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 138, pàg. 2974-2986).

Martínez-Horta, S.; Pagonabarraga, J.; Fernández de Bobadilla, R.; García-Sánchez, C.; Kulisevsky, J. (2013). «Apathy in Parkinson's disease: more than just executive dysfunction». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* (núm. 19, pàg. 571-582).

Martínez-Horta, S. S. F.; Pagonabarraga, J.; Fernández-Bobadilla, R.; Marín-La-hoz, J.; Kulisevsky, J. (2015). «Neuroanatomical correlates of apathy in non-demented and non-depressed Parkinson's disease». *Movement Disorders*. En preparació.

Mayberg, H. S.; Solomon, D. H. (1995). «Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint». *Advances in Neurology* (núm. 65, pàg. 49-60).

Monchi, O.; Petrides, M.; Mejía-Constain, B.; Strafella, A. P. (2007). «Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 130, pàg. 233-244).

Muslimovic, D.; Post, B.; Speelman, J. D.; Schmand, B. (2005). «Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease». *Neurology* (núm. 65, pàg. 1239-1245).

Okada, K.; Suyama, N.; Oguro, H.; Yamaguchi, S.; Kobayashi, S. (1999). «Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease». *Journal of Neurology* (núm. 246, pàg. 365-368).

Pagonabarraga, J.; Soriano-Mas, C.; Llebaria, G.; López-Sola, M.; Pujol, J.; Kulisevsky, J. (2014). «Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease». *Parkinsonism & Related Disorders* (núm. 20, pàg. 290-296).

Politis, M.; Loane, C.; Wu, K.; O'Sullivan, S. S.; Woodhead, Z.; Kiferle, L. i altres (2013). «Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 136, pàg. 400-411).

Rao, H.; Mamikonyan, E.; Detre, J. A.; Siderowf, A. D.; Stern, M. B.; Potenza, M. N. i altres (2010). «Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 25, pàg. 1660-1669).

Reijnders, J. S.; Scholtissen, B.; Weber, W. E.; Aalten, P.; Verhey, F. R.; Leentjens, A. F. (2010). «Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 25, pàg. 2318-2325).

Remy, P.; Doder, M.; Lees, A.; Turjanski, N.; Brooks, D. (2005). «Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 128, pàg. 1314-1322).

Shimada, H.; Hirano, S.; Shinotoh, H.; Aotsuka, A.; Sato, K.; Tanaka, N. i altres (2009). «Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET». *Neurology* (núm. 73, pàg. 273-278).

Steeves, T. D.; Miyasaki, J.; Zurowski, M.; Lang, A. E.; Pellecchia, G.; Van Eime-ren, T. i altres (2009). «Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 132, pàg. 1376-1385).

Weintraub, D.; Dietz, N.; Duda, J. E.; Wolk, D. A.; Doshi, J.; Xie, S. X. i altres (2012). «Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 135, pàg. 170-180).

Weintraub, D.; Koester, J.; Potenza, M. N.; Siderowf, A. D.; Stacy, M.; Voon, V. i altres (2010). «Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients». *Archives of Neurology* (núm. 67, pàg. 589-595).

Wen, X.; Wu, X.; Liu, J.; Li, K.; Yao, L. (2013). «Abnormal baseline brain activity in non-depressed Parkinson's disease and depressed Parkinson's disease: a resting-state functional magnetic resonance imaging study». *PLoS One* (núm. 8).

Williams-Gray, C. H.; Evans, J. R.; Goris, A.; Foltynie, T.; Ban, M.; Robbins, T. W. i altres (2009). «The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 132, pàg. 2958-2969).

Yao, N.; Shek-Kwan Chang, R.; Cheung, C.; Pang, S.; Lau, K. K.; Suckling, J. i altres (2014). «The default mode network is disrupted in Parkinson's disease with visual hallucinations». *Human Brain Mapping* (núm. 35, pàg. 5658-5666).

Apartat 3. Genètica i cognició en la malaltia de Parkinson

Aarsland, D.; Andersen, K.; Larsen, J. P.; Lolk, A.; Nielsen, H.; Kragh-Sorensen, P. (2001). «Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study». *Neurology* (núm. 56, pàg. 730-736).

Aarsland, D.; Beyer, M. K.; Kurz, M. W. (2008). «Dementia in Parkinson's disease». *Current Opinion in Neurology* (núm. 21, pàg. 676-682).

Aarsland, D.; Bronnick, K.; Larsen, J. P.; Tysnes, O. B.; Alves, G. (2009). «Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study». *Neurology* (núm. 72, pàg. 1121-1126).

Aarsland, D.; Perry, R.; Brown, A.; Larsen, J. P.; Ballard, C. (2005). «Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study». *Annals of Neurology* (núm. 58, pàg. 773-776).

Alcalay, R. N.; Caccappolo, E.; Mejía-Santana, H.; Tang, M.; Rosado, L.; Orbe Reilly, M. i altres (2012). «Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study». *Neurology* (núm. 78, pàg. 1434-1440).

Ballard, C. G. (2002). «Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition». *European Neurology* (núm. 47, pàg. 64-70).

Barnett, J. H.; Jones, P. B.; Robbins, T. W.; Muller, U. (2007). «Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls». *Molecular Psychiatry* (núm. 12, pàg. 502-509).

Bartels, C. F.; Jensen, F. S.; Lockridge, O.; Van der Spek, A. F.; Rubinstein, H. M.; Lubrano, T. i altres (1992). «DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites». *American Journal of Human Genetics* (núm. 50, pàg. 1086-1103).

Blasi, G.; Mattay, V. S.; Bertolino, A.; Elvevag, B.; Callicott, J. H.; Das, S. i altres (2005). «Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control». *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* (núm. 25, pàg. 5038-5045).

Bohnen, N. I.; Kaufer, D. I.; Ivanco, L. S.; Lopresti, B.; Koeppe, R. A.; Davis, J. G. i altres (2003). «Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study». *Archives of Neurology* (núm. 60, pàg. 1745-1748).

Capablo, J. L.; Sáenz de Cabezón, A.; Fraile, J.; Alfonso, P.; Pocovi, M.; Giraldo, P. (2008). «Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 79, pàg. 219-222).

Colom-Cadena, M.; Gelpi, E.; Martí, M. J.; Charif, S.; Dols-Icardo, O.; Blesa, R. i altres (2013). «MPT H1 haplotype is associated with enhanced alpha-synuclein deposition in dementia with Lewy bodies». *Neurobiology of Aging* (núm. 34, pàg. 936-942).

Compta, Y.; Parkkinen, L.; O'Sullivan, S. S.; Vandrovcova, J.; Holton, J. L.; Collins, C. i altres (2011). «Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 134, pàg. 1493-1505).

Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E. i altres (2001). «Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (núm. 98, pàg. 6917-6922).

Emre, M.; Aarsland, D.; Albanese, A.; Byrne, E. J.; Deuschl, G.; De Deyn, P. P. i altres (2004). «Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease». *The New England Journal of Medicine* (núm. 351, pàg. 2509-2518).

Emre, M.; Aarsland, D.; Brown, R.; Burn, D. J.; Duyckaerts, C.; Mizuno, Y. i altres (2007). «Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 22, pàg. 1689-1707; quiz 837).

Farrer, L. A.; Cupples, L. A.; Haines, J. L.; Hyman, B.; Kukull, W. A.; Mayeux, R. i altres (1997). «Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium». *Jama* (núm. 278, pàg. 1349-1356).

Foltynie, T.; Brayne, C. E.; Robbins, T. W.; Barker, R. A. (2004). «The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study». (2004). «The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 127, pàg. 550-560).

Foltynie, T.; Goldberg, T. E.; Lewis, S. G.; Blackwell, A. D.; Kolachana, B. S.; Weinberger, D. R. i altres (2004). «Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 19, pàg. 885-891).

Gallardo, G.; Schluter, O. M.; Sudhof, T. C. (2008). «A molecular pathway of neurodegeneration linking alpha-synuclein to ApoE and Abeta peptides». *Nature Neuroscience* (núm. 11, pàg. 301-308).

Galpern, W. R.; Lang, A. E. (2006). «Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins». *Annals of Neurology* (núm. 59, pàg. 449-458).

Goker-Alpan, O.; Stubblefield, B. K.; Giasson, B. I.; Sidransky, E. (2010). «Glucocerebrosidase is present in alpha-synuclein inclusions in Lewy body disorders». *Acta Neuropathologica* (núm. 120, pàg. 641-649).

Goris, A.; Williams-Gray, C. H.; Clark, G. R.; Foltynie, T.; Lewis, S. J.; Brown, J. i altres (2007). «Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease». *Annals of Neurology* (núm. 62, pàg. 145-153).

Gotham, A. M.; Brown, R. G.; Marsden, C. D. (1986). «Levodopa treatment may benefit or impair "frontal" function in Parkinson's disease». *Lancet* (núm. 2, pàg. 970-971).

Gotham, A. M.; Brown, R. G.; Marsden, C. D. (1988). «"Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 111, pt. 2, pàg. 299-321).

Hely, M. A.; Reid, W. G.; Adena, M. A.; Halliday, G. M.; Morris, J. G. (2008). «The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 23, pàg. 837-844).

Holmes, C.; Ballard, C.; Lehmann, D.; Smith, A. D.; Beaumont, H.; Day, I. N. i altres (2005). «Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 76, pàg. 640-643).

Morley, J. F.; Xie, S. X.; Hurtig, H. I.; Stern, M. B.; Colcher, A.; Horn, S. i altres (2012). «Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 27, pàg. 512-518).

Nalls, M. A.; Plagnol, V.; Hernández, D. G.; Sharma, M.; Sheerin, U. M.; Saad, M. i altres (2011). «Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies». *Lancet* (núm. 377, pàg. 641-649).

Owen, A. M. (2004). «Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry». *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* (núm. 10, pàg. 525-537).

Perry, E.; McKeith, I.; Ballard, C. (2003). «Butyrylcholinesterase and progression of cognitive deficits in dementia with Lewy bodies». *Neurology* (núm. 60, pàg. 1852-1853).

Perry, E. K.; Perry, R. H.; Blessed, G.; Tomlinson, B. E. (1978). «Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type». *Neuropathology and Applied Neurobiology* (núm. 4, pàg. 273-277).

Pinsonneault, J. K.; Papp, A. C.; Sadee, W. (2006). Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors». *Human Molecular Genetics* (núm. 15, pàg. 2636-2649).

Seto-Salvia, N.; Pagonabarraga, J.; Houlden, H.; Pascual-Sedano, B.; Dols-Icardo, O.; Tucci, A. i altres (2012). «Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (núm. 27, pàg. 393-399).

Tobin, J. E.; Latourelle, J. C.; Lew, M. F.; Klein, C.; Suchowersky, O.; Shill, H. A. i altres (2008). «Haplotypes and gene expression implicate the MAPT region for Parkinson disease: the GenePD Study». *Neurology* (núm. 71, pàg. 28-34).

Velayati, A.; Yu, W. H.; Sidransky, E. (2010). «The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders». *Current Neurology and Neuroscience Reports* (núm. 10, pàg. 190-198).

Westbroek, W.; Gustafson, A. M.; Sidransky, E. (2011). «Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism». *Trends in Molecular Medicine* (núm. 17, pàg. 485-493).

Williams-Gray, C. H.; Evans, J. R.; Goris, A.; Foltynie, T.; Ban, M.; Robbins, T. W. i altres (2009). «The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 132, pàg. 2958-2969).

Williams-Gray, C. H.; Goris, A.; Saiki, M.; Foltynie, T.; Compston, D. A.; Sawcer, S. J. i altres (2009). «Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease». *Journal of Neurology* (núm. 256, pàg. 493-498).

Williams-Gray, C. H.; Hampshire, A.; Barker, R. A.; Owen, A. M. (2008). «Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype». *Brain: a Journal of Neurology* (núm. 131, pàg. 397-408).

Williams-Gray, C. H.; Hampshire, A.; Robbins, T. W.; Owen, A. M.; Barker, R. A. (2007). «Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease». *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* (núm. 27, pàg. 4832-4838).

Williams-Gray, C. H.; Mason, S. L.; Evans, J. R.; Foltynie, T.; Brayne, C.; Robbins, T. W. i altres (2013). «The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (núm. 84, pàg. 1258-1264).

Apartat 4. Deterioració cognitiva lleu associada a la malaltia de Parkinson

Aarsland, D. i altres (2010). «Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis». *Neurology* (núm. 75, pàg. 1062-1069).

Aarsland, D.; Zaccai, J.; Brayne, C. (2005). «A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease». *Mov. Disord.* (núm. 20, pàg. 1255-1263).

Alves, G.; Muller, B.; Herlofson, K.; HogenEsch, I.; Telstad, W.; Aarsland, D.; Norwegian ParkWest Study Group (2009). «Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (vol. 8, núm. 80, pàg. 851-857).

Bastiaanse, R.; Leenders, K. L. (2009). «Language and Parkinson's disease». *Cortex* (núm. 45, pàg. 912-914).

Benito-León, J.; Louis, E. D.; Posada, I. J.; Sánchez-Ferro, A.; Trincado, R.; Villarejo, A.; Bermejo-Pareja, F. (2011). «Population-based case-control study of cognitive function in early Parkinson's disease (NEDICES)». *Journal of the Neurological Sciences* (vol. 1-2, núm. 310, pàg. 176-182).

Bronnick, K.; Alves, G.; Aarsland, D.; Tysnes, O. B.; Larsen, J. P. (2011). «Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited». *Neuropsychology* (núm. 25, pàg. 114-124).

Dujardin, K.; Sockeel, P.; Delliaux, M.; Destee, A.; Defebvre, L. (2009). «Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 16, núm. 24, pàg. 2391-2397).

Elgh, E.; Domellof, M.; Linder, J.; Edstrom, M.; Stenlund, H.; Forsgren, L. (2009). «Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study». *European Journal of Neurology* (vol. 12, núm. 16, pàg. 1278-1284).

Fenelon, G.; Mahieux, F.; Huon, R.; Ziegler, M. (2000). «Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors». *Brain* (núm. 123, pt. 4, pàg. 733-745).

Foltynie, T.; Brayne, C. E.; Robbins, T. W.; Barker, R. A. (2004). «The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study». *Brain* (núm. 127, pt. 3, pàg. 550-560).

Gotham, A. M.; Brown, R. G.; Marsden, C. D. (1998). «"Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa». *Brain* (núm. 111, pt. 2, pàg. 299-321).

Hely, M. A.; Reid, W. G.; Adena, M. A.; Halliday, G. M.; Morris, J. G. (2008). «The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years». *Mov. Disord.* (núm. 23, pàg. 837-844).

Hughes, T. A. i altres (2000). «A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease». *Neurology* (núm. 54, pàg. 1596-1602).

Janvin, C. C.; Larsen, J. P.; Aarsland, D.; Hugdahl, K. (2006). «Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia». *Mov. Disord.* (núm. 21, pàg. 1343-1349).

Kulisevsky, J. i altres (1996). «Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels». *Brain* (núm. 119, pt. 6, pàg. 2121-2132).

Litvan, I.; Goldman, J. G.; Troster, A. I.; Schmand, B. A.; Weintraub, D.; Petersen, R. C. i altres (2012). «Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines». *Mov. Disord.* (vol. 3, núm. 27, pàg. 349-356).

Llebaria, G. i altres (2010). «Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease». *Mov. Disord.* (núm. 25, pàg. 2785-2791).

Matison, R.; Mayeux, R.; Rosen, J.; Fahn, S. (1982). «"Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease». *Neurology* (núm. 32, pàg. 567-570).

McKinlay, A.; Grace, R. C.; Dalrymple-Alford, J. C.; Roger, D. (2010). «Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia». *J. Int. Neuropsychol. Soc.* (núm. 16, pàg. 268-277).

Monchi, O.; Petrides, M.; Mejía-Constain, B.; Strafella, A. P. (2007). «Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement». *Brain* (núm. 130, pt. 1, pàg. 233-244).

Muslimovic, D.; Post, B.; Speelman, J. D.; Schmand, B. (2005). «Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease». *Neurology* (vol. 8, núm. 65, pàg. 1239-1245).

Nandhagopal, R.; Kuramoto, L.; Schulzer, M.; Mak, E.; Cragg, J.; McKenzie, J. i altres (2011). «Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease». *Brain* (núm. 134, pt. 11, pàg. 3290-3298).

Petersen, R. C.; Smith, G. E.; Waring, S. C.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Kokmen, E. (1999). «Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome». *Arch Neurol.* (vol. 3, núm. 56, pàg. 303-308).

Pillon, B.; Dubois, B.; Cusimano, G.; Bonnet, A. M.; Lhermitte, F.; Agid, Y. (1989). «Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions?». (1989). «Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions?». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (vol. 2, núm. 52, pàg. 201-206).

Varanese, S.; Perfetti, B.; Ghilardi, M. F.; Di Rocco, A. (2011). «Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease». (2011). «Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease». *PLoS One* (núm. 6, e17846).

Williams-Gray, C. H. i altres (2009). «The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort». (2009). «The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort». *Brain* (núm. 132, pàg. 2958-2969).

Yeterian, E. H.; Pandya, D. N. (1991). «Corticothalamic connections of the superior temporal sulcus in rhesus monkeys». (1991). «Corticothalamic connections of the superior temporal sulcus in rhesus monkeys». *Exp Brain Res.* (vol. 2, núm. 83, pàg. 268-284).

Apartat 5. Demència associada a malaltia de Parkinson i demència per cossos de Lewy

Aarsland, D.; Andersen, K.; Larsen, J. P. i altres (2004). «The rate of cognitive decline in Parkinson disease». *Arch. Neurol.* (núm. 61, pàg. 1906-1911).

Aarsland, D.; Zaccai, J.; Brayne, C. (2005). «A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 10, núm. 20, pàg. 1255-1263).

Dubois, B.; Burn, D.; Goetz, C.; Aarsland, D.; Brown, R. G.; Broe, G. A.; Emre, M. (2007). «Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force». *Movement Disorders* (vol. 16, núm. 22, pàg. 2314-2324).

Dujardin, K.; Sockeel, P.; Delliaux, M.; Destee, A.; Defebvre, L. (2009). «Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 16, núm. 24, pàg. 2391-2397).

Emre, M.; Aarsland, D.; Albanese, A.; Byrne, E. J.; Deuschl, G.; De Deyn, P. P.; Lane, R. (2004). «Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease». *New England Journal of Medicine* (vol. 24, núm. 351, pàg. 2509-2518).

Emre, M.; Aarsland, D.; Brown, R.; Burn, D. J.; Duyckaerts, C.; Mizuno, Y.; Dubois, B. (2007a). «Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 12, núm. 22, pàg. 1689-1707; quiz 1837).

Evans, J. R.; Mason, S. L.; Williams-Gray, C. H.; Foltynie, T.; Brayne, C.; Robbins, T. W.; Barker, R. A. (2011). «The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 10, núm. 82, pàg. 1112-1118).

Halliday, G.; Hely, M.; Reid, W.; Morris, J. (2008). «The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease». *Acta Neuropathol* (núm. 115, pàg. 409-415).

Hely, M. A.; Reid, W. G.; Adena, M. A.; Halliday, G. M.; Morris, J. G. (2008). «The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years». *Mov. Disord.* (núm. 23, pàg. 837-844).

Hobson, P.; Meara, J. (2004). «Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom». *Mov. Disord.* (núm. 19, pàg. 1043-1049).

Ikedo, M.; Mori, E.; Matsuo, K.; Nakagawa, M.; Kosaka, K. (2015). «Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial». *Alzheimers Res. Ther.* (núm. 7, pàg. 4).

Johnson, D. K.; Galvin, J. E. (2011). «Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia». *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* (vol. 2, núm. 31, pàg. 98108).

Kempster, P. A.; O'Sullivan, S. S.; Holton, J. L.; Revesz, T.; Lees, A. J. (2010). «Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study». *Brain* (núm. 133, pt. 6, pàg. 1755-1762).

Kulisevsky, J.; Pagonabarraga, J. (2009). «Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment». *Movement Disorders* (vol. 8, núm. 24, pàg. 1103-1110).

Llebaria, G.; Pagonabarraga, J.; Martínez-Corral, M. i altres (2010). «Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease». *Mov. Disord.* (núm. 25, pàg. 2785-2791).

McKeith, I. G.; Dickson, D. W.; Lowe, J.; The Consortium on DLB (2005). «Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium». *Neurology* (núm. 65, pàg. 1863-1872).

Nomura, T.; Inoue, Y.; Kagimura, T.; Nakashima, K. (2013). «Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease». *Sleep Medicine* (núm. 14, pàg. 131-135).

Pagonabarraga, J.; Martínez-Horta, S.; Fernández de Bobadilla, R.; Pérez, J.; Ribosa-Nogué, R.; Marín, J.; Pascual-Sedano, B.; García, C.; Gironell, A.; Kulisevsky, J. (2015, 26 de setembre). «Minor Hallucinations Occur in Drug-Naive Parkinson's Disease Patients, Even From the Premotor Phase». *Mov Disord.*

Paris, A. P.; Saleta, H. G.; De la Cruz Crespo Maraver, M.; Silvestre, E.; Freixa, M. G.; Torrellas, C. P.; Bayes, A. R. (2011). «Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 7, núm. 26, pàg. 1251-1258).

Pedersen, K. F.; Larsen, J. P.; Tysnes, O. B.; Alves, G. (2013). «Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study». *JAMA Neurology* (vol. 5, núm. 70, pàg. 580-586).

Rolinski, M.; Fox, C.; Maidment, I.; McShane, R. (2012). «Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease». *Cochrane Database Systematic Review* (núm. 3, CD006504).

Tiraboschi, P.; Salmon, D. P.; Hansen, L. A.; Hofstetter, R. C.; Thal, L. J.; Corey-Bloom, J. (2006). «What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?». *Brain* (núm. 129, pàg. 729-735).

Tola-Arribas, M. A.; Yugueros, M. I.; Garea, M. J. i altres (2013). «Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study». *PLoS One* (núm. 8, e77688).

Walker, Z.; Possin, K. L.; Boeve, B. F.; Aarsland, D. (2015). «Lewy body dementias». (2015). «Lewy body dementias». *Lancet* (núm. 386, pàg. 1683-1697).

Apartat 6. Ansietat a la malaltia de Parkinson

Becker, C.; Brobert, G. P.; Johansson, S.; Jick, S. S.; Meier, C. R. (2011). «Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK». *Eur J Neurol.* (núm. 18, pàg. 448-453).

Boggio, P. S.; Fregni, F.; Berman, F.; Mansur, C. G.; Rosa, M.; Rumi, D. O.; Araujo Silva, M. T. (2005). «Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression». *Movement Disorders* (vol. 9, núm. 20, pàg. 1178-1184).

Braak, H.; Del Tredici, K.; Rub, U.; De Vos, R. A.; Jansen Steur, E. N.; Braak, E. (2003). «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease». *Neurobiology of Aging* (núm. 24, pàg. 197-211).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association.

Dissanayaka, N. N.; Sellbach, A.; Matheson, S.; O'Sullivan, J. D.; Silburn, P. A.; Byrne, G. J.; Mellick, G. D. (2010). «Anxiety disorders in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors». *Movement Disorders* (vol. 7, núm. 25, pàg. 838-845).

Dobkin, R. D.; Menza, M.; Allen, L. A.; Gara, M. A.; Mark, M. H.; Tiu, J.; Friedman, J. (2011). «Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial». *American Journal of Psychiatry* (vol. 10, núm. 168, pàg. 1066-1074).

Dobkin, R. D.; Menza, M.; Bienfait, K. L.; Gara, M.; Marín, H.; Mark, M. H.; Tröster, A. (2010). «The impact of antidepressant treatment on cognitive functioning in depressed patients with Parkinson's disease». *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience* (vol. 2, núm. 22, pàg. 188-195).

Ehmann, T. S.; Beninger, R. J.; Gawel, M. J.; Riopelle, R. J. (1990). «Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects». *J Geriatr Psychiatry Neurol.* (núm. 3, pàg. 3-9).

Ehrt, U.; Brønneck, K.; Leentjens, A. F.; Larsen, J. P.; Aarsland, D. (2006). «Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease». *Int J Geriatr Psychiatry* (núm. 21, pàg. 252-258).

Felicio, A. C.; Moriyama, T. S.; Godeiro-Junior, C.; Shih, M. C.; Hoexter, M. Q.; Borges, V. i altres (2010). «Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression». *Psychopharmacology (Berl)* (núm. 211, pàg. 27-31).

Fernández, H. H.; See, R. H.; Gary, M. F.; Bowers, D.; Rodríguez, R. L.; Jacobson, C. T.; Okun, M. S. (2009). «Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance». *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (vol. 4, núm. 22, pàg. 223-227).

Forsaa, E. B.; Larsen, J. P.; Wentzel-Larsen, T.; Herlofson, K.; Alves, G. (2008). «Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 10, núm. 23, pàg. 1420-1427).

Hesse, S.; Meyer, P. M.; Strecker, K.; Barthel, H.; Wegner, F.; Oehlwein, C. i altres (2009). «Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (núm. 36, pàg. 428-435).

Ishihara, L.; Brayne, C. (2006). «A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease». *Acta Neurol Scand.* (núm. 113, pàg. 211-220).

Klepac, N.; Hajsek, S.; Trkulja, V. (2010). «Cognitive performance in nondemented nonpsychotic Parkinson disease patients with or without a history of depression prior to the onset of motor symptoms». *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (vol. 1, núm. 23, pàg. 15-26).

Kostic, V. S.; Agosta, F.; Petrovic, I. i altres (2010). «Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease». *Neurology* (núm. 75, pàg. 857-863).

Kummer, A.; Cardoso, F.; Teixeira, A. L. (2009). «Suicidal ideation in Parkinson's disease». *CNS Spectr.* (núm. 14, pàg. 431-436).

Leentjens, A. F.; Moonen, A. J.; Dujardin, K.; Marsh, L.; Martínez-Martín, P.; Richard, I. H.; Starkstein, S. E.; Köhler, S. (2013). «Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and non-specific risk factors». *Neurology* (núm. 81, pàg. 1036-1043).

Marinus, J.; Leentjens, A. E.; Visser, M.; Stiggelbout, A. M.; Van Hilten, J. J. (2002). «Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease». *Clinical Neuropharmacology* (vol. 6, núm. 25, pàg. 318-324).

Marsh, L.; McDonald, W. M.; Cummings, J. i altres (2006). «Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group». *Mov.Disord.* (núm. 21, pàg. 148-158).

Mayberg, H. S.; Solomon, D. H. (1995). «Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint». *Adv. Neurol.* (núm. 65, pàg. 49-60).

Mayberg, H. S.; Starkstein, S. E.; Sadzot, B. i altres (1990). «Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease». *Ann. Neurol.* (núm. 28, pàg. 57-64).

Menza, M.; Dobkin, R. D.; Marín, H.; Mark, M. H.; Gara, M.; Buyske, S.; Dicke, A. (2009a). «A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression». *Neurology* (vol. 10, núm. 72, pàg. 886-892).

Menza, M.; Robertson-Hoffman, D. E.; Bonapace, A. S. (1993). «Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression». *Biological Psychiatry* (vol. 7, núm. 34, pàg. 465-470).

Mohlman, J.; Reel, D. H.; Chazin, D.; Ong, D.; Georgescu, B.; Tiu, J.; Dobkin, R. D. (2010). «A novel approach to treating anxiety and enhancing executive skills in an older adult with Parkinson's disease». *Clinical Case Studies* (vol. 1, núm. 9, pàg. 74-90).

Politis, M.; Wu, K.; Loane, C.; Turkheimer, F. E.; Molloy, S.; Brooks, D. J. i altres (2010). «Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures». *Neurology* (núm. 75, pàg. 1920-1927).

Pontone, G. M.; Williams, J. R.; Anderson, K. E. i altres (2011). «Anxiety and self-perceived Elath status in Parkinson's disease». *Parkinsonism Relat. Disord.* (núm. 17, pàg. 249-254).

Reijnders, J. S.; Ehrt, U.; Weber, W. E. i altres (2008). «A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease». *Mov. Disord.* (núm. 23, pàg. 183-189).

Remy, P.; Doder, M.; Lees, A.; Turjanski, N.; Brooks, D. (2005). «Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system». *Brain* (núm. 128, pàg. 1314-1322).

Remy, P.; Doder, M.; Lees, A.; Turjanski, N.; Brooks, D. (2005). «Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system». *Brain* (núm. 128, pt. 6, pàg. 1314-1322).

Solla, P.; Fasano, A.; Cannas, A.; Mulas, C. S.; Marrosu, M. G.; Lang, A. E.; Marrosu, F. (2015, 10 de junio). «Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) symptoms in Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion». *Parkinsonism Relat. Disord.* (pii: S1353-8020(15)00236-9).

Starkstein, S. E.; Bolduc, P. L.; Mayberg, H. S.; Preziosi, T. J.; Robinson, R. G. (1990). «Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 7, núm. 53, pàg. 597-602).

Starkstein, S. E.; Mayberg, H. S.; Leiguarda, R.; Preziosi, T. J.; Robinson, R. G. (1992). «A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 5, núm. 55, pàg. 377-382).

Williams, J. R.; Hirsch, E. S.; Anderson, K.; Bush, A. L.; Goldstein, S. R.; Grill, S.; Lehmann, S.; Little, J. T.; Margolis, R. L.; Palanci, J.; Pontone, G.; Weiss, H.; Rabins, P.; Marsh, L. (2012). «A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use?». *Neurology* (núm. 78, pàg. 998-1006).

Apartat 7. Estimulació cerebral profunda. Ús en trastorns del moviment i efectes en la cognició i la conducta

Ackermans, L.; Duits, A.; Van der Linden, C.; Tijssen, M.; Schruers, K.; Temel, Y.; Visser-Vandewalle, V. (2011). «Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome». *Brain* (núm. 134, pt. 3, pàg. 832-844).

Alegret, M.; Junque, C.; Valldeoriola, F.; Vendrell, P.; Pilleri, M.; Rumia, J.; Tolosa, E. (2001). «Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease». *Archives of Neurology* (vol. 8, núm. 58, pàg. 1223-1227).

Ardouin, C.; Pillon, B.; Peiffer, E.; Bejjani, P.; Limousin, P.; Damier, P.; Pollak, P. (1999). «Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients». *Annals of Neurology* (vol. 2, núm. 46, pàg. 217-223).

Ardouin, C.; Voon, V.; Worbe, Y.; Abouazar, N.; Czernecki, V.; Hosseini, H.; Krack, P. (2006). «Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation». *Movement Disorders* (vol. 11, núm. 21, pàg. 1941-1946).

Cilia, R.; Siri, C.; Marotta, G.; De Gaspari, D.; Antonini, A. (2007). «Brain Networks underlining verbal fluency decline Turing STN-DBS in Parkinson's disease: An ECD-SPECT study». *Parkinsonism and Related Disorders* (núm. 13, pàg. 290-294).

Crosson, B. (1999). «Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy». *Cereb. Cortex* (núm. 9, pàg. 307-316).

Derost, P. P.; Ouchchane, L.; Morand, D.; Ulla, M.; Llorca, P. M.; Barget, M.; Durif, F. (2007). «Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population?». *Neurology* (vol. 17, núm. 68, pàg. 1345-1355).

Fasano, A.; Romito, L. M.; Daniele, A.; Piano, C.; Zinno, M.; Bentivoglio, A. R.; Albanese, A. (2010). «Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants». *Brain* (vol. 9, núm. 133, pàg. 2664-2676).

Fields, J. A.; Tröster, A. I.; Wilkinson, S. B.; Pahwa, R.; Koller, W. C. (1999). «Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease». *Clinical Neurology and Neurosurgery* (vol. 3, núm. 101, pàg. 182-188).

Follett, K. A.; Weaver, F. M.; Stern, M.; Hur, K.; Harris, C. L.; Luo, P.; Reda, D. J. (2010). «Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease». *New England Journal of Medicine* (vol. 22, núm. 362, pàg. 2077-2091).

Hariz, G. M.; Lindberg, M.; Bergenheim, A. T. (2002). «Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with Essential tremor». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 1, núm. 72, pàg. 47-52).

Hugdahl, K.; Wester, K. (2000). «Neurocognitive correlates of stereotactic thalamotomy and thalamic stimulation in Parkinsonian patients». *Brain and Cognition* (vol. 2, núm. 42, pàg. 231-252).

Kim, Y. E.; Kim, H. J.; Lee, J. Y.; Yun, J. Y.; Kim, J. Y.; Paek, S. H.; Jeon, B. S. (2013). «Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease». *Journal of Clinical Neuroscience* (vol. 7, núm. 20, pàg. 964-969).

Krack, P.; Batir, A.; Van Blercom, N.; Chabardes, S.; Fraix, V.; Ardouin, C.; Pollak, P. (2003). «Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease». *New England Journal of Medicine* (vol. 20, núm. 349, pàg. 1925-1934).

Kupsch, A.; Benecke, R.; Müller, J.; Trottenberg, T.; Schneider, G. H.; Poewe, W.; Volkmann, J. (2006). «Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia». *New England Journal of Medicine* (vol. 19, núm. 355, pàg. 1978-1990).

Lucas, J. A.; Rippeth, J. D.; Uitti, R. J.; Shuster, E. A.; Wharen, R. E. (2000). «Neuropsychological functioning in a patient with essential tremor with and without bilateral VIM stimulation». *Brain and Cognition* (vol. 2, núm. 42, pàg. 253-267).

Merola, A.; Rizzi, L.; Zibetti, M.; Artusi, C. A.; Montanaro, E.; Angrisano, S.; Lopiano, L. (2013). «Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome?». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.

Pagonabarraga J.; Kulisevsky J.; Strafella A.; Krack P. (2015). «Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment». *Lancet Neurol.* (núm. 14, pàg. 518-531).

Porta, M.; Brambilla, A.; Cavanna, A. E.; Servello, D.; Sassi, M.; Rickards, H.; Robertson, M. M. (2009). «Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: Two-year outcome». *Neurology* (vol. 17, núm. 73, pàg. 1375-1380).

Rodrigues, J. P.; Walters, S. E.; Watson, P.; Stell, R.; Mastaglia, F. L. (2007). «Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 13, núm. 22, pàg. 1866-1867).

Rothlind, J. C.; Cockshott, R. W.; Starr, P. A.; Marks Jr, W. J. (2007). «Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease». *Journal of the International Neuropsychological Society* (vol. 1, núm. 13, pàg. 68-79).

Saint Cyr, J. A.; Trepanier, L. L.; Kumar, R.; Lozano, A. M.; Lang, A. E. (2000). «Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease». *Brain* (núm. 123, pàg. 2091-2108).

Schü#pbach, W. M. M.; Chastan, N.; Welter, M. L.; Houeto, J. L.; Mesnage, V.; Bonnet, A. M.; Agid, Y. (2005). «Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 12, núm. 76, pàg. 1640-1644).

Schuurman, P. R.; Bruins, J.; Merkus, M. P.; Bosch, D. A.; Speelman, J. D. (2002). «A comparison of neuropsychological effects of thalamotomy and thalamic stimulation». *Neurology* (vol. 8, núm. 59, pàg. 1232-1239).

Soulas, T.; Gurruchaga, J. M.; Palfi, S.; Cesaro, P.; Nguyen, J. P.; Fenelon, G. (2008). «Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 8, núm. 79, pàg. 952-954).

Straits-Tröster, K.; Fields, J. A.; Wilkinson, S. B.; Pahwa, R.; Lyons, K. E.; Koller, W. C.; Tröster, A. I. (2000). «Health-related quality of life in Parkinson's disease after pallidotomy and deep brain stimulation». *Brain Cognition* (vol. 3, núm. 42, pàg. 399-416).

Temel, Y.; Blokland, A.; Ackermans, L.; Boon, P.; Van Kranen-Mastenbroek, V. H. J. M.; Beuls, E. A. M.; Visser-Vandewalle, V. (2006). «Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance». *Experimental Brain Research* (vol. 3, núm. 169, pàg. 389-399).

Tir, M.; Devos, D.; Blond, S.; Touzet, G.; Reyns, N.; Duhamel, A.; Krystkowiak, P. (2007). «Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients». *Neurosurgery* (vol. 2, núm. 61, pàg. 297-304; discussion 304-295).

Tröster, A. I.; Fields, J. A.; Pahwa, R.; Wilkinson, S. B.; Strait-Tröster, K. A.; Lyons, K.; Koller, W. C. (1999). «Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor». *Neurology* (vol. 8, núm. 53, pàg. 1774-1780).

Tröster, A. I.; Fields, J. A.; Wilkinson, S. B.; Busenbark, K.; Miyawaki, E.; Overman, J.; Koller, W. C. (1997). «Neuropsychological functioning before and after unilateral thalamic stimulating electrode implantation in Parkinson's disease». *Neurosurgical Focus* (vol. 3, núm. 2, pàg. 1-6).

Tyckocki, T.; Szalecki, K.; Koziara, H.; Nauman, P.; Mandat, T. (2013). «Quality of life and depression symptoms in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: A 2-year follow-up study». *Turkish Neurosurgery* (vol. 3, núm. 23, pàg. 379-384).

Valdeoriola, F.; Regidor, I.; Mínguez-Castellanos, A.; Lezcano, E.; García-Ruiz, P.; Rojo, A.; Tolosa, E. (2010). «Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (vol. 1, núm. 81, pàg. 65-69).

Weaver, F. M.; Follett, K. A.; Stern, M.; Luo, P.; Harris, C. L.; Hur, K.; Reda, D. J. (2012). «Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes». *Neurology* (vol. 1, núm. 79, pàg. 55-65).

Welter, M. L.; Mallet, L.; Houeto, J. L.; Karachi, C.; Czernecki, V.; Cornu, P.; Agid, Y. (2008). «Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome». *Archives of Neurology* (vol. 7, núm. 65, pàg. 952-957).

Witt, K.; Pulkowski, U.; Herzog, J.; Lorenz, D.; Hamel, W.; Deuschl, G.; Krack, P. (2004). «Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson Disease». *Arch. Neurol.* (núm. 61, pàg. 697-700).

Witt, K.; Daniels, C.; Krack, P.; Volkmann, J.; Pinski, M. O.; Kloss, M.; Deuschl, G. (2011). «Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease». *Journal of Neurological Sciences* (vol. 1-2, núm. 310, pàg. 261-266).

Witt, K.; Daniels, C.; Reiff, J.; Krack, P.; Volkmann, J.; Pinski, M. O.; Deuschl, G. (2008). «Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study». *Lancet Neurology* (vol. 7, núm. 7, pàg. 605-614).

Woods, S. P.; Fields, J. A.; Lyons, K. E.; Koller, W. C.; Wilkinson, S. B.; Pahwa, R.; Tröster, A. I. (2001). «Neuropsychological and quality of life changes following unilateral thalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: a one-year follow-up». *Acta Neurochirurgica (Wien)* (vol. 12, núm. 143, pàg. 1273-1277; discussion 1278).

Woods, S. P.; Scott, J. C.; Fields, J. A.; Poquette, A.; Tröster, A. I. (2008). «Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in Essentials tremor». *Cognitive and Behavioral Neurology* (vol. 1, núm. 21, pàg. 28-33).

Zibetti, M.; Merola, A.; Rizzi, L.; Ricchi, V.; Angrisano, S.; Azzaro, C.; Lopiano, L. (2011). «Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease». *Movement Disorders* (vol. 13, núm. 26, pàg. 2327-2334).

