

Kognitivni upad in demenca pri Parkinsonovi bolezni

Cognitive impairment and Parkinson's disease dementia

Nina Žakelj, Marija Menih, Martin Rakuša

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Martin Rakuša, e: ris101@gmail.com

Ključne besede:

Parkinsonova bolezen; kognitivni upad; nevrodegenerativne bolezni; spoznavne sposobnosti

Key words:

Parkinson's disease; cognitive decline; neurodegenerative diseases; cognitive abilities

Prispelo: 29. 10. 2019

Sprejeto: 30. 8. 2020



Izvleček

Parkinsonova bolezen (PB) je nevrodegenerativna bolezen možganov, ki se kaže z motoričnimi in nemotoričnimi znaki. Med motorične znake prištevamo tremor, rigidnost in bradikinezijo, med nemotoričnimi pa je najpogostejši kognitivni upad.

Rezultati longitudinalnih raziskav kažejo, da pri 80 % bolnikov kognitivni upad napreduje do demence (PBD). Vpliv PBD na življenje je velik. Če kognitivni upad prepoznamo dovolj zgodaj, lahko simptome PBD olajšamo in s tem izboljšamo kakovost posameznikovega življenja.

V preglednem članku se bomo dotaknili najpogostejših vzrokov za nastanek kognitivnega upada, vpliva dednosti in prikazali značilno klinično sliko. Za prepoznavo kognitivnega upada uporabljamo kognitivne teste, npr. Montrealsko lestvico ocenjevanja spoznavnih sposobnosti (MoCA), Baterijo testov frontalnih funkcij (FAB), Kratek poskus spoznavnih sposobnosti (KPSS) in test Testiraj svoj spomin (TSS). Na koncu članka bomo prikazali možnosti simptomatskega zdravljenja z zdravili, ki jih imamo na voljo, ter z zdravili in postopki, ki so še v fazi razvoja.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system which presents itself with motor and non-motor signs. Motor signs include tremor, rigidity and bradykinesia, while the most common non-motor sign is cognitive decline.

The results of longitudinal studies show that 80% of patients exhibiting cognitive decline progress to dementia (PDD). The impact of PDD on life is severe. If we recognise cognitive decline early enough, PDD can be slowed down, thereby improving the quality of life.

The review article summarises the most common causes of cognitive decline, describes the impact of heredity and presents a typical clinical picture. Several cognitive tests may be used to detect cognitive impairment, e.g. Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Test Your Memory (TYM). The article concludes with an outline of possible symptomatic treatments using available drugs as well as prospective approaches which are still in clinical trials.

Citirajte kot/Cite as: Žakelj N, Menih M, Rakuša M. Kognitivni upad in demenca pri Parkinsonovi bolezni. Zdrav Vestn. 2020;89(9–10):539–51.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3003>



Avtorske pravice (c) 2020 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je bolezen motoričnega sistema, za katero so značilni bradikinezija, rigidnost, tremor v mirovanju in posturalna nestabilnost. Obravnavamo jo kot heterogeni nevrodegenerativni sindrom, saj se poleg motoričnih pojavljajo tudi številni nemotorični simptomi (1,2). Med slednje uvrščamo avtonomne, psihiatrične ter psihosocialne motnje. Najpogostejša nemotorična značilnost PB je kognitivna disfunkcija. Med avtonomne motnje prištevamo ortostazo, upočasnjeno peristaltiko ter urinsko frekvenco ali inkontinenco. Psihiatrične motnje se pri bolnikih s PB kažejo v obliki depresije, anksioznosti, psihoze ter motenj kontrole impulzov. S psihosocialnimi motnjami opisujemo bolnikovo neprilagojenost na vsakdanje življenje, naloge in interakcije. Pri bolnikih s PB je psihosocialno delovanje slabše zlasti zaradi stereotipnega obnašanja in apatije (2).

Obseg kognitivne disfunkcije pri PB je različen. Pri bolnikih se lahko srečujemo s PB z ohranjeno kognicijo, PB z blagim kognitivnim upadom (PB-BKM) ter skrajnim kliničnim izrazom v obliki demence pri PB (PBD), ki jo med napredovanjem bolezni razvije 80 % bolnikov s PB (3,4).

PBD skupaj z demenco z Lewyjevim telesci (DLB) uvrščamo v heterogeno skupino demenc, pri katerih se nalaga alfa-sinuklein in se tvorijo Lewyjeva telesa (5). Tako PBD kot DLB sta napredujoči nevrodegenerativni bolezni, ki sta verjetno dva konca istega bolezenskega spektra. Za obe so značilna razsejana kortikalna Lewyjeva telesa (6). Tudi klinične značilnosti PBD in DLB so podobne in vključujejo halucinacije, nihanje zavesti ter demenco v sklopu ekstrapiramidne prizadetosti. V klinični

praksi ju razlikujemo predvsem z arbitrarno določenim časovnim okvirjem. V kliniki in raziskovanju velja »pravilo enega leta« (7). Pri DLB se demenca pojavi pred parkinsonizmom ali eno leto po pojavu znakov parkinsonizma. Ravno nasprotno o PBD govorimo, kadar se kognitivne motnje pojavijo po enem letu že vzpostavljenih motoričnih znakov PB (8,9).

Lewyjeva telesa je v povezavi s PB leta 1912 prvič opisal Frederick Lewy, v povezavi z demenco pa so jih opredelili šele leta 1961 (10). Do 80. let prejšnjega stoletja so bila redka najdba, nato se je z možnostjo imunološkega barvanja z označevanjem ubikvitina in α -sinukleina pričela odkrivati povezava med kortikalnimi Lewyjevi telesci in DLB ter PBD (11). Klinične, nevropsihološke in nevropatološke podobnosti med DLB in PBD so vodile v oblikovanje hipoteze, da gre za različna fenotipska izraza sicer enakega patološkega procesa, kar ostaja v veljavi tudi danes (7,12).

Čeprav PBD predstavlja manjši delež vseh demenc, lahko zaradi staranja prebivalstva in uspešnega zdravljenja PB pričakujemo porast njene prevalence (2,13). Pomembno se je zavedati tudi njenega vpliva na kakovost bolnikovega življenja, saj je povezana z večjim tveganjem za padce, večjo obremenitvijo skrbnikov, zgodnjim vstopom v domove z ustrezno oskrbo ter v povprečju za 4 leta skrajšanim življenjem (14,15).

Namen tega preglednega članka je predstaviti trenutne koncepte na področju PBD s poudarkom na razumevanju patofizioloških procesov in genetskega ozadja nastanka bolezni, opozoriti na prepoznane dejavnike tveganja in v skladu s trenutnimi priporočili predstaviti nove, posamezniku prilagojene načine zdravljenja. Pregled člankov povzema **Priloga 1**.

2 Epidemiologija

PB je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen na svetu, ki prizadene 0,4–1 % populacije med 60. in 79. letom ter 1,9 % populacije nad 80. letom starosti (16). PBD obsega 3–4 % vseh demenc (2). Letna incidenca je približno 10 %, prevalenca je odvisna od incidence med bolniki s PB ter njihovega preživetja po razvoju demence (13,17). Po podatkih različnih študij naj bi bila prevalenca PBD 30–40 %, kar predstavlja 4- do 6-krat višjo incidenco kot pri zdravih posameznikih (17,18).

Ob postavitvi diagnoze PB ima 15–40 % bolnikov BKM (19). Pri polovici vseh bolnikov s PB se razvije BKM v 6 letih po postavitvi diagnoze PB (20). Raziskovalci na Norveškem so ugotovili, da ima kognitivne motnje ob postavitvi diagnoze PB 19 % ljudi, v naslednjih 8 letih pa jih je nato 75 % razvilo demenco (18). Do podobnih zaključkov so prišli tudi v administrativni študiji ameriškega zavarovalniškega programa US Medicare, v kateri so ugotovili, da je demenco v roku 6 let od postavitve diagnoze razvilo 69,9 % novodiagnosticiranih posameznikov s PB (21). Longitudinalna študija, izvedena v Avstraliji, je opredelila, da se po 20 letih demenca pojavi pri 83 % bolnikov s PB (22,23). Raziskava, izvedena med bolniki, ki so bili ob postavitvi diagnoze PB kognitivno še ohranjeni, je pokazala hiter upad funkcije; 47 % bolnikov je PB-BKM razvilo po 6 letih, po 5 letih so vsi izmed njih prešli v PBD (20). Takšni podatki opozarjajo, da je prevalenca PBD prvih 10 let po postavitvi diagnoze PB sorazmerno nizka, nato dramatično poraste. Obdobje brez demence je odvisno skoraj izključno od starosti ob postavitvi diagnoze PB – pri mlajših bolnikih je to obdobje daljše, saj se demenca skoraj praviloma pojavi okrog 70. leta starosti,

ne glede na predhodno trajanje ali stopnjo bolezni (24).

Študije prevalence so v veliki meri odvisne od geografskih območij, razlike pa opažamo tudi v času. V Španiji so leta 1994 tako beležili 16-odstotno prevalenco med bolniki s PB, v letu 2005 je odstotek porasel na 31,3 % (25,26). Za Slovenijo nimamo zbranih podatkov. Visoko prevalenco pri bolnikih s PB beležijo na primer na Tajskem (39,4 %), v Mehiki (39 %) ter Koreji (38,3 %), v Nemčiji je ta odstotek nižji (29 %) (27–30).

PB je najpogostejša med belimi moškimi (31). Raziskave v Združenih državah Amerike so pokazale, da imamo pri sledenju poteka bolezni žensk ter drugih rasnih skupnosti nezadovoljive podatke, saj sta ravno ti dve skupini v terciarni stopnji vključeni v manjšem številu. Pregled programa US Medicare, ki ga uporablja 98 % Američanov, starejših od 65 let, je pokazal demografske razlike med bolniki 6 let po postavitvi diagnoze PB. PBD je v tem času razvilo 78,2 % temnopoltih ter 73,1 % hispanških bolnikov (v primerjavi z 69,6 % v splošni populaciji bolnikov s PB). Z regresijskim modelom so ugotovili, da je verjetnost razvoja demence višja pri temnopoltih, Hispancih in ženskah ter nižja pri Azijcih. Ti podatki lahko opozarjajo na poseben vzorec progresije PB, lahko so le znak neskladja pri zagotavljanju kakovostne oskrbe soobolevnosti v ZDA – neuravnana arterijska hipertenzija in diabetes namreč pomembno prispevata k razvoju vaskularne demence (2,21, 32).

3 Genetsko ozadje

Genetski dejavniki tveganja so najbolj očitni pri družinskem parkinsonizmu, vendar lahko vplivajo tudi na kognitivni upad pri sporadičnih oblikah PB (3). Povečano tveganje za PBD je pri bolnikih

z mutacijami genov GBA, SNCA, alela APOE4 in haplotipa MAPT H1 (33). Z avtosomno recesivno obliko PB povežemo mutacijo gena PARK2, ki kodira parkin. Nosilci te mutacije imajo bolj benigni potek bolezni in redko dosežejo končno stopnjo demence (34).

Prve povezave med DLB in genetskimi okvarami so ugotovili s preučevanjem gena GBA, ki kodira β -glukocerebrosidazo. Homozigotne mutacije GBA povzročajo avtosomno recesivno Gaucherjevo bolezen, heterozigotne povežemo s PB s kar 5,8-kratnim tveganjem za BKM in PBD ter DLB (35). To je sprožilo razmišljanje, da gre tako pri DLB kot pri PBD v ozadju za enako lizosomsko disfunkcijo, vendar genetske razlike med obema do danes še niso bile podrobno raziskane (36). Pri bolnikih z mutacijami GBA in SNCA so pogostejše motnje spanja v fazi REM, ki so dejavnik tveganja za nastanek PBD (37). Gaucherjeva bolezen se lahko kaže s parkinsonizmom in prisotnostjo Lewyjevih teles v možganskem deblu. Sorodniki teh bolnikov pogosteje razvijejo PB kot splošna populacija (38).

PB je α -sinukleinoopatija. Zato ni presenetljivo, da so z družinskimi in sporadičnimi oblikami parkinsonizma povezane tudi mutacije gena SNCA (39). Mutacija oz. dupliciranje gena SNCA, ki kodira α -sinuklein, povzroča avtosomno dominantno PB; tripliciranje pa so pogosto povezana s parkinsonizmom in demenco (40). Delovanja α -sinukleina še niso popolno razjasnili. Predvidevamo, da igra vlogo pri funkciji sinaptičnih veziklov in uravnava sproščanje dopamina (39).

Novodiagnosticirani bolniki s PB, ki so nosilci alela APOE4, imajo zmanjšano aktivnost medialnega temporalnega režnja ob opravljanju spominskih nalog, nosilci homozigotne MAPT H1 mutacije

kažejo zmanjšano aktivnost posteriornih vidnih mrežij med reševanjem vidno-prostorskih nalog (41). Apolipoprotein (APOE) kodira holesterolni transporter in ima 3 alelne oblike: APOE2, APOE3 in APOE4. Vpliv mutacij teh treh alelov na kognitivni upad še ni povsem jasn (3). Gen MAPT kodira protein tau, njegove variacije pa vplivajo na pojavnost PBD. Homozigoti H1/H1 imajo povišano tveganje za PB s kognitivnim upadom ter za zgodnji razvoj demence (42).

Vsi geni, ki so povezani s PB, niso nujno povezani tudi s povišanim tveganjem za kognitivne motnje. Tako je na primer z mutacijami gena PARK8, ki kodira LRRK2. Te povzročajo avtosomno dominantno PB s poznim začetkom brez pridruženih kognitivnih motenj (43). PARK6, mutacija gena PINK1, je povezana z avtosomno recesivno PB s pridruženimi psihiatričnimi motnjami. Mutacije gena PARK7 ne povežemo z demenco. PARK9 in PARK14 sta povezana z atipično juvenilno obliko parkinsonizma in s kognitivnim upadom (3).

Pri bolnikih, pri katerih zaradi pozitivne družinske anamneze sklepamo, da bi lahko šlo za genetsko komponento bolezni, priporočamo genetsko svetovanje in teste (5). Rutinsko pa se genetskega testiranja ne priporoča (3).

4 Klinična slika

4.1 Upad kognitivnih sposobnosti

Kognitivne motnje se najpogosteje kažejo kot težave pri vsakdanjih aktivnostih npr. pri jemanju zdravil ali vodenju financ. Kognitivne okvare lahko ovrednotimo s psihološkimi testi, s katerimi pri bolnikih ugotovimo nihajočo pozornost, nominalno afazijo s sicer ohranjeno jezikovno sposobnostjo, bradifrenijo

in okvarjen priklic (5).

Pri bolniku s PBD so značilno prizadete izvršilne funkcije. Zajemajo reševanje problemov, planiranje, miselno fleksibilnost, delovni spomin in inhibicijo. Nekateri pod njeno okrilje prištevajo tudi usmerjanje pozornosti (33,44). Z okvaro izvršilnih funkcij se bolniki srečujejo od začetka bolezni dalje. Opazimo jih lahko tudi v sklopu premotornega prodromalnega sindroma. S potekom bolezni se izvršilne funkcije slabšajo. Bolnik nam bo potožil o težavah s koncentracijo, ohranjanjem informacij, planiranjem in organizacijo ter zaradi tega s težavami na socialnem in poklicnem področju (3,33).

Izrazita je tudi okvara pozornosti. Sohlberg in Mateer sta pozornost razdelila na več ravni. Najosnovnejša je budnost oz. čuječnost. Usmerjena pozornost je sposobnost odziva na dražljaj iz okolja. Deljena pozornost (vigilnost) je zmožnost hkratnega odziva na več dražljajev. Selektivna pozornost je sposobnost izbrati relevantno informacijo, ki jo nato z vzdrževano pozornostjo (vigilnostjo) ohranjamo dlje časa. Z izmenično pozornostjo prehajamo med nalogami (45).

Motnje pozornosti srečamo že v zgodnji fazi bolezni na ravni deljene in izmenične pozornosti. Okvaro zaznamo s testi izvršilnih funkcij. Z napredovanjem bolezni se simptomi poslabšajo. Pridružijo se tudi motnje vzdrževane in usmerjene pozornosti (33). Ravno te motnje bolnika najbolj omejujej. Slabše se znajdejo v vsakdanjih aktivnostih, izgubljajo tok misli in ne uspejo slediti pogovoru, kar pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja (46).

Spomin vključuje vse kognitivne procese, ki so vpleteni v kodiranje, shranjevanje in priklic informacij. Odvisen je od sposobnosti posameznika, da po-

zornost usmeri na stimulus (to omogoča kodiranje) in uporabi izvršilne procese (omogoči priklic). Ravno motnje spomina uvrščamo med najpogostejše motnje pri PBD. Moteni so vsi vidiki spomina (33). Moten je spontani priklic, ki se izboljša z namigovanjem (47). Prepoznavni spomin sprva ni prizadet, nato okvara postaja vedno bolj očitna zaradi pridružene disfunkcije temporalnega režnja in motenj shranjevanja ob obstoječi motnji priklica. S časom postane hudo prizadeto predvsem poimenovanje predmetov. Bolniki imajo težave z razumevanjem pomena besed in besednih zvez (semantika) in tvorjenjem različnih besed na isto črko (glas – fonem).

Pri testu besedne tekočnosti testiramo semantiko in fonematiko. Pri testu semantične gladkosti preiskovancu predstavimo nadpomenko in mu naročimo, naj našteje čim več podpomenk. Pri fonemski gladkosti preiskovanca spodbujamo, naj našteje čim več besed, ki se pričnejo z določeno črko/glasom. Za PBD je značilen slabši rezultat pri testiranju semantične gladkosti, saj je leta v večji meri odvisna od delovanja temporalnega režnja (33).

V klinični sliki pogosto opazimo tudi motnje vida, ki zajemajo tako vidnoprstorske kot tudi vidnoperceptivne motnje. Vidnoprstorske motnje se kažejo z motnjami v zaznavanju zunajosebnega prostora, vidnoperceptivne s težavnim prepoznavanjem predmetov na podlagi njihove oblike (3). Pojavijo se lahko že zgodaj v bolezni. Z napredovanjem se vse bolj izrazijo (33).

4.2 Nevropsihiatrične in avtonomne motnje v napredovalni fazi PBD

Pri bolnikih s PBD, se lahko kognitivni upad dodatno poslabša z znaki okvare

avtonomnega sistema in nevropsihiatričnimi simptomi.

Bolniki pogosto izražajo tudi nevropsihiatrične simptome (15). Kar 64 % bolnikov ima vsaj en nevropsihiatrični simptom (2). Z depresijo se spopada 20–50 % bolnikov s PBD, pogosti sta tudi apatija in anksioznost (2,48,49). Ti simptomi so posebno izraziti pri mlajših bolnikih z napredovalo obliko bolezni (49). Bolniki lahko trpijo za psihosocialnimi motnjami, med katerimi najpogosteje srečujemo stereotipije.

Bolniki v napredovali fazi PBD imajo vidne halucinacije, ki so scenske, unimodalne in le občasno zastrašujoče. Običajno se pojavijo v kasnejših fazah bolezni. Tako halucinacije kot tudi nihanje pozornosti so lahko posledica zdravil, zlasti dopaminskih agonistov (3,5,33). Redkeje ima bolnik blodnje (5). Uvid je sprva prisoten, po treh letih pa ga izgubi 81 % bolnikov (50). Bolniki navajajo tudi motnje spanja (49). Pojavljajo se tudi motnje avtonomnega živčevja, ki se kažejo z ortostazo, urinsko urgenco ali frekvenco ter upočasnjeno peristaltiko (2). Zaradi večjega tveganja za padce si bolniki pogosteje zlomijo kosti (15).

Vpliv PBD na kakovost življenja je velik. Napovedniki slabše kakovosti življenja pri bolnikih s PBD so prisotnost hujše motorične prizadetosti, depresije, nevropsihiatričnih simptomov, PB-BKM ter nižja starost in zavedanje svoje motnje. Mlajši bolniki se za razliko od starejših težje sprijaznijo s svojo boleznijo, ker imajo v času postavljene diagnoze do svojega življenja višja pričakovanja (15).

5 Diagnosticiranje

Redno preverjanje kognitivnega stanja bolnika je minimalen standard pri obravnavi bolnikov s PB in se priporoča

vsaj 1-krat letno. Po težavah s spominom bolnika povprašamo ob vsakem obisku (2). Za globalno oceno kognitivne sposobnosti uporabljamo v ambulanti dva presejalna testa: Montrealsko kognitivno lestvico (*angl.* Montreal Cognitive Assessment – MoCA) in Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS). Večjo občutljivost za oceno izvršilne disfunkcije in s tem za PBD je pokazal MoCA (51). MoCA obsega 30 vprašanj, s katerimi ocenimo osem kognitivnih domen. Spominsko testiranje vključuje pet besed, za testiranje priklica se uporabi daljši čas. Testiranje jezika, izvršilnih funkcij ter vidnoprostorskih funkcij poteka na višji ravni kot pri KPSS, saj nakazuje predvsem frontostriatalno okvaro (3,52).

Nevropsihiatrične simptome PBD ocenjujemo z Nevropsihiatričnim popisom (*angl.* Neuropsychiatric Inventory, NPI), ki preverja prisotnost halucinacij, blodenj, agitacije, depresije, tesnobe, evforije, apatije, dezinhibicije, iritacije, motoričnih motenj ter motenj spanja in apetita (49). Klinična merila za PB-BKM in PBD so prikazana v [Tabeli 1](#).

Pomembno je, da opravimo preiskave, s katerimi izločimo morebitne odpravljive vzroke demence (5). Med slednje uvrščamo npr. zastrupitev z dopaminergičnimi zdravili ali stanje odtegnitve po njihovi ukinitvi, zastrupitev z antiholinergiki ter drugimi zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem (CŽS), depresijo, pomanjkanje vitamina B12, folne kisline, bolezni ščitnice, okvare CŽS, akutna vnetja in ostale presnovne bolezni (53). Za ločevanje med PBD in odpravljalnimi vzroki demence opravimo laboratorijske ter slikovne preiskave (5).

5.1 Slikovni bioznačevalci in elektrocerefalografija (EEG)

MRT je nediyagnostična in prikaže le

simetrično globalno atrofijo. Z njo lahko izključimo prisotnost morebitnih sprememb druge etiologije (vaskularni vzroki ipd.) (5).

Informativno je slikanje s PET s fluoro-deoksiglukozo (^{18}F) (FDG-PET), ki je bolj občutljivo in bolj specifično od enofotonske izsevne računalniške tomografije (FDG-SPECT). FDG-PET pri bolnikih s PBD prikaže simetrični hipometabolizem ne le parietalnih in temporalnih režnjev, kar srečujemo pri Alzheimerjevi demenci, temveč tudi okcipitalnih režnjev (54). Ob tem se poveča signal v cerebelarnih dentatnih jedrih (3). Pri interpretaciji slik je pomembna tudi klinična predstavitev bolnika, saj se okcipitalni hipometabolizem pojavlja tudi pri PB brez kognitivne disfunkcije, PB-BKM in posteriorni kortikalni atrofiji (5). Poleg naštetega na PET in ^{123}I -FP-CIT-SPECT slikah opazimo tudi manj dopaminskih transporterjev (DAT), kar nam zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti pomaga predvsem pri razločevanju od Alzheimerjeve demence (54). Slikovna diagnostika nam prikaže tudi zmanjšanje prostornine hipokampusa, medialnega temporalnega režnja, parahipokampusa, frontalnih asociacijskih področij in cingulatnega girusa (55). PET z označevalci za amiloid pokaže prisotnost amiloidnih plakov, ki je višja pri DLB kot pri PBD (6). Glavne razlike, ki jih je s pomočjo funkcionalne slikovne diagnostike moč opaziti pri PBD v primerjavi z DLB, so manj izrazita atrofija temporalnega, okcipitalnega in parietalnega režnja, izrazitejša bilateralna frontalna atrofija ter manjša infiltracija z amiloidnimi plaki (54).

Z EEG izključimo epileptično aktivnost, na katero posumimo predvsem pri bolnikih z očitnimi nihanji v pozornosti ali kogniciji. Na posnetkih je lahko vidna generalizirana upočasnitev valov. Za

postavitev diagnoze motenj spanja v fazi REM uporabljamo polisomnografijo (3). Postuma s sodelavci je v prospektivni raziskavi ugotovil, da so motnje spanja v fazi REM neodvisen dejavnik tveganja za nastanek PB. Pri večini vključenih bolnikov z motnjami spanja v fazi REM so ugotovili nevrodegenerativne procese (56). Motnje spanja v fazi REM se lahko pojavijo pri bolnikih s PB kadar koli v poteku bolezni, bistveno bolj pa so izražene z napredovanjem bolezni in v fazi PBD (5).

5.2 Nevropatološki izvid

Nevropatologija je pri LBD in PBD izjemno podobna. Zgolj na podlagi avtopsijske ne moremo opredeliti, ali je imel bolnik v življenju DLB ali PBD. Pri obeh opazimo široko razširjena Lewyjeva telesca v limbičnem sistemu in skorji, Lewyjeve nevrite v možganskem deblu, limbičnem sistemu in neokorteksu, izgubo dopaminergičnih nevronov v mezencefalonu in izgubo holinergičnih nevronov v bazalnem telencefalonu. Poleg tega so prisotni senilni plaki in nevrofibrilarne pentlje (5,6).

6 Zdravljenje

6.1 Zdravljenje kognitivnega upada

Za zdravljenje kognitivnega upada, povzročene s PBD, nimamo vzročnih zdravil. Za simptomatsko zdravljenje je registriran inhibitor acetilholinesteraze (AChEi) rivastigmin, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni (33,57).

Rivastigmin pomembno izboljša motnje pozornosti, vpliva tudi na kognitivno nihanje in motnje budnosti (58). Na podlagi doslej opravljenih raziskav

ni mogoče zaključiti, ali je izboljšanje kognitivne funkcije pri zdravljenju z AChEi posledica dejanske izboljšave holinergetičnih deficitov ali nanj vpliva izboljšanje pozornosti. Delovanje AChEi je pri PBD boljše kot pri AD, kar je verjetno posledica manjšega obsega degeneracije Meynertovega jedra pri slednji (33). Med neželenimi učinki se pojavlja predvsem slabost, ki je največkrat posledica fenomena »najvišjega odmerka« in se lahko zmanjša z vnosom v kožo (5).

V manjših študijah se je kot učinkovit izkazal tudi memantin, ki je mešani antagonist N-meil-D-aspartatnih in nikotinskih receptorjev (5,33). Rezultati zdravljenja so pokazali blago izboljšanje na testih izvršilne kontrole pozornosti (3,33). Manjše študije so raziskovale tudi učinek atomoksetina, inhibitorja ponovnega privzema noradrenalina, ki poveša vzdražnost in budnost ter izboljša inhibicijo (59).

Če je kognitivni upad posledica agonistov dopamina, ki jih uporabljamo za zdravljenje PB, jih postopno ukinemo in

uvedemo levodopo (5). Levodopa izboljša tudi izvršilne funkcije, ki so povezane z miselno prožnostjo, sočasno poslabša nekatere druge vidike izvršilnih funkcij, npr. učenje na podlagi povratnih informacij. Do tega pojava verjetno pride zaradi hiperaktiviranja sorazmerno brezhibnih limbičnih in orbitofrontalnih mrežij (33).

6.2 Zdravljenje ostalih nemotoričnih simptomov, ki vplivajo na kognitivni upad

Depresijo in anksioznost zdravimo s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), npr. z escitalopramom, citalopramom, fluoksetinom in sertalinom. Uporabljamo lahko tudi selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), kakršen je na primer venlafaksin. V visokih odmerkih lahko pride do poslabšanja tremorja. Tricikličnih antidepresivov (TCA) ne uporabljamo, saj zaradi delovanja na acetilholinske receptorje

Tabela 1: Klinična merila za blago kognitivno motnjo in za PBD. Povzeto po Safarpour et al., 2016 (2).

Merila za postavitve diagnoze PB-BKM
Diagnoza PB
Kognitiven upad, razviden na nevropsiholoških testih
Poslabšanje kognitivnih sposobnosti glede na predhodno stanje
Poslabšanje kognitivnih sposobnosti ne vpliva na funkcionalno samostojnost
Praktična klinična merila za postavitve diagnoze PBD
Diagnoza PB
Nastop PB pred pojavom demence
KPSS < 26 točk
Poslabšanje kognitivnih sposobnosti, ki vpliva na samostojnost v vsakdanjem življenju
Motnje vsaj dveh od naštetih področij: pozornost, izvršilna funkcija, vidnoprstorska funkcija, spomin

Legenda: PB – Parkinsonova bolezen; PB-BKM – Parkinsonova bolezen z blagim kognitivnim upadom; PBD – demenca pri Parkinsonovi bolezni; KPSS-kratek preizkus spoznavnih sposobnosti.

slabšajo kognitivno funkcijo (60).

Stranski učinek ukinitve dopaminskih agonistov ali prehoda na levodopo je lahko tudi poslabšanje psihoze. Kadar se ta pojavlja v klinični sliki, se za zdravljenje odločamo na podlagi jakosti težav. Pri neurgentnih halucinacijah se antipsihotikom izogibamo zaradi za Parkinsonovo bolezen značilne preobčutljivosti (61). Pred predpisom terapije najprej ukinemo zdravila, ki bi lahko povzročala halucinacije, in sicer antiholinergike, amantadin, agoniste dopamina, inhibitorje monoamino oksidaze in levodopo, in sicer v tem vrstnem redu (3).

Pri blagih halucinacijah lahko uporabimo inhibitorje acetilholinesteraze (AChEi), ki imajo tudi manj srčno-žilnih neželenih učinkov. Delovanje AChEi zmanjša aktiviranje acetilholinskih receptorjev v ventralnem vidnem sistemu, ki prispeva k pojavu psihotičnih simptomov (5).

Pri hujših halucinacijah uporabljamo antipsihotike druge generacije v minimalnem še učinkovitem odmerku. Na jakost ekstrapiramidnih simptomov v najmanjši meri vplivata kvetiapin in klozapin. Pri njuni uporabi, redkeje kot pri drugih antipsihotikih, pride do malignega nevroleptičnega sindroma. Pri klozapinu je zaradi nevarnosti agranulocitoze potrebna tedenska kontrola krvi. Na EKG posnetku moramo slediti tudi intervalu QT, saj pri zdravljenih z antipsihotikih pogosteje prihaja do srčnega zastoja, kongestivnega srčnega popuščanja in pljučnice. Poviša se tudi tveganje za smrtni izid (5). Novo zdravilo na področju zdravljenja halucinacij je pimavanserin, ki je inverzni agonist receptorjev 5HT-2A (62).

Zdravljenje motnje spanja v fazi REM ni potrebno, če bolnik ne škoduje sebi ali svojemu oskrbovalcu. Pomembno je, da

iz spalnega okolja umaknemo ostre predmete, oblazimo tla in ločimo posteljo od sostanovalcev. Benzodiazepinov ne uporabljamo kljub njihovi učinkovitosti, saj poslabšajo zmedenost. Zdravljenje z melatoninom je učinkovito in za bolnike ni nevarno (5).

6.3 Nefarmakološki načini zdravljenja

Eden možnih načinov nefarmakološkega zdravljenja je repetitivna transkranijska magnetna stimulacija možganov (rTMS). rTMS so testirali za zdravljenje migren, razpoloženjskih motenj in kapi. Za dokončno oceno uspešnosti pri PBD bo potrebno večje število raziskav (63). Manjše študije so pokazale izboljšanje rezultatov na Stroopovem testu po stimulaciji spodnje frontalne vijuge ter izboljšanje reševanja problemskih nalog po stimulaciji dorzolateralnega prefrontalnega korteksa (64).

Vedno bolj se poudarja pomen kognitivne rehabilitacije, pri kateri gre za reševanje zapletenih nalog (npr. sudoku). Manjše študije so zaključile, da takšna oblika terapije izboljša miselno zmogljivost pri bolnikih s PB-BKM in PBD. Poseben napredek je razviden na testih izvršilne funkcije (65). Kognitivna vadba v kombinaciji s telesno dejavnostjo lahko zmanjša verjetnost, da se pojavi blagi kognitivni upad za 80 % (66). Pomembno vlogo pri zdravljenju igra tudi socialna podpora bolnikom in svojem (3). Bolnikom koristi tudi fizikalna in delovna terapija, ki pozitivno vplivata na vsakdanje funkcije (5).

6.4 Zdravila v raziskovanju

V prihodnosti lahko pričakujemo zdravila, ki bodo učinkovala na več neurotransmiterskih sistemov (33). Raz-

vija se tudi zdravljenje kognitivnega upada z globoko možgansko stimulacijo, ki se je izkazalo pri izboljševanju motoričnih znakov PB. Zdravljenje temelji na spremembah procesiranja motoričnih signalov na ravni nevronske mreže. Takšen učinek nastane zaradi spremembe strukturnih in funkcionalnih povezav preko mehanizma plastičnosti možganov in zato vrne disfunkcionalne motorične signale v njihovo naravno stanje (67,68). Enak princip se razvija tudi za nevromodulacijo kognitivnih omrežij, pri čemer se za glavno tarčno strukturo uporablja Meynertovo jedro (69). Pri poskusih zdravljenja Alzheimerjeve bolezni s o bili rezultati različno uspešni, kar nujno ne pove dosti za uspeh zdravljenja PBD, pri katerem gre za večji holinergični primanjkljaj (33).

Drugačno možnost zdravljenja nudi intrahipokampalna presaditev matičnih celic, ki preprečuje neurodegeneracijo v specifičnih kognitivnih mrežjih. Matične celice, ki se pretvorijo v holinergične nevrone ali tvorijo živčni rastni faktor (*angl.* nerve growth factor), so pri globalnih izboljšavah učne primanjkljaje in bi lahko v prihodnosti služile kot protiutež

okvari medialnega temporalnega režnja (33).

7 Zaključek

S staranjem prebivalstva lahko pričakujemo vedno več bolnikov z različnimi oblikami demence, vključno s PBD. Glede na številne predklinične in klinične raziskave lahko v prihodnosti pričakujemo vzročna zdravila, ki bodo najverjetneje biološka (70). Na podlagi rezultatov raziskav pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco vemo, da bo zdravljenje uspešno, če bomo bolezen prepoznali in začeli zdraviti v čimbolj zgodnji fazi.

Podobno velja za PBD. Pomembno je, da pri bolnikih s PB opravljamo redne preglede kognicije, nato pa kognitivni upad ustrezno simptomatsko zdravimo.

8 Spletna priloga

Priloga 1: Pregled raziskav o demenci pri Parkinsonovi bolezni, vključenih v pregledni članek. Datoteka je dostopna na spletni povezavi: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3003>.

Literatura

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4. DOI: [10.1136/jnnp.55.3.181](https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181) PMID: [1564476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1564476/)
2. Safarpour D, Willis AW. Clinical Epidemiology, Evaluation, and Management of Dementia in Parkinson Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016;31(7):585-94. DOI: [10.1177/1533317516653823](https://doi.org/10.1177/1533317516653823) PMID: [27295974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295974/)
3. Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):261-70. DOI: [10.1177/0891988716654985](https://doi.org/10.1177/0891988716654985) PMID: [27502301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502301/)
4. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2016;27(6):730-6. DOI: [10.1212/wnl.56.6.730](https://doi.org/10.1212/wnl.56.6.730) PMID: [11274306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274306/)
5. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22:435-63. DOI: [10.1212/CON.0000000000000309](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309) PMID: [27042903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042903/)
6. Weil RS, Lashley TL, Bras J, Schrag AE, Schott JM. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. *F1000 Res*. 2017;6:1604. DOI: [10.12688/f1000research.11725.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.11725.1) PMID: [28928962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928962/)
7. Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia

- with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(3):137-45. DOI: [10.1177/0891988704267470](https://doi.org/10.1177/0891988704267470) PMID: [15312277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15312277/)
8. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-72. DOI: [10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1) PMID: [16237129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237129/)
 9. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707. DOI: [10.1002/mds.21507](https://doi.org/10.1002/mds.21507) PMID: [17542011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542011/)
 10. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM; OKAZAKI H, LIPKIN LE, ARONSON SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1961;20(2):237-44. DOI: [10.1097/00005072-196104000-00007](https://doi.org/10.1097/00005072-196104000-00007)
 11. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40. DOI: [10.1038/42166](https://doi.org/10.1038/42166) PMID: [9278044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278044/)
 12. McKeith IG, Burn D. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin.* 2000;18(4):865-902. DOI: [10.1016/S0733-8619\(05\)70230-9](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70230-9) PMID: [11072265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072265/)
 13. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):18-22. DOI: [10.1016/j.jns.2009.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034) PMID: [19733364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733364/)
 14. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2010;133(Pt 6):1755-62. DOI: [10.1093/brain/awq059](https://doi.org/10.1093/brain/awq059) PMID: [20371510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371510/)
 15. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, Barker RA, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(10):1071-5. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004) PMID: [25074728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074728/)
 16. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90. DOI: [10.1002/mds.25945](https://doi.org/10.1002/mds.25945) PMID: [24976103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976103/)
 17. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;54(8):1596-602. DOI: [10.1212/WNL.54.8.1596](https://doi.org/10.1212/WNL.54.8.1596) PMID: [10762499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10762499/)
 18. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003;60(3):387-92. DOI: [10.1001/archneur.60.3.387](https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387) PMID: [12633150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12633150/)
 19. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(4):208-14. DOI: [10.1177/0891988712464823](https://doi.org/10.1177/0891988712464823) PMID: [23172765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172765/)
 20. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology.* 2015;85(15):1276-82. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002001](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002001) PMID: [26362285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362285/)
 21. Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2012;69(5):601-7. DOI: [10.1001/archneurol.2011.2370](https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2370) PMID: [22213411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213411/)
 22. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44. DOI: [10.1002/mds.21956](https://doi.org/10.1002/mds.21956) PMID: [18307261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307261/)
 23. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008;70(13):1017-22. DOI: [10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24) PMID: [18362281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362281/)
 24. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9):1033-7. DOI: [10.1136/jnnp.2010.232678](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678) PMID: [21335570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21335570/)
 25. Posada I, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ, et al. Mortality from Parkinson's disease: A population-based prospective study. 2011;26(14):2522-9. DOI: [10.1002/mds.23921](https://doi.org/10.1002/mds.23921) PMID: [221915906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/221915906/)
 26. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(10):1255-63. DOI: [10.1002/mds.20527](https://doi.org/10.1002/mds.20527) PMID: [16041803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041803/)
 27. Oh YS, Kim JS, Park IS, Shim YS, Song IU, Park JW, et al. Prevalence and treatment pattern of Parkinson's disease dementia in Korea. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(2):230-6. DOI: [10.1111/ggi.12457](https://doi.org/10.1111/ggi.12457) PMID: [25656841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656841/)
 28. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(7):1073-82. DOI: [10.1007/s00415-010-5465-z](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z) PMID: [20140443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140443/)
 29. Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, Xu Q. Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin Interv Aging.* 2014;9:275-81. PMID: [24550669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550669/)
 30. Romo-Gutiérrez D, Yescas P, López-López M, Boll MC. Genetic factors associated with dementia in Parkinson's disease (PD). *Gac Med Mex.* 2015;151(1):110-8. PMID: [25739491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739491/)

31. Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Wright Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: study of Beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):143-51. DOI: [10.1159/000275491](https://doi.org/10.1159/000275491) PMID: 20090375
32. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(14):1253-60. DOI: [10.1212/WNL.0000000000000842](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842) PMID: 25171928
33. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015;138(Pt 6):1454-76. DOI: [10.1093/brain/awv104](https://doi.org/10.1093/brain/awv104) PMID: 25888551
34. Inzelberg R, Schechthman E, Paleacu D, Zach L, Bonwitt R, Carasso RL, et al. Onset and progression of disease in familial and sporadic Parkinson's disease. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(3):255-8. DOI: [10.1002/ajmg.a.20405](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20405) PMID: 14708097
35. Goker-Alpan O, Masdeu JC, Kohn PD, Ianni A, Lopez G, Groden C, et al. The neurobiology of glucocerebrosidase-associated parkinsonism: a positron emission tomography study of dopamine synthesis and regional cerebral blood flow. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2440-8. DOI: [10.1093/brain/aws174](https://doi.org/10.1093/brain/aws174) PMID: 22843412
36. Nalls MA, Duran R, Lopez G, Kurzawa-Akanbi M, McKeith IG, Chinnery PF, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):727-35. DOI: [10.1001/jamaneurol.2013.1925](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1925) PMID: 23588557
37. Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, Arnulf I, Bar-Shira A, Dauvilliers Y, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(9):941-5. DOI: [10.1002/acn3.228](https://doi.org/10.1002/acn3.228) PMID: 26401515
38. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet*. 2004;41(12):937-40. DOI: [10.1136/jmg.2004.024455](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024455) PMID: 15591280
39. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5):73. DOI: [10.1186/s13195-014-0073-2](https://doi.org/10.1186/s13195-014-0073-2) PMID: 25580161
40. Ibáñez P, Lesage S, Janin S, Lohmann E, Durif F, Destée A, et al.; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. *Arch Neurol*. 2009;66(1):102-8. DOI: [10.1001/archneurol.2008.555](https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.555) PMID: 19139307
41. Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2743-58. DOI: [10.1093/brain/awu201](https://doi.org/10.1093/brain/awu201) PMID: 25080285
42. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, et al. Tau and α -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2007;62(2):145-53. DOI: [10.1002/ana.21192](https://doi.org/10.1002/ana.21192) PMID: 17683088
43. Srivatsal S, Cholerton B, Leverenz JB. Cognitive Profile of LRRK2-related Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;62(2):145-53. DOI: [10.1002/ana.21192](https://doi.org/10.1002/ana.21192) PMID: 17683088
44. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):590-6. DOI: [10.1016/j.nbd.2012.03.029](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029) PMID: 22484304
45. Sohlberg MK, Mateer CA. Improving Attention and Managing Attentional Problems. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931(1):359-75. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2001.tb05790.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05790.x) PMID: 22484304
46. Bronnick K, Ehrh U, Emre M. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(10):1136-42. DOI: [10.1136/jnnp.2006.093146](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.093146) PMID: 16801351
47. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, Chao L. Free and Cued Recall Memory in Parkinson's Disease Associated with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86233. DOI: [10.1371/journal.pone.0086233](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086233) PMID: 24465977
48. Takemoto M, Sato K, Hatanaka N, Yamashita T, Ohta Y, Hishikawa N, et al. Different Clinical and Neuroimaging Characteristics in Early Stage Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):205-11. DOI: [10.3233/JAD-150952](https://doi.org/10.3233/JAD-150952) PMID: 27060948
49. Chiu P, Tsai C, Chen P, Chen W, Lai T. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Dementia Are More Similar to Alzheimer's Disease than Dementia with Lewy Bodies: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153989. DOI: [10.1371/journal.pone.0153989](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153989) PMID: 27101140
50. Goetz C, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins G. The Malignant Course of "Benign Hallucinations" in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2006;63(5):713-6. DOI: [10.1001/archneur.63.5.713](https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.713) PMID: 16682540
51. Zadikoff C, Fox S, Tang-Wai D, Thomsen T, de Bie R., et al. A comparison of the mini mental state exam to the montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):297-9. DOI: [10.1002/mds.21837](https://doi.org/10.1002/mds.21837) PMID: 18044697
52. Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(4):431-8. DOI: [10.1007/](https://doi.org/10.1007/)

- s00702-016-1517-6 PMID: 26852137
53. Djukic M, Wedekind D, Franz A, Gremke M, Nau R. Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):429-38. DOI: [10.1007/s00406-015-0583-3](https://doi.org/10.1007/s00406-015-0583-3) PMID: 25716929
 54. Mak E, Su L, Williams GB, Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(2):18. DOI: [10.1186/alzrt248](https://doi.org/10.1186/alzrt248) PMID: 25031634
 55. Melzer T, Watts R, MacAskill M, Pitcher T, Livingston L, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):188-94. DOI: [10.1136/jnnp-2011-300828](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300828) PMID: 21890574
 56. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-13. DOI: [10.1212/WNL.0000000000001364](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364) PMID: 25681454
 57. Wang H, Yu J, Tang S, Jiang T, Tan C., et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):135-43. DOI: [10.1136/jnnp-2014-307659](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307659) PMID: 24828899
 58. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne E, Deuschl G., et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18. DOI: [10.1056/NEJMoa041470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041470) PMID: 15590953
 59. Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Müller U, Rowe J, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain*. 2014;137(Pt 7):1986-97. DOI: [10.1093/brain/awu117](https://doi.org/10.1093/brain/awu117) PMID: 24893708
 60. Rakuša M. Demenca pri Parkinsonovi bolezni. In: Menih M, ed. *Obravnava bolnika s Parkinsonovo boleznijo*. Maribor: Univerzitetni Klinični Center Maribor; 2018. pp. 10-13.
 61. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(5):633-7. DOI: [10.4088/JCP.v66n0514](https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0514) PMID: 15889951
 62. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K., et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):533-40. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6) PMID: 24183563
 63. Hindle J, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review. *Mov Disord*. 2013;28(8):1034-49. DOI: [10.1002/mds.25377](https://doi.org/10.1002/mds.25377) PMID: 23426759
 64. Srovnalova H, Marecek R, Rektorova I. The role of the inferior frontal gyri in cognitive processing of patients with Parkinson's disease: a pilot rTMS study. *Mov Disord*. 2011;26(8):1545-8. DOI: [10.1002/mds.23663](https://doi.org/10.1002/mds.23663) PMID: 21480374
 65. Paris AP, Saleta H, Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1251-8. DOI: [10.1002/mds.23688](https://doi.org/10.1002/mds.23688) PMID: 21442659
 66. Hughes TF, Becker JT, Lee C, Chang C, Ganguli M. W. Independent and combined effects of cognitive and physical activity on incident MCI. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1377-84. DOI: [10.1016/j.jalz.2014.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.007) PMID: 25684687
 67. McConnell GC, So RQ, Hilliard JD, Lopomo P, Grill WM. Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *J Neurosci*. 2012;32(45):15657-68. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2824-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2824-12.2012) PMID: 23136407
 68. van Hartevelt TJ, Cabral J, Deco G, Møller A, Green AL, Aziz TZ, et al. Neural Plasticity in Human Brain Connectivity: The Effects of Long Term Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2014. ;9(1)p. e86496. DOI: [10.1371/journal.pone.0086496](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086496) PMID: 24466120
 69. Barnikol TT, Pawelczyk NB, Barnikol UB, Kuhn J, Lenartz D, Sturm V, et al. Changes in apraxia after deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in a patient with Parkinson dementia syndrome. *Mov Disord*. 2010;25(10):1519-20. DOI: [10.1002/mds.23141](https://doi.org/10.1002/mds.23141) PMID: 20629167
 70. ANAVEX2-73 Study in Parkinson's Disease Dementia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774459>.