

Demência na doença de Parkinson

Dementia in Parkinson's disease

Leonardo Caixeta,^{1,2} Renata Teles Vieira³

Resumo

Objetivo: A presença de síndromes psiquiátricas, incluindo demência, associada a distúrbios motores tem sido cada vez mais reconhecida durante a última década, com destaque para o prejuízo cognitivo na doença de Parkinson idiopática. Esta revisão enfocará a epidemiologia, os aspectos clínicos, diagnósticos diferenciais, mecanismos subjacentes e o tratamento da demência na doença de Parkinson idiopática. **Método:** Uma revisão da literatura dos estudos que investigaram a demência da doença de Parkinson idiopática foi realizada. **Resultados:** A demência é altamente prevalente na doença de Parkinson idiopática. O protótipo da demência na doença de Parkinson idiopática consiste numa síndrome disexecutiva com comprometimento da atenção, funções executivas e, secundariamente, a memória. Neuroquimicamente, o déficit mais significativo parece ser colinérgico; a demência se correlaciona com a presença de corpos de Lewy corticais e límbicos. Evidências preliminares sugerem que os anticolinesterásicos podem ser efetivos na demência da doença de Parkinson idiopática. **Conclusões:** O prejuízo cognitivo na doença de Parkinson idiopática é associado a características próprias e é responsável por importante incapacidade nestes pacientes.

Descritores: Demência; Doença de Parkinson; Tratos extrapiramidais; Corpos de Lewy; Psiquiatria

Abstract

Objective: The concomitant presence of psychiatric syndromes, including dementia, with motor disturbance has been increasingly recognized during the last decade, with emphasis on cognitive impairment in idiopathic Parkinson's disease. This review will focus on the epidemiology, clinical aspects, differential diagnosis, underlying mechanisms and treatment of dementia in Parkinson's disease. **Method:** A literature review of the studies that investigated the dementia in Parkinson's disease was performed. **Results:** Dementia is highly prevalent in Parkinson's disease. The prototype of dementia in Parkinson's disease is a dysexecutive syndrome with impaired attention, executive functions and secondarily impaired memory. Neurochemically the most significant deficit seems to be cholinergic; dementia seems to correlate best with cortical and limbic Lewy bodies. Preliminary evidence suggests that cholinesterase inhibitors may be effective in Parkinson's disease dementia. **Conclusions:** Cognitive impairment in Parkinson's disease is associated to specific features and is responsible for substantial disability in these patients.

Descriptors: Dementia; Parkinson disease; Extrapyrarnidal tracts; Lewy bodies; Psychiatry

¹ Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia (GO), Brasil

² Ambulatório de Demências, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia (GO), Brasil

³ Centro de Reabilitação e Readaptação (CRER), Goiânia (GO), Brasil

Correspondência

Prof. Dr. Leonardo Caixeta
Rua Jules Verels, quadra 24, lotes 9 e 10, setor Negrão de Lima
74650-160 Goiânia, GO, Brasil
E-mail: leonardocaixeta1@gmail.com

Introdução

A psiquiatria tem feito progressivas aproximações de doenças do sistema nervoso central que cursam com transtornos do movimento, seja pela freqüente ocorrência de alterações de comportamento nestas entidades (tanto na forma de comorbidades quanto na forma de alterações secundárias ao substrato patológico nos gânglios da base), seja pelo potencial de explicações fisiopatológicas que podem ser extrapolados destes distúrbios dos gânglios da base para transtornos psiquiátricos correlatos (p.ex., os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo).^{1,2}

A doença de Parkinson idiopática (DPI) vem sendo cada vez mais considerada uma entidade neuropsiquiátrica e não mais puramente neurológica, dada a freqüência e exuberância com as quais as manifestações psiquiátricas incidem na mesma, tornando mais complexo o quadro clínico e implicando em estratégias terapêuticas diferenciadas.²

A DPI é tradicionalmente vinculada a um distúrbio essencialmente motor. Os sintomas cognitivos presentes na DPI foram classicamente negligenciados desde sua descrição original por James Parkinson, a partir da qual foi estabelecida uma cultura equivocada de que as funções cognitivas permaneciam inalteradas no curso da doença. No final do século XIX, Charcot já antecipara, entretanto, que existia também comprometimento cognitivo na DPI.³

Já está bem estabelecido atualmente que o prejuízo cognitivo e, em particular, a demência na DPI, são mais freqüentes com o avançar da idade dos pacientes, o que, aliás, pode ser observado de forma geral nas outras formas de demência. A demência associada à DPI tem sido amplamente reconhecida, justificado em parte pela melhor compreensão da demência e, portanto, pelo diagnóstico mais freqüente desta síndrome, mas também devido à sobrevida maior dos pacientes portadores de DPI.^{4,5}

A demência na DPI está sendo progressivamente mais reconhecida como uma entidade nosológica distinta. Devido à confusão que cerca este diagnóstico, sentiu-se a necessidade de se propor critérios operacionais para a forma comum de demência associada à DPI,⁶ cujo perfil tem sido repetidamente demonstrado como diferente da DA, mas com sobreposições com a demência com corpos de Lewy (DCL) e outras do grupo do parkinsonismo plus. Esses critérios necessitarão confirmação por estudos prospectivos clínico-patológicos de correlação, nos quais o perfil de demência seja descrito em detalhes e correlacionado com todos os potenciais tipos de patologia. As evidências atuais sugerem que a demência na DPI se correlaciona melhor com os corpos de Lewy em certas áreas límbicas e corticais.^{7,8}

Epidemiologia

A incidência de demência na DPI é seis vezes maior que na população geral e cumulativa com o avançar da idade; a este respeito, aos 85 anos, o paciente portador de DPI apresentará demência em 65% dos casos (esta chance parece ser independente do aumento da possibilidade de desenvolver demência com o aumento da idade observado na população geral).⁹

A prevalência de demência entre os portadores de DPI ainda não está muito bem definida, havendo estimativas muito díspares, variando de 10 a 50%. A prevalência média mais difundida, contudo, é estimada em torno de 30%.⁹ Como regra geral, entretanto, a incidência e, sobretudo, a prevalência da demência na DPI ainda não estão claras e são relatadas de maneira muito variada de acordo com o autor considerado. A disparidade e a dificuldade de se estabelecer uma taxa uniforme entre os diversos estudos recaem,

na maior parte das vezes, na precariedade da definição de demência mais usualmente aceita e utilizada, aquela que contempla o conceito de demência como uma síndrome cortical, o que obviamente não coincide com a demência subcortical característica da DPI.¹⁰

Em um estudo foi estimada a prevalência acumulada de demência em pacientes portadores de DPI observados por oito anos.¹¹ A prevalência acumulada de demência relatada foi alta, 78%, no decorrer dos oito anos de seguimento. Esse trabalho foi conduzido em um grupo de 224 pacientes recrutados de um estudo epidemiológico de DPI (para este estudo, indivíduos com piora cognitiva no início da doença foram excluídos). Em comparação com uma amostra da população de 3.295 pessoas que foram examinadas após dois e cinco anos, a prevalência de demência em quatro anos foi quase três vezes maior no grupo com DPI, e a prevalência em oito anos foi alta, de 78%. Este estudo pode ter resultado em uma prevalência inesperadamente alta, fruto talvez do grande número de pacientes que já tinham demência no início do estudo (26% da população incluída na pesquisa) e da relativamente alta faixa etária desses pacientes. Este é, entretanto, um dos poucos estudos longitudinais que utilizou critérios diagnósticos bem definidos e ferramentas de avaliação consagradas e validadas. Este estudo indica que patologia da DPI por si só constitui um fator de risco de demência.

Entre outros fatores de risco para o desenvolvimento de demência na DPI, podemos mencionar:⁷

- 1) Idade avançada;
- 2) início da DPI em idade avançada;
- 3) funções cognitivas já comprometidas na avaliação inicial;
- 4) progressão rápida da doença;
- 5) baixa resposta à levodopa, com efeitos colaterais exuberantes;
- 6) presença precoce de alucinações;
- 7) formas rígidas-acinéticas da doença;
- 8) gravidade do comprometimento motor.

Patologia e correlações clínico-patológicas

A patologia subjacente à demência na DPI ainda é controversa. Perdas da inervação colinérgica, dopaminérgica e noradrenérgica têm sido sugeridas como sendo os principais déficits neuroquímicos. A patologia nigral isolada provavelmente não é suficiente para explicar o desenvolvimento da demência nos pacientes com DPI.¹² Embora existam controvérsias com respeito ao sítio e tipo de patologia envolvida, a demência está provavelmente associada com a difusão das lesões da DPI para outros núcleos subcorticais, bem como para o sistema límbico e córtex cerebral. De acordo com estudos mais recentes, a patologia principal parece ser uma degeneração do tipo corpos de Lewy com perda celular e sináptica nas estruturas corticais e límbicas.^{9,13,14}

Outro artigo recente,¹⁵ entretanto, sugeriu que o inverso pode não ser verdadeiro, ou seja, a presença de corpos de Lewy límbicos ou corticais nem sempre se associam com demência na DPI.

Outros autores¹⁶ sugerem uma ordem ascendente de alterações patológicas da DPI, que se desenvolve em alguns tipos suscetíveis de neurônios. É relatado que as lesões inicialmente ocorrem em certos núcleos do tronco cerebral e núcleo olfatório anterior e, depois disso, áreas menos vulneráveis nucleares subcorticais e corticais ficam, de forma gradual, afetadas. O processo da doença no tronco parece seguir um curso ascendente, quando o derradeiro envolvimento cortical inicia-se com o mesocórtex antero-medial temporal e se espalha pelo neocórtex, começando pelas áreas de associação sensorial e pré-frontais, que são áreas envolvidas

nas funções cognitivas. Este padrão de patologia ascendente do tronco cerebral para as áreas límbica e neocortical pode oferecer uma percepção sobre a razão pela qual as mudanças cognitivas aparecem relativamente tarde na DPI clássica.¹⁷

Quadro clínico e formas de apresentação

Pacientes com DPI podem, teoricamente, ser acometidos por várias e quaisquer formas de demência, como no resto da população. Ocorre, entretanto, um determinado padrão de demência associada à DPI que é presumivelmente causado pelos mesmos tipos de alterações fisiopatológicas que também provocam os sintomas motores.⁷ A demência associada à DPI é caracterizada por:⁴

- 1) Redução ou falta de iniciativa para atividades espontâneas;
- 2) incapacidade de desenvolver estratégias exitosas para a resolução de problemas;
- 3) lentificação dos processamentos mnésticos;
- 4) lentificação do processamento global da informação;
- 5) prejuízo da percepção visuoespacial;
- 6) dificuldades de conceitualização;
- 7) dificuldade na geração de listas de palavras.

Todas as características da demência associada à DPI podem ser visualizadas na Tabela 1. Os critérios diagnósticos para a demência na DPI foram definidos recentemente e divididos em critérios para a demência na DPI provável e possível (Tabela 2).⁶

A demência associada à DPI, na ocasião do diagnóstico, geralmente é de grau leve a moderado e, na exploração clínica, encontram-se mais salientes: lentificação psicomotora e do processamento cognitivo global, disfunção executiva (prejuízo na abstração, na formação de conceitos, na geração espontânea de palavras), disfunções construtivas e das funções visuoespaciais, baixo rendimento em algumas tarefas matemáticas e prejuízo secundário da memória, em que o armazenamento da informação está relativamente bem preservado.^{7,9} Os pacientes têm um melhor desempenho em tarefas de reconhecimento em comparação a tarefas de evocação livre, o que sugere que a capacidade de armazenamento está preservada (como já mencionado), mas a estratégia frontal para acessá-la encontra-se deficiente.¹⁸ Reduzido número de pacientes pode apresentar piora da memória semelhante à encontrada na doença de Alzheimer (DA). Talvez, nestes casos, ocorra a coexistência de patologia relacionada à DPI e à DA, ilustrando uma das dificuldades nosográficas do momento e complicando nosso entendimento de uma demência “pura” associada à DPI. De forma geral, no entanto, a apresentação clínica da demência na DPI difere daquela da DA no sentido de que se encaixaria melhor num padrão de demência subcortical, enquanto que a DA representa o protótipo das demências de padrão cortical. Exemplo disto é que a presença de sinais indicativos de comprometimento cortical (afasia, agnosia, amnésia límbica) grave é rara na demência associada à DPI.⁷

Tabela 1 – Características da demência associada à DPI

| |
|--|
| <p>I. Características centrais</p> <p>1. Diagnóstico de DPI de acordo com os critérios do <i>Queen Square Brain Bank</i></p> <p>2. Uma síndrome demencial com início insidioso e progressão gradual, desenvolvendo-se dentro do contexto de uma DPI estabelecida e diagnosticada pelos dados de história, exame clínico e mental, definidos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprometimento de mais de um domínio cognitivo - Consistindo num declínio a partir do nível pré-mórbido - Déficits graves o suficiente para comprometer a vida diária (social, ocupacional, ou nos cuidados pessoais), independentemente do prejuízo atribuído aos sintomas motores e autonômicos |
| <p>II. Características clínicas associadas</p> <p>1. Características cognitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atenção: comprometida. Comprometimento na atenção espontânea e focal, desempenho pobre em tarefas atencionais; o desempenho pode flutuar durante o dia e entre um dia e outro - Funções executivas: comprometidas. Prejuízo em tarefas que requerem iniciativa, planejamento, formação de conceitos, encontro de regras, mudança de contexto ou manutenção de contexto; velocidade mental prejudicada (bradifrenia) - Funções visuo-espaciais: comprometidas. Comprometimento em tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção e habilidades construtivas - Memória: comprometida. Prejuízo na evocação livre de eventos recentes ou em tarefas que exigem o aprendizado de material novo. A memória usualmente se beneficia de pistas. O reconhecimento é usualmente melhor que a evocação livre - Linguagem: funções centrais amplamente preservadas. Dificuldades de encontrar palavras e compreensão para sentenças complexas pode estar prejudicada <p>2. Características comportamentais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apatia: espontaneidade reduzida; perda de motivação, interesse e comportamento carente de esforço - Mudanças na personalidade e no humor, incluindo características depressivas e ansiedade - Alucinações: principalmente visuais, frequentemente complexas, visões formadas de pessoas, animais ou objetos - Delírios: frequentemente paranóide, como infidelidade, ou delírios de companhias fantasmas (hóspedes indesejáveis morando na casa) - Sonolência diurna excessiva |
| <p>III. Características que não excluem a demência associada à DPI, mas tornam o diagnóstico improvável</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coexistência de qualquer outra anormalidade que pode causar por si mesma alterações cognitivas, mas não considerada a causa da demência, p.ex. presença de doença vascular importante nos exames de neuroimagem - O intervalo de tempo entre o desenvolvimento dos sintomas motores e cognitivos não é conhecido |
| <p>IV. Características que sugerem outras condições ou doenças como causas do prejuízo mental que, quando presentes, tornam impossível o diagnóstico confiável de demência associada à DPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surgimento isolado de sintomas cognitivos e comportamentais no contexto de outras condições tais como: <ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental aguda devido a: <ul style="list-style-type: none"> Doenças ou alterações sistêmicas Intoxicação por drogas • Depressão maior de acordo com o DSM-IV - Características compatíveis com os critérios para “demência vascular provável” de acordo com o NINDS-AIREN (demência no contexto de doença cerebrovascular como indicado pela presença de sinais focais no exame neurológico, como hemiparesia, déficits sensitivos; evidência de doença cerebrovascular importante pela imagem cerebral; e uma relação entre as duas indicada pela presença de um ou mais dos seguintes: início da demência dentro de três meses após um acidente vascular cerebral diagnosticado, deterioração abrupta nas funções cognitivas, e progressão flutuante, em degraus, dos déficits cognitivos). |

Fonte: Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(12):1689-707.*

Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico da demência provável e possível na DPI**Provável demência na DPI**

1. Características centrais: as duas deverão estar presentes

2. Características clínicas associadas:

- Perfil típico de déficits cognitivos, incluindo prejuízo em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos centrais (atenção comprometida, podendo variar; prejuízo nas funções executivas; prejuízo nas funções visuo-espaciais e prejuízo na memória de evocação livre que geralmente se beneficia com pistas)

- A presença de ao menos um sintoma comportamental (apatia, humor depressivo ou ansioso, alucinações, delírios, sonolência diurna excessiva) dá suporte ao diagnóstico de provável demência associada à DPI; ausência de sintomas comportamentais, entretanto, não exclui o diagnóstico

3. Nenhuma das características do grupo III deve estar presente

4. Nenhuma das características do grupo IV deve estar presente

Possível demência na DPI

1. Características centrais: as duas deverão estar presentes

2. Características clínicas associadas:

- Perfil atípico de déficits cognitivos em um ou mais domínios, como p.ex. afasia proeminente ou do tipo receptivo (fluente), ou amnésia pura para estocagem de material (a memória não é beneficiada por pistas ou em tarefas de reconhecimento) com atenção preservada

- Sintomas comportamentais podem ou não estar presentes

3. Uma ou mais das características do grupo III está presente

4. Nenhuma das características do grupo IV deve estar presente

Fonte: Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(12):1689-707.*

Alterações de comportamento também frequentemente são detectadas nos pacientes com demência e DPI.¹⁹ Sua origem precisa, no entanto, é difícil de ser estipulada, uma vez que podem surgir de uma variedade de causas, entre elas: uso freqüente de medicações dopaminérgicas e anticolinérgicas por esta população de pacientes, presença de patologia (corpos de Lewy) tradicionalmente relacionada à evocação de sintomatologia comportamental, tendência a apresentar episódios de confusão mental pela polifarmácia usualmente necessária e pelas limitações motoras graves e intensas, entre outros. Distúrbio de comportamento do sono REM (RBD) é um fenômeno freqüentemente visto em pacientes com DPI e cada vez mais reconhecido na clínica diária. Isto pode ser ainda mais o caso em pacientes que acabam desenvolvendo demência. Uma relação estreita entre a patologia da sinucleína e o RBD foi recentemente descrita, associada a uma observação impressionante de que o RBD precedia a demência ou parkinsonismo em uma média de 10 anos (variando de 2 a 29). Os autores deste artigo sugerem que no contexto da demência degenerativa ou parkinsonismo, o RBD muitas vezes reflete uma sinucleinopatia subjacente.²⁰

Ainda não foi estabelecido, sem dúvida, se os déficits cognitivos encontrados em pacientes com DPI sem demência são precursores de demência. Apesar disso, é interessante se analisar tais déficits, que podem dar uma pista quanto ao local da patologia subjacente aos déficits cognitivos.⁷ Vários trabalhos recentes avaliaram os diferentes tipos de funções cognitivas em indivíduos com DPI não dementes.²¹⁻²⁵

Relação da demência na DPI com a demência com corpos de Lewy (DCL)

A DCL é uma síndrome definida clinicamente e consiste em uma forma de demência primária caracterizada por alteração visuoperceptiva e disfunção executiva acompanhada por 1) alucinações visuais proeminentes; 2) flutuação da atenção; e 3) parkinsonismo. A presença do perfil cognitivo típico juntamente com pelo menos duas destas três características centrais configura o diagnóstico de DCL provável.²⁶

A DPI e a DCL constituem duas apresentações comuns de um mesmo processo patológico subjacente (doença dos corpos de Lewy), o qual se supõe estar relacionado à desregulação de uma proteína da sinapse, a alfa-sinucleína.²⁷

A relação e a diferenciação entre a demência na DPI e a DCL tem sido tradicional motivo de muita disputa e confusão, não obstante já existirem alguns dados clínicos, patológicos e neuroimagnológicos que podem auxiliar na melhor definição de cada uma, ainda que não de forma definitiva, dada a ausência de um marcador biológico padrão-ouro na diferenciação de ambas as entidades.²⁷

A confusão diagnóstica vem do fato de que a demência na DPI e a DCL compartilham muitas características: perfil cognitivo, desempenho atencional, sintomas neuropsiquiátricos, distúrbio do sono, disfunção autonômica, tipo e gravidade do parkinsonismo, sensibilidade aos neurolépticos e responsividade aos agentes anticolinesterásicos. A idade de início, o curso temporal e a responsividade à terapia com levodopa, entretanto, constituem pontos de diferença entre as duas entidades.²⁸ Ainda do ponto de vista clínico, a instabilidade postural e as alterações de marcha parecem mais freqüentes na DCL. Na mesma linha de raciocínio, mas do ponto de vista neuropatológico, a deposição da proteína beta amiloide é mais marcante e mais diretamente relacionada ao prejuízo cognitivo na DCL que na demência da DPI; parece haver maior comprometimento das projeções fronto-hipocâmpais na DCB, como atestado pela maior disfunção executiva nesta entidade; a maior abundância de corpos de Lewy nas regiões corticais temporais na DCL parece se associar com maior freqüência de alucinações visuais e delírios; o comprometimento patológico diferencial do estriado entre as duas entidades pode explicar particularidades no tipo de parkinsonismo exibido em cada uma delas.²⁹

As diretrizes atuais sugerem que para que o diagnóstico de DCL seja estabelecido é necessário que o início dos sintomas de demência preceda ou ocorra simultaneamente com os sinais de parkinsonismo.²⁶ Quando o período entre o início dos sintomas parkinsonianos e o posterior surgimento da síndrome demencial for ≥ 1 ano, o diagnóstico que se impõe é o de demência associada à DPI: é a chamada "regra de um ano". Obviamente que tal conduta pode parecer arbitrária e carente de bases clínicas e neuropatológicas racionais⁶ e vem sendo criticada por autores que consideram a DCL e a demência na DPI como extremos opostos de um mesmo espectro de distúrbios.³⁰ Reforça esta teoria do espectro o fato de ambas as entidades apresentarem em comum o mesmo tipo de marcador histopatológico (corpúsculos de Lewy), ainda que sua distribuição no encéfalo tenha ligeiras diferenças (mais

conspícua nas áreas corticais na DCL, ao contrário do predomínio subcortical na demência da DPI).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da demência na DPI com outras formas de demência que cursam com parkinsonismo pode ser extremamente laborioso e complexo, posto que muito frequentemente existem sobreposições entre os quadros clínicos e apresentações neuropsicológicas.

Os principais diagnósticos a serem considerados no diferencial com a DPI são:

- 1) DA associada ao parkinsonismo;
- 2) DCL;
- 3) paralisia supranuclear progressiva (PSP);
- 4) degeneração córtico-basal (DCB);
- 5) atrofia de múltiplos sistemas (AMS);
- 6) parkinsonismo vascular (geralmente associado à encefalopatia arteriolar isquêmica subcortical ou doença de Binswanger);
- 7) parkinsonismo associado à hidrocefalia de pressão normal.

A seguir, detalharemos alguns aspectos relevantes dos diagnósticos diferenciais acima listados.

1. Demência na DPI x DA x DCL x PSP

Existem várias dificuldades neste diagnóstico diferencial, principalmente no que concerne à proximidade de ambas em várias de suas características. Existem evidências robustas de que a DPI e a DA comungam alguns mecanismos neuropatológicos (como, por exemplo, a presença de placas senis, degeneração neurofibrilar e granulovacuolar) e neuroquímicos (comprometimento dos núcleos colinérgicos basais, comprometimento da via noradrenérgica ao nível do *locus ceruleus*, comprometimento dos sistemas dopaminérgicos mesocorticais, déficit de receptores nicotínicos corticais), comuns entre as duas entidades. Cabe ressaltar, entretanto, que é nos pacientes com DPI portadores de quadros demenciais mais graves e em estágios mais tardios que tais alterações histopatológicas e bioquímicas aparentadas com a DA se fazem notar mais claramente. Isto posto, fica mais claro entendermos porque alguns autores propõem o entendimento de um continuum entre a DPI “pura” e a DA, passando pela demência associada à DPI.³¹

Aarsland et al. conduziram importante estudo em 2003 comparando o perfil neuropsicológico da demência em quatro transtornos neurodegenerativos diferentes: demência na DPI, DCL, DA e PSP.³² Este estudo usou a escala de avaliação da demência (uma escala que é particularmente sensível à disfunção executiva) para se comparar os pacientes com as diferentes formas de demência, encontrando um perfil de déficits cognitivos diferentes entre essas doenças. No geral, os achados reconfirmaram as semelhanças entre a demência na DPI e a DCL, bem como as diferenças que ambas apresentam quando comparadas à DA. Em contraste com a DA, os pacientes com demência na DPI e DCL tiveram subescores de memória maiores, mas subescores menores de iniciação e perseveração, bem como subescores de construção mais baixos, e pacientes com DCL apresentaram menor subescore de conceituação. Em comparação aos pacientes com PSP, aqueles com DCL e demência na DPI tiveram subescores de memória mais baixos. Não houve diferenças significativas em nenhum dos subescores entre indivíduos com demência na DPI e DCL no grupo com demência grave; a única diferença foi um alto subescore de conceituação nos pacientes com demência na DPI em comparação aos pacientes com DCL no grupo que apresentava demência leve

a moderada. O estudo enfatizou adicionalmente as semelhanças entre a DCL e a demência na DPI, e as diferenças entre os perfis cognitivos entre esses dois transtornos e a DA. Uma vez que os subescores de memória dos pacientes com demência na DPI e DCL situavam-se entre os da DA e PSP, os autores sugeriram que o padrão cognitivo na DCL e DPI pode refletir uma sobreposição dos déficits subcorticais com os déficits tipicamente associados à DA. Isto é, porém, difícil de aceitar, pois, como os autores admitem, a escala de avaliação de demência não discrimina o tipo de prejuízo de memória, ou seja, se é causado por déficit de codificação ou recuperação. Trabalhos iniciais demonstraram que a DA está tipicamente associada à codificação, enquanto a demência na DPI e DCL estão associadas a déficits de recuperação. Os autores concluíram também que, por causa da quase sobreposição de perfis clínicos, a demência na DPI e DCL podem ser vistas como partes de um espectro de distúrbios com corpos de Lewy.

Um outro trabalho recente³³ (que também comparou as características clínicas da demência na DPI com a DCL e DA) chegou a conclusões semelhantes às apontadas no parágrafo anterior. Neste estudo de Noe et al., conduzido em 2004, os pacientes com DCL, DPI com demência e DA foram pareados pela gravidade da demência. Psicose associada à piora cognitiva no início da doença foi mais freqüente nos indivíduos com DCL; os pacientes com DCL e DPI com demência apresentaram desempenho significativamente pior nas funções de atenção e melhor nos testes de memória que aqueles com DA. Não foram encontradas diferenças importantes entre o grupo com DPI com demência e os pacientes com DCL em nenhum dos testes neuropsicológicos realizados.

As diferenças entre os pacientes com DA, DCL, e “DPI com piora cognitiva” também foram estudadas por meio do teste do desenho do relógio (TDR).³⁴ Não houve diferenças significativas entre os três grupos em uma medida quantitativa global do desempenho no TDR. Ocorreram, entretanto, diferenças qualitativas: os pacientes com DCL foram mais propensos a fazer erros conceituais do que aqueles com DA ou DPI, e pacientes com DCL fizeram mais erros de planejamento do que aqueles com DA. Essas diferenças resultaram em uma considerável acurácia de classificação de aproximadamente 70% entre DCL *versus* DA e DCL *versus* DPI com piora cognitiva. Os autores concluíram que, apesar de algumas diferenças nas características qualitativas, como instrumento único, o TDR oferece capacidade limitada de discriminação entre esses transtornos.

2. Demência na DPI x DCB

Na prática, esta constitui uma das confusões diagnósticas mais freqüentes, principalmente quando nos estágios iniciais da DCB. Na DCB, verifica-se importante comprometimento cortical, além das alterações subcorticais, sendo que na DPI apenas estas últimas são verificadas, ocasionando, portanto, um padrão de demência do tipo subcortical. A presença e a importância do tremor no cenário clínico da DPI são muito mais destacadas que na DCB, na qual este sinal ocorre em apenas pouco mais da metade dos casos.³⁵ A progressão da doença é mais acelerada na DCB que na DPI. Uma das principais características diferenciadoras das duas entidades é a resposta pobre e não sustentada à levodopa no caso da DCB, ao contrário do que ocorre com a DPI.³⁶

3. Demência na DPI x AMS

A AMS é uma doença neurodegenerativa complexa caracterizada principalmente por disfunção autonômica, parkinsonismo, ataxia cerebelar e sinais piramidais em qualquer combinação. Tanto a AMS

quanto a DPI são atualmente classificadas como sinucleinopatias e ambas compartilham alguns sinais parkinsonianos, porém, com intensidade, localização e evolução diferentes, bem como diferente é a distribuição das lesões encefálicas em cada uma das condições.³⁷

Apesar de alguns elementos comuns, existem várias diferenças entre ambas as entidades: a AMS é uma doença rara; a idade de início da AMS é mais precoce; a evolução é mais rápida na AMS; o parkinsonismo é menos assimétrico na AMS; o tremor de repouso é raro na AMS e freqüente na DPI; a estabilidade postural é comprometida precocemente na AMS ao contrário da DPI; alucinações praticamente inexistem na AMS, porém ocorrem com relativa freqüência na demência da DPI; sinais cerebelares e piramidais ocorrem na AMS, mas não na demência da DPI; as alterações neuropsicológicas são mais discretas (ou mesmo ausentes nas fases iniciais) e a presença de demência fala contra a possibilidade de AMS; sintomas como distonia orofacial, estridor e distúrbio comportamental do sono REM são mais comuns na AMS; há pobre resposta à levodopa na AMS; há presença de inclusões oligodendrogliais na neuropatologia da AMS, mas não na demência da DPI.³⁸

4. Demência na DPI x parkinsonismo vascular

Nos pacientes com parkinsonismo vascular (geralmente devido à doença arteriolar subcortical, também conhecida como doença de Binswanger), a síndrome extrapiramidal é dominada pela bradicinesia, sendo que geralmente não ocorre tremor de repouso (e raramente observam-se rigidez, sinais frequentemente encontrados na demência da DPI). Ao invés destes sinais, são observados no parkinsonismo vascular paralisia pseudobulbar, distúrbio de marcha e incontinência urinária, associados à demência. A terapia com levodopa é ineficaz, diferentemente do que ocorre com a demência na DPI. Além disso, no parkinsonismo vascular não se observa perda neuronal na substância negra, mas sim leucoaraiose e lacunas na substância branca encefálica e nos gânglios da base.³⁹

5. Demência na DPI x HPN

A HPN é classicamente conceituada como sendo uma dilatação ventricular sem hipertensão (pressão líquórica média abaixo de 18 cm de água), acompanhada de uma tríade progressiva de sintomas: distúrbio de marcha, incontinência urinária e deterioração cognitiva.⁴⁰

Se por um lado a tríade sintomática da HPN pode facilmente ser encontrada na demência da DPI, por outro existem muitos relatos anedóticos de HPN causando parkinsonismo. Embora se pudesse argumentar que tais pacientes fossem portadores de HPN e DPI, a reversibilidade dos sintomas extrapiramidais com a drenagem líquórica e a falta de resposta à levodopa falam contra uma comorbidade nestas situações.⁴¹⁻⁴³

O diagnóstico diferencial entre as duas entidades, entretanto, não oferece muita dificuldade, uma vez que os exames de neuroimagem sempre demonstrarão uma ventriculomegalia exuberante nos casos de HPN, característica ausente nos casos de demência na DPI.

Neuroimagem

Uma revisão de achados de estudo iniciais de neuroimagem em pacientes com parkinsonismo e demência pode ser verificada em um artigo recente.⁴⁴ Vários novos estudos de imagem estrutural e funcional ampliaram esses achados.

Em geral, pode-se observar à neuroimagem estrutural destes pacientes atrofia de predomínio subcortical. Os ventrículos laterais (principalmente os cornos frontais) estão frequentemente aumentados, o que sugere, indiretamente, tal padrão de atrofia.

As mudanças estruturais no caudado, como avaliadas *in vivo* pela ressonância magnética (RM), não parecem contribuir para a piora cognitiva observada entre os pacientes com DP, DP com demência e DA. Ao menos, foi o que constatou Almeida et al.⁴⁵ em seu estudo de imagem estrutural com o uso de RM e volumetria. Segundo os mesmos, não ocorreram diferenças significativas no volume total do cérebro ou do caudado entre pacientes com DPI e DPI com demência, enquanto aqueles com DA apresentaram uma diminuição relevante do volume total do cérebro e caudado, em comparação aos controles e aos pacientes com DPI. Não foram verificadas correlações significativas entre o volume do caudado e a função cognitiva global, desempenho executivo ou velocidade de processamento.

Em outro estudo de RM, porém funcional, usando imagens relacionadas a uma função específica, foi sugerido que a hipoatividade nos circuitos fronto-estriatais podem ser subjacentes aos déficits cognitivos em pacientes com DPI inicial.⁴⁶ Para este estudo foram comparados grupos de pacientes com DPI, com e sem piora cognitiva, pareados por todas as outras médias clínicas. A RM funcional revelou reduções significativas da intensidade do sinal durante um paradigma de memória operacional, em locais específicos estriatal e frontal nos indivíduos com piora cognitiva, quando comparados com aqueles sem prejuízo da cognição, sugerindo que os déficits cognitivos na DPI são acompanhados de mudanças neurais relacionadas às mudanças que acompanham déficits motores, mas são distintas das mesmas.

Um estudo de tomografia com emissão de fóton único (SPECT), que mediu o fluxo regional cerebral em pacientes com DPI não dementes, demonstrou hipoperfusão bilateral occipital e parietal posterior, em comparação aos controles.⁴⁷ Houve uma forte correlação positivamente ao desempenho em um teste visual (matrizes progressivas coloridas de Raven) e ao fluxo regional cerebral na área de associação visual direita, sugerindo que a hipoperfusão occipital provavelmente tenha relação com a piora da cognição visual em pacientes com DPI.

Déficits colinérgicos foram descritos em espécimes patológicos de pacientes portadores de DPI e demência. Déficits colinérgicos nestes pacientes podem também ser observados *in vivo*, com o uso de neuroimagem funcional (tomografia por emissão de pósitrons - PET), e parece ser mais grave que o observado na DA.⁴⁸ Este mesmo estudo revelou que a atividade média da acetilcolinesterase cortical, em comparação com os controles, foi mais baixa nos pacientes com DPI e demência (20%), seguidos por aqueles com DPI sem demência (13%) e DA (9%). A atividade diminuída da acetilcolinesterase cortical parece, então, ser mais característica de indivíduos com DPI e demência que daqueles com DA leve.

Outro estudo de PET, que utilizou 18F-dopa como marcador para avaliar a função dopaminérgica em pacientes com DPI com demência, mostrou captação de 18F-dopa diminuída bilateralmente no estriado, mesencéfalo e área cingulada anterior, em comparação a controles normais.⁴⁹ Uma diferença relativa na captação de 18F-dopa entre pacientes com DPI e DPI com demência foi um declínio bilateral na área cingulada anterior e estriado ventral, e no núcleo caudado direito, no grupo de DPI com demência. Os autores concluíram que a demência na DPI está associada a uma piora da função dopaminérgica mesolímbica e no caudado.

Tratamento

A sobrevida na DPI após o surgimento da doença é, em média, de 9 a 12 anos. Estes dados da história natural da DPI, já expostos previamente, nos fornecem algumas dicas sobre a abordagem farmacológica nesta doença: iremos lidar com pacientes predominantemente idosos e que deverão utilizar a medicação muitas vezes por mais de uma década. O tratamento da demência na doença de Parkinson idiopática é ainda mais complexo, já que envolve o tratamento conjunto de duas doenças degenerativas, em tese, ou pelo menos um mesmo processo degenerativo com duas apresentações fenotípicas diferentes (ainda que fisiopatologicamente, provavelmente, devem estar relacionadas). O tratamento de cada condição em separado já é complexo e, portanto, torna-se natural esperar complexidade ainda maior no tratamento simultâneo das duas condições.

A complexidade do tratamento desta associação aumenta ainda mais quando se lembra que o tratamento de uma condição pode interferir com o da outra. Como exemplo disto, pode-se recordar que o tratamento anticolinérgico habitualmente usado na DPI pode piorar os sintomas cognitivos da demência. Da mesma forma, medicações antipsicóticas utilizadas para o tratamento de comportamentos alterados presentes na demência podem agravar sintomas extrapiramidais da DPI. Medicações dopaminérgicas usadas na DPI podem gerar ou agravar sintomas comportamentais associados à demência. E assim por diante.

Os inibidores de colinesterase foram testados nessa população de pacientes com base nos déficits substanciais dos marcadores colinérgicos na DPI com demência. Foram reunidas evidências preliminares quanto aos inibidores de colinesterase como um tratamento eficaz da demência na DPI, mas elas precisam ser confirmadas por estudos clínicos randomizados e controlados suficientemente amplos. Estes estudos já estão em andamento. De qualquer forma, a utilidade deste grupo de medicações para a demência na DPI parece ser inequívoca e talvez até por isto já sejam amplamente utilizados na prática médica. Ainda resta a dúvida se os efeitos anticolinesterásicos destas medicações não poderiam agravar alguns dos sintomas da DPI (tremor, por exemplo).⁶

Um estudo conduzido pela maior autoridade atual em demência associada à DPI, e que se tornou referência na área, proporcionou razoável evidência quanto à utilidade dos anticolinesterásicos no tratamento desta condição.⁵⁰ Neste estudo randomizado e controlado com placebo, Emre et al. usaram a rivastigmina em 541 pacientes (apenas 410 completaram o estudo). Um benefício significativo foi observado nas medidas primárias (Impressão Clínica Global – CGI e ADAS-Cog), como também nas secundárias (atividades da vida diária, Inventário Neuropsiquiátrico – NPI, mini-exame do estado mental, testes de fluência verbal, desenho do relógio e de atenção). Embora não fossem observadas pioras nos sintomas motores em escalas formais de mensuração, um aumento do tremor foi registrado entre os efeitos colaterais de alguns pacientes tratados com a rivastigmina. Entre outros efeitos colaterais, foram reportadas também altas taxas de náuseas e vômitos.

Em um estudo aberto, 28 pacientes com DPI e demência foram tratados com rivastigmina durante 26 semanas, sendo que 20 deles completaram o estudo.⁵¹ Ocorreu melhora significativa nas medidas cognitivas, incluindo o subescore mental da Escala Unificada para

Avaliação da Doença de Parkinson e no escore total da subescala cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog) na semana 26. Os subescores nos itens de reconhecimento, encontro de palavras, memorização de instruções e concentração da ADAS-Cog também melhoraram significativamente; o escore motor da Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson permaneceu inalterado. O mesmo grupo descreveu os efeitos da rivastigmina no eletroencefalograma quantitativo de pacientes com DPI e demência, que mostrou um aumento relevante na atividade alfa relativa e uma tendência de aumento na atividade beta e de diminuição na atividade.⁵²

Em outro estudo aberto, 16 pacientes com DPI e demência foram tratados com galantamina durante oito semanas; 13 deles completaram o estudo. Foi notada uma melhora no escore mental global em oito, enquanto quatro pioraram. Ocorreu uma melhora significativa no TDR e uma tendência de melhora no Mini-Exame do Estado Mental e na fluência verbal. As alucinações melhoraram em sete dentre nove pacientes. O parkinsonismo melhorou em seis indivíduos, mas uma piora leve do tremor foi observada em três.⁵³

Em outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, que envolveu 16 pacientes, o donepezil melhorou significativamente as subescalas de memória. Houve tendência a uma melhora na velocidade psicomotora e na atenção. Não ocorreram diferenças entre os dois grupos em relação ao estatus psiquiátrico, função motora ou atividades da vida diária no início ou no final do estudo. Quatro pacientes que tomaram donepezil saíram prematuramente da pesquisa por causa de eventos adversos, dois por motivo de efeitos colaterais colinérgicos e um devido ao aumento do parkinsonismo. A razão do quarto caso não foi mencionada.⁵⁴

Os resultados desses três estudos, embora limitados pelo desenho aberto e pela amostra pequena, estão alinhados com os dos trabalhos clínicos prévios com donepezil, rivastigmina e tacrina, que foram revisados em um artigo recente e sugeriram que os inibidores da colinesterase podiam ser úteis no tratamento de pacientes com demência na DPI.⁵⁵

Uma das principais características clínicas da demência de forma geral e da demência na DPI de forma particular é a presença de sintomas psicológicos e comportamentais, especialmente sintomas psicóticos. Acredita-se que a medicação que mais eficazmente trataria tais sintomas na demência associada à DPI seria a clozapina; porém, pela sua dificuldade de manuseio, na prática raramente a mesma é utilizada. Uma análise retrospectiva de todos os pacientes com DPI que receberam quetiapina, um antipsicótico atípico, foi feita em um único centro.⁵⁶ Entre os 106 pacientes com duração média de tratamento de 15 meses e uma dose média de 60 mg/dia, 82% tiveram resolução completa ou parcial da psicose, 18% não tiveram nenhuma melhora, e 32% apresentaram piora motora, embora não grave o suficiente para levar à descontinuação. De modo interessante, foi observada demência naqueles menos respondedores à quetiapina, e a piora motora tendeu a ocorrer mais em pacientes dementes. Intuitivamente (por enquanto, já que os estudos crescem muito nesta área e logo nossa conduta será baseada mais em evidências), como regra geral deve-se dar preferência aos antipsicóticos atípicos para o tratamento destes distúrbios na demência associada à DPI.

Financiamento e conflito de interesses

| Membro do grupo de autores | Local de trabalho | Verba de pesquisa ¹ | Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ² | Honorários de palestrante | Participação acionária | Consultor/ Conselho consultivo | Outro ³ |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------|---|---------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Leonardo Caixeta | UFG | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Renata Teles Vieira | CRER | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UFG = Universidade Federal de Goiânia; CRER = Centro de Reabilitação e Readaptação.

Para mais informações, consultar Instruções aos autores.

Referências

- Miguel EC, Rauch SL, Leckman JF. *Neuropsychiatry of the basal ganglia*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997.
- Lyketsos CG, Kozauer N, Rabins PV. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):111-24.
- Teive HA, Zavala JA, Iwamoto FM, Sá D, Carraro H Jr, Werneck LC. As contribuições de Charcot e de Marsden para o desenvolvimento dos distúrbios do movimento nos séculos XIX e XX. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):633-6.
- Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;47(6 Suppl 3):S146-52.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Kerczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707.
- Emre M. Dementia in Parkinson's disease: etiology and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:399-404.
- Parkinson Study Group. Datatop: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1989;46:1052-60.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003(4);2:229-37.
- Reich EG. Demencias subcorticales en enfermedades extrapiramidales. In: Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA, editores. *Demencia - Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires: Bayer; 1997.
- 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.
- Calne DB. *Neurodegenerative Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994.
- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 6):S63-S71.
- Kövári E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2003;106(1):83-8.
- Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):852-6.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
- Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*. 2003;54(2):235-8.
- Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, editors. *Handbook of neuropsychology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Sciences BV; 2001.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):492-6.
- Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, Schmeichel AM, Smith GE, Petersen RC, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Knopman DS, Schenck CH, Mahowald MW. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(1):40-5.
- Crucian GP, Barrett AM, Burks DW, Riestra AR, Roth HL, Schwartz RL, Triggs WJ, Bowers D, Friedman W, Greer M, Heilman KM. Mental object rotation in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(7):1078-87.
- McNamara P, Durso R, Brown A, Lynch A. Counterfactual cognitive deficit in persons with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1065-70.
- Kensinger EA, Shearer DK, Locascio JJ, Growdon JH, Corkin S. Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2003;17(2):230-9.
- Péran P, Rascol O, Démonet JF, Celsis P, Nespoulous JL, Dubois B, Cardebat D. Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(2):150-6.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(Pt 3): 550-60.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Kerczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londo E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72. Erratum in: *Neurology*. 2005;65(12):1992.
- Burn DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(6):572-9.
- McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3(1):19-28.
- 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.
- McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol*. 2007;7(6): 374-82.
- Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol*. 2006;59(3):449-58.
- Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1215-20.
- Noe E, Marder K, Bell KL. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2004;19(1):60-7.
- Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16(2):85-92.

35. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, Bhatia KP, Greene PE, Przedborski S, Seal EC, Burns RS, Hauser RA, Gauger LL, Factor SA, Molho ES, Riley DE. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol*. 1998;55(7):957-61.
36. Koller WC, Montgomery EB. Issues in the early diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49(1 Suppl 1):S10-25.
37. Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F. Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 6):S34-42.
38. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93-103.
39. Szirmai I, Kovács T. Parkinson syndrome and cognitive disorders. *Ideggyogy Sz*. 2002;55(7-8):220-5.
40. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2000;247(1):5-14.
41. Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord*. 1997;12(1):53-60.
42. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord*. 1994;9(5):508-20.
43. Miodrag A, Das TK, Shepherd RJ. Normal pressure hydrocephalus presenting as Parkinson's syndrome. *Postgrad Med J*. 1987;63(736):113-5.
44. Burn DJ, O'Brien JT. Use of functional imaging in Parkinsonism and dementia. *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 6):S88-S95.
45. Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, Gholkar A, Burn D, O'Brien JT. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(2):57-63.
46. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. 2003;23(15):6351-6.
47. Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):419-22.
48. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2003;60(12):1745-8.
49. Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Brooks DJ. Striatal and extra-striatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18 F]fluoro-l-dopa PET study. *Brain*. 2002;125(Pt 6):1358-65.
50. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
51. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(5):368-73.
52. Fogelson N, Kogan E, Korczyn AD, Giladi N, Shabtai H, Neufeld MY. Effects of rivastigmine on the quantitative EEG in demented Parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(4):252-5.
53. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(10):937-41.
54. Leroi I, Brandt J, Reich SG. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):1-8.
55. Burn DJ, McKeith IG. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 6):S72-9.
56. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2003;18(5):510-4.