

## TULBURĂRI COGNITIVE MINORE ÎN BOALA PARKINSON

### MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE

Asist. univ. dr. *Cristian Falup-Pecurariu*

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov  
Secţia Clinică Neurologie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Braşov  
Autor corespondent: *Cristian Falup-Pecurariu; crisfp100@yahoo.co.uk*

#### Abstract:

On the spectrum of non-motor symptoms, the cognitive dysfunction and dementia have a central role. Due to increase in life expectancy, the prevalence of cognitive dysfunction and dementia is increasing. In the last period there is more data on epidemiologic, clinical, genetic, and imagistic of cognitive disturbances in Parkinson's disease which could help in better understanding of this phenomenon. During last years it was an increasing importance of mild cognitive impairment (MCI) in Parkinson's disease (PD). This paper is a review of definition of MCI, its epidemiology, diagnoses, and prognostic factors for conversion to dementia.

**Key-words:** Parkinson's disease, mild cognitive impairment, diagnostic

Spectrul tulburărilor non-motorii în Boala Parkinson (BP) este larg și cuprinde tulburări de somn, tulburări cognitive, durere, tulburări de olfacție, tulburări gastrointestinale.

În cadrul acestui spectru, disfuncția cognitivă și demența ocupă un loc central. Odată cu creșterea speranței de viață crește și prevalența BP și a demenței. În ultimii ani au fost publicate date importante din punct de vedere epidemiologic, clinic, genetic și imagistic care au dus la o mai bună înțelegere a acestor fenomene [5].

Bolile cu corpi Lewy sunt împărțite de DLB/PDD Working Group [10] în felul următor:

1. Boli cu Corpi Lewy: Boala Parkinson, Boala Parkinson cu demență, demența cu Corpi Lewy.
2. Demențele cu corpi Lewy: Boala Parkinson cu demență, demența cu corpi Lewy.

În diferențierea acestora se folosește regula de 1 an a simptomelor și semnelor clinice: dacă în primul an de evoluție tulburările cognitive/demența sunt manifestările principale, se discută de demența cu corpi Lewy, iar dacă demența apare în evoluția îndelungată a unui pacient cu Boală Parkinson se definește Boala Parkinson cu demență [10].

Procesul deteriorării cognitive este un continuum între starea de integritate cognitivă și

demență, trecând prin conceptul de tulburare cognitivă minoră.

Tulburările cognitive la pacienții fără demență în Boala Parkinson au fost definite în decursul timpului astfel:

3. Boala Parkinson cu afectare cognitivă fără demență [6]
4. Tulburare cognitivă minoră (mild cognitive impairment, MCI).

Tulburarea cognitivă minoră este folosită în BP pentru a defini un nivel al afectării cognitive care nu e asociată cu afectare funcțională atât de semnificativă, pentru a putea fi încadrată ca și demență. Au fost 2 tipuri de definiții: a.) criteriile Petersen pentru tulburare cognitivă ușoară, MCI [23, 24]; b.) deviația standard  $\geq 1.5$  sub normele corectate pentru vârstă la testele neuropsihologice, în cel puțin 1 domeniu.

Definiția corectă și elaborată a MCI (mild cognitive impairment) ajută la recunoașterea precoce a simptomelor în faza precoce a bolii, a factorilor implicați în conversia de la MCI la demență în cadrul BP.

În funcție de domeniul afectat, s-au definit 2 tipuri de MCI: 1.) subtipul amnestic în cazul afectării memoriei, care poate fi într-un singur domeniu sau mai multe; 2.) subtipul non-amnestic, în cazul afectării celorlalte funcții cognitive, care, similar poate fi într-un singur domeniu sau mai multe [24].

Datele epidemiologice și studiile longitudinale demonstrează că mulți pacienți cu BP vor dezvolta demență [1]. Prevalența demenței în cadrul BP este de aproximativ 30% [2]. Dacă considerăm ca un continuum procesul de degenerare de la cogniție normală la demență, trecând prin stadiul intermediar de MCI, putem să estimăm că prevalența MCI este de cel puțin 30%, adică cel puțin același procent ca și demența. Datele cumulative de la 1000 de pacienți au demonstrat o prevalență a MCI de 25.8% [3]. Factorii care sunt implicați în procesul de transformare de la MCI la demență nu sunt cuantificați exact până la ora actuală. Sunt în desfășurare cercetări intense pentru a clarifica acești factori.

Datele de până la ora actuală sugerează că MCI se corelează cu vârsta înaintată [6, 13]. În interpretarea acestor studii trebuie să avem în vedere că odată cu înaintarea în vârstă probabilitatea tulburărilor cognitive și a demenței este mai mare. Severitatea BP a fost corelată cu MCI [6, 13]. Pe de altă parte, MCI se corelează cu debutul BP mai tardiv [19]. De asemenea, lipsa educației sau nivelul redus de educație este corelat cu MCI [21]. Afectarea într-un singur domeniu al MCI a fost mai des întâlnită decât MCI multi-domeniu. MCI în domeniul non-amnestic a fost mai comună decât MCI în domeniul amnestic la pacienții cu afectare într-un singur domeniu [21].

Odată pus diagnosticul de MCI, interesează factorii care sunt implicați în progresia către demență. Există puține date epidemiologice care să ofere un răspuns exact la această problemă. Într-un interval de tip de 2-5 ani, procentul celor care au dezvoltat demență a fost de 20-60% [3, 4, 18, 28]. Pacienții nou-diagnosticați au prezentat declin în domeniile cognitive pe o perioadă de câțiva ani [9, 20].

Din punct de vedere neuroimagic, MCI la pacienții netratați s-a asociat cu hipometabolism cerebral. Aceasta începe din stadiul precoce, independent de terapie și dizabilitate motorie. Aceste date sugerează că implicarea precoce a regiunii corticale posterioare, așa cum se întâlnește în demența din BP, ar putea reprezenta un marker precoce al demenței. Studii longitudinale vor trebui să confirme sau să infirme această ipoteză [22].

Recent au fost publicate criteriile de BP-MCI [12].

Criterii de includere:

1. Diagnosticul BP bazat pe UK PD Brain Bank Criteria
2. declin gradual, în contextul BP, în domeniul cognitiv, raportat fie de pacient sau observat de clinician.
3. deficite cognitive în testările neuropsihologice sau pe o scală de abilități cognitive globale.
4. deficitele cognitive nu sunt suficiente să interfere cu independența funcțională, cu toate că dificultăți subtile în teste funcționale complexe pot să fie prezente.

Criterii de excludere:

1. diagnosticul de demență în BP bazat pe criteriile MDS Task Force
2. alte explicații ale tulburărilor cognitive (ex. delir, stroke, depresie majoră, anomalii metabolice, efecte adverse ale medicației sau traumatisme cranio-cerebrale).
3. Alte comorbidități asociate - BP (ex. afectare motorie sau anxietate severă, depresie, somnolență diurnă excesivă, sau psihoză), care, în opinia clinicianului, influențează semnificativ testele cognitive [19].

Datele în acest domeniu sunt preliminare. Sunt necesare studii suplimentare care să valideze măsurile care sunt senzitive la modificările inițiale ale activităților independente ale vieții zilnice [11].

MMSE este o scală utilizată de către practicieni pentru a evalua funcția cognitivă. Au existat critici la adresa acestei scale. Pentru a îmbunătăți sensibilitatea de a discrimina cazurile cu tulburări cognitive, au fost elaborate mai multe scale. Una dintre acestea este

Montreal Cognitive Assessment Performance (MoCA). Aproximativ jumătate din pacienții cu BP și cu MMSE normal, au avut tulburări cognitive bazat pe scorul MoCA. Această scală are sensibilitate mai mare decât MMSE în detectarea tulburărilor cognitive.

Pe de altă parte Mattheu și colab. [14] au evaluat Mattis Dementia Rating Scale 2 pentru screeningul MCI și demență. Evaluarea a 22 pacienți sănătoși de control, 22 cu MCI amnestic, 22 cu MCI în cadrul Bolii Parkinson, 16 cu demență în cadrul Bolii Parkinson și 22 cu Demență Alzheimer, nu au găsit nici o diferență

între grupurile cu MCI. MDRS-2 nu este atât de specifică pentru a diferenția între MCI amnestică și MCI în cadrul Bolii Parkinson [14].

Este cunoscută etiologia multifactorială a dizabilității în BP. Atunci când evaluăm un pacient cu BP trebuie să avem în vedere componenta motorie a bolii, somnolența diurnă excesivă, oboseala, tulburările de dispoziție. Toate acestea pot să interfereze cu performanțele cognitive. De exemplu, tremorul și rigiditatea pot să interfereze cu testele care se fac în timp limitat, prin scăderea posibilităților motorii. În acest domeniu există puține date de corelație [11].

Persoanele cu atitudini intelectuale superioare trebuie să aibă tulburări cognitive accentuate pentru a se putea observa o diferență mai mare de 1.5 DS [26].

Una din trăsăturile esențiale în diagnosticul MCI este modificarea statusului cognitiv. Definierea conceptului de MCI nu i-a în discuție doar o valoare a MCI, ci modificarea în cogniție [11].

Variabilitatea în estimarea prevalenței se datorează în mare parte diferențelor metodologice în definirea disfuncției cognitive, selecția testelor neuropsihologice și grupurile de control față de care se aplică normativele de control [25].

Conceptul de MCI este cel care la ora actuală domină definierea declinului cognitiv în BP. Cu toate acestea, se pune problema dacă toate tulburările cognitive sunt tulburări cognitive minore?

Dacă se presupune o degradare liniară a tulburărilor cognitive în BP, cele mai subtile deficite cognitive trebuie luate ca și semne precoce de demență. Conceptul de MCI în BP se suprapune peste celelalte concepte folosite pentru celelalte tipuri de demență.

Este cunoscut că profilul deteriorării cognitive nu este liniar ca în acest model. Este cunoscut că în BP are loc o disfuncție la nivelul funcțiilor executive frontale, cuprinzând memoria de lucru, memoria verbală de rememorare a cuvintelor. Pacienții cu demență au alterate funcțiile depinzând în special de partea posterioară a cortexului [15]. Una din problemele cheie ale diagnosticului de MCI este acela că pacientul trebuie să realizeze existența tulburărilor cognitive. Pacientul sau aparținătorii pot relata prezența acestora. Acești pacienți trebuie să beneficieze de o baterie complexă de

evaluare neuropsihologică care să pună în evidență o afectare a memoriei sau a altei afectări cognitive.

În viitor sunt necesare studii longitudinale ale MCI în BP care să încorporeze biomarkeri pentru a putea face predicții referitoare la factorii implicați în conversia de la MCI la stadiul de demență [7].

În încercarea de a cuantifica neurodegenerarea în stadiile declinului cognitiv, Weintraub și colab. [27] au cuantificat morfometria prin analiza voxel-based. Atrofia hipocampică poate fi considerată un biomarker al declinului cognitiv inițial. Acest declin se referă la alterarea procesului de encodare a memoriei și stocaj. Prin această metodă pot fi identificate regiuni difuze de atrofiere corticală de substanță cenușie și albă la începutul declinului cognitiv. Pacienții de novo, sunt mai afectați în strategia de memorie de lucru decât lotul de control cu sănătoși. Tratamentul cu agonști dopaminergici pare să îmbunătățească funcția executivă frontală și să înrăutățească funcția lobului temporal, în special memoria vizuală [16].

MCI în BP demonstrează heterogenitate în manifestările clinice, imagistică, evaluare neuropsihologică, neuropatologie, ceea ce sugerează o activitate a rețelei metabolice anormală care implică sisteme corticale și subcorticale [8]. Atrofia substanței cenușii marcate apare în BP cu demență, dar este mai puțin marcată în BP-MCI. Uneori atrofia substanței cenușii precede dezvoltarea demenței [17].

### Concluzii:

1. Tulburarea cognitivă minoră în Boala Parkinson este comună.
2. Există o heterogenitate în definierea acestui concept clinic, precum și a domeniilor afectate.
3. Existența acestor tulburări cognitive par să plaseze pacientul cu Boala Parkinson la risc să dezvolte demență.
4. Recentele criterii clinice din ghiduri trebuie validate în studii independente.

### Bibliografie

- [1] Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study, Arch Neurol. 2003 Mar; 60(3): 387-92.

- [2] Aarsland D., Zaccai J., Brayne C. - A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease, *Mov Disord.* 2005 Oct; 20(10): 1255-63.
- [3] Aarsland D., Bronnick K., Williams-Gray C., et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis, *Neurology* 2010, Sep 21; 75(12):1062-9.
- [4] Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study, *Neurology* 2001 Mar 27; 56(6): 730-6.
- [5] Emre M. (Edited by), *Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease*, Oxford University Press 2010.
- [6] Foltynie T., Brayne C.E., Robbins T.W., Barker R-A. - The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 2004 Mar;127(Pt 3):550-60.
- [7] Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's diseases, *Minerva Med* 2011; 102(6): 441-459.
- [8] Jellinger K. Heterogenous mechanisms of mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *J Neural Transm* 2012 Mar; 119(3): 381-382.
- [9] Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, et al. Cognitive decline in early Parkinson's disease, *Mov Disord* 2009 Mar 15;24(4):605-8.
- [10] Lippa C.F., Duda J.E., Grossman M. et al, DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers, *Neurology* 2007 Mar 13; 68(11): 812-9.
- [11] Litvan I., Aarsland D., Adler C.H., et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011 Aug 15; 26(10): 1814-24.
- [12] Litvan I., Goldman J.G., Tröster A.I., et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar; 27(3): 349-56.
- [13] Mamikonyan E., Moberg P.J., Siderowf A., et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Mar; 15(3):226-31.
- [14] Matteau E., Dupre N., Langlois M., et al Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia, *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26(5): 389-398.
- [15] Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *J Neural Transm.* 2011 Aug;118(8):1185-90.
- [16] Miah IP, Olde Dubbelink KT, Stoffers D, et al, Early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease and the influence of dopamine replacement therapy, *Eur J Neurol* 2012; 19(3): 510-516.
- [17] Melzer TR, Watts R, MacAskill MR et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2): 188-194.
- [18] Mahieux F., Fénelon G., Flahault A., et al. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Feb; 64(2):178-83.
- [19] Muslimovic D., Post B, Speelman J.D., Schmand B. - Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Oct 25; 65(8): 1239-45.
- [20] Muslimović D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study, *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 May; 15(3): 426-37.
- [21] Pai M.C., Chan S.H. - Education and cognitive decline in Parkinson's disease: a study of 102 patients, *Acta Neurol Scand.* 2001 Apr; 103(4):243-7.
- [22] Pappatà S, Santangelo G, Aarsland D. et al Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism, *Neurology.* 2011 Oct 4;77(14):1357-62.
- [23] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar; 56(3):303-8.

- [24] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep; 256(3):183-94.
- [25] Verbaan D, Marinus J, Visser M. et al Cognitive impairment in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Nov;78(11):1182-7.
- [26] Tröster AI, Woods SP, Morgan EE. Assessing cognitive change in Parkinson's disease: development of practice effect-corrected reliable change indices. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007 Aug;22(6):711-8.
- [27] Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson's disease, *Arch Neurol* 2011; 68(12): 1562-8.
- [28] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort., *Brain.* 2009 Nov; 132(Pt 11):2958-69.