



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Νοητική έκπτωση και κοινωνική νόηση στη νόσο του Πάρκινσον. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τριαντάφυλλος Ντόσκας

Νευρολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιανουάριος 2020

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή



Τριαντάφυλλος Ντόσκας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΑΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ., *Τμήμα Ιατρικής*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1 Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ. (Επιβλέπων)
- 2 Λάμπρος Μεσσήνης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροψυχολογίας Α.Π.Θ.
- 3 Γρηγόριος Νάσιος, Αναπλ. Καθηγητής Λογοθεραπείας Π.Ι.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:
Cognitive impairment and Social Cognition in Parkinson's disease: Review

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην σύζυγό μου Νέλλη
και στα παιδιά μας Κωνσταντίνο, Διονύση, Καλλιόπη, Αναστασία και Νικόλα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η νόσος του Πάρκινσον (τρομώδης παράλυση) είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) άγνωστης αιτιολογίας. Εκτός από κινητικά συμπτώματα, η νοητική έκπτωση πλήττει τους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ακόμα και πριν τη διάγνωση της νόσου. Τόσο τα κινητικά και νοητικά συμπτώματα της νόσου όσο και η εξέλιξη αυτών είναι ετερογενή.

Σκοπός: Ο σκοπός της τρέχουσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα διαθέσιμα στοιχεία για την επίπτωση της νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον και την επίδρασή της στην κοινωνική νόηση των ασθενών.

Υλικό-Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με σκοπό την ανεύρεση μελετών, οι οποίες εκτιμούν την επίπτωση της νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον και την επίδρασή της στην κοινωνική νόηση. Χρησιμοποιήθηκαν συναφή άρθρα στην αγγλική γλώσσα κατά κόρον, ενώ παράλληλα αξιοποιήθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές τους.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με Πάρκινσον πλήττονται με εύρος νοητικών ελλειμμάτων που συνηθέστερα αφορούν περισσότερες από μια λειτουργίες της νόησης. Υπάρχει διασύνδεση μεταξύ των νοητικών και κινητικών συμπτωμάτων της νόσου, υποδηλώνοντας την ύπαρξη κοινής παθοφυσιολογίας. Ο κινητικός υπότυπος PIGD που χαρακτηρίζεται από διαταραχές στάσης και δυσχέρεια βάδισης συνδέεται με το μεγαλύτερο κίνδυνο νοητικής έκπτωσης και εκδήλωσης άνοιας. Επίσης τα κινητικά συμπτώματα του προαναφερθέντος υπότυπου ενδέχεται να μπορούν να αξιοποιηθούν προγνωστικά για την εκτίμηση νοητικών ελλειμμάτων συνδυαστικά με απεικονιστικά, εργαστηριακά και γενετικά ευρήματα. Ελλείμματα στις οπτικοχωρικές νοητικές λειτουργίες επιδρούν και σε άλλες νοητικές λειτουργίες και επηρεάζουν την κοινωνική νόηση των ασθενών με Πάρκινσον. Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης επιβεβαιώνουν ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μια πολύπλοκη ετερογενής κινητική και νοητική νόσος.

Λέξεις κλειδιά: νόσος του Πάρκινσον, νοητική έκπτωση, κοινωνική νόηση.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) of unknown etiology. In addition to motor symptoms, cognitive impairment affects PD patients even before the disease is diagnosed. Both the motor and cognitive symptoms of the disease and their progression are heterogeneous.

Scope: The purpose of the current literature review is to present the available data on the prevalence of cognitive impairment in PD patients and its impact on the patients' social's social cognition.

Materials-Methods: PubMed was searched to identify studies that assess the impact of cognitive impairment in PD patients and its impact on social cognition. Relevant articles in English were used, and the corresponding bibliographic references were also exploited, if applicable.

Results: PD patients are affected by a range of cognitive deficits that most commonly involve more than one cognitive function. There is a link between the cognitive and motor symptoms of the disease, suggesting the existence of a common pathophysiology. The motor subtype PIGD, which is characterized by posture disorders and difficulty in walking, is associated with an increased risk of cognitive deficits and dementia. Also the motor symptoms of the aforementioned subtype may be used predictively to assess cognitive deficits in combination with imaging, laboratory and genetic findings. Deficiencies in visual-spatial cognitive functions also impact on other cognitive functions as well affect the social cognition of PD patients. The results of this review confirm that PD is a complex heterogeneous motor and mental illness.

Keywords: Parkinson's disease, cognitive impairment, social cognition

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	8
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	9
3.1 ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	10
3.2 ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	13
3.2.1 Γενικά.....	13
3.2.2 Παράγοντες κινδύνου νοητικής έκπτωσης.....	17
3.2.3 Φαινότυποι ήπιας νοητικής έκπτωσης.....	18
3.2.4 Κινητικοί υπότυποι της νόσου του Πάρκινσον και νοητική έκπτωση.....	20
3.2.5 Νοητικές λειτουργίες ως προγνωστικοί παράγοντες νοητικών εκβάσεων.....	20
3.2.6 Κινητικά συμπτώματα ως προγνωστικοί παράγοντες νοητικών εκβάσεων.....	22
3.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΝΟΗΣΗ.....	23
3.3.1 Ορισμός.....	23
3.3.2 Παράγοντες που επιδρούν στην κοινωνική νόηση.....	23
3.3.3 Κοινωνική νόηση και Πάρκινσον.....	24
3.3.4 Αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου και νοητική έκπτωση.....	24
3.3.5 Θεωρία του νου και νοητική έκπτωση.....	26
3.3.6 Αλεξιθυμία.....	26
3.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ.....	27
4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	28
5.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	31
6.ΣΤΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	51

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Πάρκινσον (τρομώδης παράλυση) είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) άγνωστης αιτιολογίας [1, 2]. Αποτελεί τη δεύτερη συχνότερα αναφερόμενη νευροεκφυλιστική νόσο μετά τη νόσο του Alzheimer και χαρακτηρίζεται από αυξανόμενη επίπτωση με την ηλικία [3-8]. Πλήττει, κυρίως, άτομα ηλικίας άνω των πενήντα ετών και μεγαλύτερης ηλικίας και συνηθέστερα γηριατρικούς ασθενείς [1, 9], χωρίς ωστόσο να αποκλείεται να ξεκινά σε μικρότερες ηλικίες (μετά τα τριάντα έτη-νεανική μορφή της νόσου)

Το κύριο σύμπτωμα της νόσου που οδηγεί τους ασθενείς με Πάρκινσον στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας είναι ο τρόμος [10-12]. Εντούτοις, ο τρόμος συνήθως έπεται των αρχικών συμπτωμάτων βραδυκινησίας ή δυσκαμψίας, τα οποία λανθασμένα αποδίδονται από τους ασθενείς με Πάρκινσον, κυρίως λόγω του ηλικιακού τους εύρους, στη γήρανση [13-16]. Επιπροσθέτως των τυπικών κλινικών χαρακτηριστικών που αφορούν σε κινητικά συμπτώματα, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις, συνοδεύονται και από εύρος συμπεριφορικών και νοητικών αλλαγών, οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και τις κοινωνικές σχέσεις των ασθενών [17]. Μάλιστα, οι αλλαγές αυτές ενδέχεται να είναι χαρακτηριστικές και της προόδου της νόσου. Αν και το εύρος των νοητικών αλλαγών είναι κοινό μεταξύ των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, εντούτοις, υπάρχουν διαφορές ως προς τη βαρύτητα και το είδος του νοητικού ελλείμματος που μπορούν να αξιοποιηθούν διαγνωστικά [17]. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον εμφανίζουν μη κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης διαταραχής των νοητικών λειτουργιών και μειωμένη κοινωνική νόηση συγκριτικά με υγιή μη παρκινσονικά άτομα. Μάλιστα, τα νοητικά προβλήματα μπορούν να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση αυτής [18].

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η νόσος του Πάρκινσον πλήττει κυρίως μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, η νοητική έκπτωση αποδιδόταν στο παρελθόν στην ηλικία, και όχι στη νόσο του Πάρκινσον. Εντούτοις, η νοητική έκπτωση και η επίδρασή της στην ποιότητα ζωής και την κοινωνική νόηση των ασθενών με Πάρκινσον έχουν αποτελέσει αντικείμενο ολοένα αυξανόμενων μελετών. Σε αυτό έχει συμβάλει η εισαγωγή κριτηρίων αξιολόγησης της νοητικής έκπτωσης, συμπεριλαμβανομένης και της ήπιας νοητικής έκπτωσης, και η διαθεσιμότητα μεγάλου εύρους εργαλείων αξιολόγησης της νοητικής κατάστασης, συνολικά και επιμέρους νοητικών λειτουργιών, των ασθενών με Πάρκινσον.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας ανασκοπικής εργασίας είναι η διερεύνηση της επίπτωσης της νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικής νοητικής έκπτωσης, εστιάζοντας κυρίως στην ήπια νοητική έκπτωση. Θα παρατεθούν τα διαθέσιμα κλινικά/επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της νόσου στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών, τους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση νοητικής έκπτωσης αλλά και τους φαινότυπους νοητικής έκπτωσης. Επίσης, θα συσχετιστούν οι κινητικοί υπότυποι της νόσου με τη νοητική έκπτωση. Λόγω της διασύνδεσης των κινητικών και νοητικών συμπτωμάτων της νόσου, εκτός από την αξιοποίηση απεικονιστικών, βιοχημικών και γενετικών παραγόντων για την εκτίμηση της εκδήλωσης νοητικής έκπτωσης, αυξανόμενο ενδιαφέρον συγκεντρώνει και η αξιοποίηση κινητικών συμπτωμάτων για την πρόβλεψη της νοητικής έκπτωσης. Θα παρατεθούν, λοιπόν, τα διαθέσιμα επί του παρόντος δεδομένα για τα κινητικά συμπτώματα της νόσου που μπορούν να αξιοποιηθούν προγνωστικά για τη νοητική κατάσταση των ασθενών. Επιπλέον, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση των νοητικών ελλειμμάτων στην κοινωνική νόηση των ασθενών με Πάρκινσον. Η καθυστέρηση ή η πρόληψη της εξέλιξης της νοητικής έκπτωσης σε άνοια με τις επακόλουθες συνέπειες στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Πάρκινσον και των φροντιστών τους, αλλά και στην επιβίωση των ασθενών είναι υψίστης σημασίας. Βεβαίως, η ετερογένεια τόσο της νόσου όσο και της εξέλιξης της νοητικής έκπτωσης μεταξύ ασθενών καθιστά την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων πολύπλοκη. Εντούτοις, η καθυστέρηση της εκδήλωσης νοητικής έκπτωσης και η βραδύτερη εξέλιξη της όχι μόνο θα συμβάλλει στην ποιότητα ζωής και κοινωνικές σχέσεις των ασθενών με Πάρκινσον, αλλά ενδέχεται να δράσει θετικά και στην εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου.

2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την παρούσα μη συστηματική ανασκοπική εργασία, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην PubMed για το χρονικό διάστημα που περιλάμβανε έως και Σεπτέμβριο του 2021 με βάση τις παρακάτω αναζητήσεις και φίλτρα ως προς την εύρεση αποτελεσμάτων που αφορούσαν σε ανθρώπους. Οι αναζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν περιείχαν συνδυασμούς των παρακάτω λέξεων:

- [(parkinson) OR (parkinson's) OR (parkinson's disease)]
- [(cognitive impairment) OR (cognitive) OR (cognitive decline) OR (mild cognitive impairment)]
- (social cognition)

- (alexithymia)
- (theory of mind)

Το επίκεντρο της αναζήτησης ήταν πρωτότυπα άρθρα και μετα-αναλύσεις, με έμφαση στην αξιοποίηση πρόσφατων δημοσιεύσεων. Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος μελετών διατομής, προτιμήθηκε να μην παρατεθούν τα αποτελέσματα αυτών αναλυτικά, εκτός αν συνεισέφεραν σημαντικές πληροφορίες, αλλά να παρατεθούν τα πορίσματα μετα-αναλύσεων αυτών των μελετών ως πιο αξιόπιστα συγκριτικά με τις επιμέρους κλινικές μελέτες. Απεικονιστικές μελέτες ήταν εκτός του σκοπού της παρούσας εργασίας. Από τη βιβλιογραφία των άρθρων που ανευρεθήκαν, και ειδικότερα από τις μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις εντοπίστηκαν πρόσθετα άρθρα. Τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαθέσιμα στην αγγλική γλώσσα και πληρούσαν τις προϋποθέσεις των PRIMA συστάσεων.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΗ νόσος του Πάρκινσον είναι μια ετερογενής νευροεκφυλιστική πολυπαραγοντική νόσος άγνωστης αιτιολογίας που υπάγεται, ομοίως με άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, στις συνουκλεοπάθειες [2, 19-22]. Η επίπτωση της νόσου διαφέρει αναλόγως της φυλής, ενώ περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες επιδρούν στην εμφάνιση και την εξέλιξή της [23, 24]. Πλήττει κυρίως άτομα ηλικίας 50-60 ετών, και εκδηλώνεται σπανιότερα σε άτομα κάτω των 50 ετών [23].

Η νόσος του Πάρκινσον χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας και επακόλουθη μείωση της παραγωγής της ντοπαμίνης [25, 26]. Οι αιτίες του εκφυλισμού των ντοπαμινεργικών νευρώνων δεν είναι πλήρως κατανοητές [20]. Το κύριο απεικονιστικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η παρουσία ηωσινοφιλικών κυτταροπλασματικών έγκλειστων (σωμάτια Lewy), κυρίως στη μέλαινα ουσία [27-29]. Σωμάτια Lewy εντοπίζονται και σε άλλα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων του υποθαλάμου, της αμυγδαλής, των πυρήνων της ραφής, του βασικού πυρήνα του Meynert, του υπομέλανα τόπου, του ραχιαίου πυρήνα του πνευμονογαστρικού, του ενδιαμεσο-πλαγίου πυρήνα του νωτιαίου μυελού, του εγκεφαλικού στελέχους, του εγκεφαλικού φλοιού, αλλά και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα [20, 30, 31]. Τα σωμάτια Lewy αποτελούνται από στοιχεία του κυτταρικού σκελετού και πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της α-συνουκλεΐνης, της συμπικουϊτίνης και άλλων προσυναπτικών νευρωνικών πρωτεϊνών [21, 25, 28, 32, 33]. Φυσιολογικά η α-συνουκλεΐνη είναι μια υδατοδιαλυτή προσυναπτική νευρωνική πρωτεΐνη με ικανότητα πρόσδεσης σε λιπίδια που συμμετέχει στο σχηματισμό και τη διακίνηση συναπτικών κυστιδίων [21]. Με βάση την επικρατούσα άποψη για την παθοφυσιολογία της νόσου

»

του Πάρκινσον και άλλων συνουκλεινοπαθειών, μονομερή α-συνουκλεινης σχηματίζουν αρχικά διαλυτά ή αδιάλυτα ολιγομερή (πρωτοϊνίδια) και ακολούθως αδιάλυτα συσσωματώματα (ινίδια) εντός των σωματίων Lewy σε μια διαδικασία αντίστοιχη μιας ριπιοι διαταραχής, αφού η μη φυσιολογική α-συνουκλεινη μπορεί να μεταφερθεί σε γειτονικούς διαδοχικούς νευρώνες και να επάγει τη συσσώρευση της παθολογικής α-συνουκλεινης [21, 34, 35]. Επιπροσθέτως των σωματίων Lewy, παρατηρούνται εναποθέσεις α-συνουκλεινης σε ατρακτοειδείς ή νηματοειδείς σχηματισμούς στους νευροάξονες και τους δενδρίτες των προσβεβλημένων νευρώνων (νευρίτες Lewy) [36]. Τα σωματία Lewy παρατηρούνται απεικονιστικά και στην άνοια με σωματία Lewy, στη νόσο του Alzheimer, αλλά και τυχαία σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, εντούτοις, η διασπορά τους διαφέρει από τη νόσο του Πάρκινσον [29, 33, 37]. Κατά την πρόοδο της νόσου, εκτός των ντοπαμινεργικών νευρώνων, παρατηρείται εκλεκτική εκφύλιση και άλλων ομάδων νευρώνων, συμπεριλαμβανομένων των κατεχολαμινικών και σεροτονινεργικών πυρήνων του στελέχους, των υποθαλαμικών νευρώνων, του χολινεργικού βασικού πυρήνα του Meynert και μικρών φλοιϊκών νευρώνων, κυρίως στην έλικα του προσαγωγίου και τον ενδορινικό φλοιό [32, 33, 38]. Συρρίκνωση του επικλινή πυρήνα έχει επίσης παρατηρηθεί σε σοβαρή νόσο του Πάρκινσον και σε άλλες σοβαρές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές [39]. Με βάση την κατά Braak σταδιοποίηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, η εκφύλιση άρχεται από τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στον προμήκη μυελό και τον οσφρητικό βολβό (Στάδιο 1), εξελίσσεται προσβάλλοντας τους πυρήνες της ραφής και τον υπομέλανα τόπο (Στάδιο 2) και έπεται ο μεσεγκέφαλος, και κυριότερα η συμπαγής μοίρα της μέλαινας ουσίας, η αμυγδαλή και ο βασικός πυρήνας του Meynert (Στάδιο 3) [30]. Από το Στάδιο 4 και έως το Στάδιο 6 η νόσος βαίνει επιδεινούμενη. Στο Στάδιο 4, τα σωματία Lewy καταλαμβάνουν το θάλαμο και το μεσοφλοιό, στο Στάδιο 5 τις συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού και τον προμετωπιαίο φλοιό και στο Στάδιο 6 το μεγαλύτερο τμήμα του νεοφλοιού [30]. Αντίστοιχη πορεία με την παθοφυσιολογία της νόσου ακολουθούν και τα κλινικά συμπτώματα αυτής. Ολοένα αυξανόμενα προκλινικά και κλινικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μια αυτοάνοση νόσος που εμπλέκει διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και προφλεγμονώδεις παράγοντες [40-46]. Επιπλέον, ενισχύεται διαρκώς και ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης και της νόσου του Πάρκινσον [47]. Η διατάραξη των κερκάδιων ρυθμών με την ηλικία και την αυξανόμενη νοητική έκπτωση και η επαγωγή αυτοφαγίας βρίσκεται επίσης στο επίκεντρο των μηχανισμών που επάγουν εκφυλιστικές παθήσεις [48]. Εξάλλου, οι διαταραχές του ύπνου REM (rapid eye movement) είναι ενδεικτικές της διατάραξης των κερκάδιων ρυθμών στη νόσο του Πάρκινσον [48, 49].

Τα συμπτώματα της νόσου διακρίνονται σε κινητικά και μη κινητικά και είναι αρχικά ασύμμετρα [19]. Στα κινητικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται ο τρόμος, που συνιστά το

κυρίαρχο σύμπτωμα σε 3 στους 4 ασθενείς, αλλά και η καμπτοκορμία, η κατάργηση των αντανακλαστικών της στάσης, οι ασαφείς μυαλγίες και το φαινόμενο του παγώματος [10, 19]. Ο τρόμος εκδηλώνεται συνηθέστερα σε ηρεμία. Εκτός από τον τρόπο ηρεμίας, οι ασθενείς μπορούν να εκδηλώσουν τρόπο κίνησης, ειδικά σε εκούσιες κινήσεις, ή τρόπο θέσης ή τρόπο που σχετίζεται με συγκεκριμένες κινήσεις ή ενέργειες [12, 50-52]. Ο τρόμος κίνησης παρατηρείται έως και σε 1/3 των ασθενών που νοσούν με Πάρκινσον και μπορεί να συνυπάρχει με παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα, όπως η αστάθεια και η δυσκολία στην ομιλία [53]. Αν και περισσότερα από ένα είδος τρόμου μπορούν να συνυπάρχουν σε κάποιον ασθενή, συνηθέστερα επικρατεί ένα είδος. Στα λοιπά συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται η δυσκολία επιτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, η μικρογραφία, η υπομιμία, η υποφωνία, η παλιλαλία, το τραύλισμα, η βραδυκίνησια, η αλλαγή του γραφικού χαρακτήρα σε ολοένα και μικρότερα και τελικά δυσνόητα γράμματα (μικρογραφία), η δυσκαταποσία/δυσφαγία, η σιελόρροια και το μειωμένο ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων. Το φάσμα των συμπτωμάτων είναι ευρύ και περιλαμβάνει γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, δυσκοιλιότητα, ακράτεια κοπράνων), διαταραχές των αισθήσεων (ανοσμία, αγευσία, ανηδονία), απνία/διαταραχές ύπνου REM, έλλειμμα προσοχής, άνοια, κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, ιδεοληψία, παραισθήσεις, νυκτουρία, συχνουρία, ξηροφθαλμία, ξηροστομία, υπερσεξουαλικότητα/άρση αναστολών, στυτική δυσλειτουργία, κόπωση, απώλεια βάρους, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, εφίδρωση, ορθοστατική υπόταση και άλλες διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος [19]. Τα μη κινητικά συμπτώματα, και συγκεκριμένα οι διαταραχές της όσφρησης και του ύπνου, η δυσκοιλιότητα και η στυτική δυσλειτουργία, μπορούν να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου ακόμα και κατά 10 έτη [19, 54]. Επίσης, κάποια από τα συμπτώματα της νόσου μπορούν να προκληθούν ή επιδεινώνονται με την αγωγή [19]. Ειδικότερα, οι διαταραχές ύπνου, η στυτική δυσλειτουργία, η απάθεια και η κατάθλιψη έχουν ντοπαμινεργική αιτιότητα [55]. Η κλίμακα Hoehn&Yahr χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της εξέλιξης των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου [56, 57]. Τα κλινικά συμπτώματα και η πορεία της νόσου είναι ετερογενή και διαφέρουν μεταξύ ασθενών. Παράγοντες που συμβάλλουν στην ετερογένεια περιλαμβάνουν την ηλικία εμφάνισης της νόσου, τυχόν συνοδά νοσήματα και συγχορηγούμενη αγωγή και λήψη ντοπαμινεργικής αγωγής [58-60].

Η νόσος του Πάρκινσον διακρίνεται σε οικογενή ή σποραδική. Μεταλλάξεις σε εύρος γονιδίων (*LRRK2*, *ATXN2*, *ATXN3*, *MAPT*, *GCH1*, *DCTN1*, *VPS35*, *PARK2*, *PARK7*, *PINK1*, *ATP13A2*, *FBXO7*, *PANK2* and *PLA2G6*), συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου της α-συνουκλεΐνης (*SNCA*), έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου [59, 61-64]. Ειδικότερα η οικογενής νόσος έχει συσχετιστεί με σημειακές μεταλλάξεις (A30P, A53T, E46K, H50Q, and G51D), διπλασιασμούς ή τριπλασιασμούς του *SNCA* [65, 66]. Επιπλέον, η πρόωμη εκδήλωση της νόσου πριν τα 40 ή 50 έτη

έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα γονίδια *SNCA*, *PRKN*, *PINK1*, *DJI*, *LRRK2* και *GBA* [67, 68]. Εκτός από αυτοσωμικά γονίδια, φυλοσύνδετα γονίδια εμπλέκονται στην εμφάνιση του Πάρκινσον. Η Χ-φυλοσύνδετη δυστονία-παρκινσονισμός περιλαμβάνει σπάνια ετερογενή υπολειπόμενα κληρονομούμενα νοσήματα που εκδηλώνονται κυρίως με επιληψία, αλλά και με τρόμο ή δυσκινησία [69]. Επιπλέον, η εμπλοκή ανοσολογικών μηχανισμών στην παθοφυσιολογία της νόσου έχει οδηγήσει στην ανάδειξη μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος που διερευνώνται κλινικά για την αξιοποίησή τους ως βιοδείκτες [70]

Αν και η αιτιότητα της ιδιοπαθούς νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή, εύρος περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως π.χ. η έκθεση σε εντομοκτόνα και τοξίνες, έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωσή της [24]. Η ιδιοπαθής νόσος είναι η συχνότερη μορφή του Πάρκινσον και πλήττει 1% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών [71]. Η νόσος του Πάρκινσον μπορεί, επίσης, να είναι ιατρογενής και να επαχθεί και από φαρμακευτική αγωγή. Φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση του Πάρκινσον είναι συνηθέστερα αντιψυχωσικά φάρμακα, κυρίως πρώτης γενιάς, αναστολείς ντοπαμινικών υποδοχέων (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίδης), ανταγωνιστές ιόντων ασβεστίου (κυρίως κιναρζίνη, φλουναριζίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη), αντι-αρρυθμικά (αμιοδαρόνη), γαστρεντερικά προκινητικά, αντικαθλιπτικά ή βαλπροϊκό νάτριο [9]. Τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν μειωμένο κίνδυνο να επάγουν Πάρκινσον λόγω του διαφορετικού μηχανισμού δράσης που δεν ενέχει αναστολή των ντοπαμινικών υποδοχέων. Επίσης, η κατάχρηση ουσιών μπορεί να επάγει τη νόσο [9].

Οι γηριατρικοί ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λανθασμένης διάγνωσης της επαγόμενης από φαρμακευτική αγωγή νόσου του Πάρκινσον ως ιδιοπαθή λόγω λήψης φαρμάκων που ενοχοποιούνται για το Πάρκινσον εξαιτίας συνοδών νοσημάτων [72]. Εντούτοις, η επαγόμενη από φαρμακευτική αγωγή νόσος δεν εμμένει και αποδράμει συνήθως με τη διακοπή της σχετικής αγωγής, εκτός, ενδεχομένως, από ασθενείς με προυπάρχουσα υποκλινική νόσο. Επιπλέον, τα κλινικά συμπτώματα του επαγόμενου από φαρμακευτική αγωγή Πάρκινσον είναι συμμετρικά και αμφίπλευρα και δε συνοδεύονται με τρόμο [72]. Η κατάθλιψη συνιστά ένα από τα συχνότερα αναφερόμενο σύμπτωμα του επαγόμενου από φαρμακευτική αγωγή Πάρκινσον. Σύμφωνα με σχετικές κλινικές μελέτες, υπολογίζεται ότι έως 50% των ασθενών με επαγόμενο από φαρμακευτική αγωγή Πάρκινσον λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή εκτός ενδείξεων επί εδάφους συμπτωμάτων άγχους, απνίας ή κατάθλιψης [73].

Με βάση τα χαρακτηριστικά κινητικά συμπτώματα της νόσου, οι ασθενείς διακρίνονται σε αυτούς με επικρατούντα τον τρόμο (tremor dominant-TD υπότυπος), ή με διαταραχές στάσης και δυσχέρεια βάδισης (postural instability and gait disorder – PIGD ή akinetic-rigid-AD υπότυπος) ή με συνδυασμό των προαναφερθέντων συμπτωμάτων (ακαθόριστος υπότυπος) [58, 60, 74].

Εκτός από τα κινητικά χαρακτηριστικά, οι υπότυποι διαφέρουν ως προς τα βιοχημικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά, αλλά και την εξέλιξη της νόσου [60, 74-82].

Δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη νευροπροστατευτική αγωγή για τη νόσο του Πάρκινσον η οποία να επιβραδύνει, να αναστέλλει ή να αναστρέφει την εξέλιξή της [83, 84]. Οι ασθενείς λαμβάνουν λεβοντόπα ή ντοπαμινεργική αγωγή ή υποβάλλονται σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση [85, 86]. Η λήψη θεραπείας αποβλέπει στη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου ή/και στην αποτροπή της άνοιας και είναι εξατομικευμένη, ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των ασθενών. Μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, όπως η σωματική άσκηση και η φυσικοθεραπεία, είναι, επίσης, ωφέλιμες σε όλα τα στάδια της νόσου [83]. Λόγω της επίδρασης ανοσολογικών μηχανισμών στην εκδήλωση της νόσου, διερευνάται και η νευροπροστατευτική δράση αντιφλεγμονωδών θεραπειών [70].

3.2 ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

3.2.1 Γενικά

Η νόσηση περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος επιμέρους γνωστικών λειτουργιών και εμπεριέχει την επεισοδιακή μνήμη, τη μνήμη εργασίας, την προσοχή, τη γλώσσα, την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας πληροφοριών, την προσοχή, τον προσανατολισμό και τη λεκτική ροή. Αν και αρχικά υποτιμημένες, οι διαταραχές της νόσησης και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές της νόσου του Πάρκινσον είναι εξίσου σημαντικές με τις κινητικές διαταραχές της νόσου. Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης των νοητικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών διαφαίνεται από τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές αυτές είναι ενδεικτικές της βαρύτητας των κινητικών συμπτωμάτων, και συγκεκριμένα του παγώματος, αλλά και της μακροπρόθεσμης αύξησης της δοσολογίας λεβοντόπα. Η τελευταία παράμετρος είναι, επίσης, συνυφασμένη με οπτικοχωρικές νοητικές λειτουργίες και τη λεκτική μνήμη [87]. Η αιτιότητά της νοητικής έκπτωσης αποδίδεται στην εκφύλιση των τμημάτων του εγκεφάλου που ελέγχουν τις εκάστοτε νοητικές λειτουργίες [88].

Η διάγνωση της νοητικής έκπτωσης ενδέχεται να γίνει πριν την εκδήλωση, κατά τη διάγνωση ή μετά τη διάγνωση του Πάρκινσον και μπορεί να κυμαίνεται από υποκειμενική, ήπια έως και σοβαρή στο φάσμα της άνοιας, με αντίστοιχης βαρύτητας επιδράσεις στην καθημερινότητα των ασθενών με Πάρκινσον [18, 89]. Στη διερεύνηση της έκτασης της νοητικής έκπτωσης των ασθενών με Πάρκινσον και της επίδρασής της στην ποιότητα της ζωής τους συνέβαλλε η ανάπτυξη εργαλείων αξιολόγησης και η καθιέρωση κριτηρίων για τη διάγνωση της άνοιας και της ήπιας νοητικής έκπτωσης [90-95]. Υπάρχει πλέον μεγάλο εύρος επικυρωμένων εργαλείων αξιολόγησης τόσο της συνολικής νοητικής κατάστασης ή της έκπτωσης αυτής όσο και επιμέρους νοητικών λειτουργιών [94, 95].

Η υποκειμενική νοητική έκπτωση υποδηλώνει πρώιμες αλλαγές στις νοητικές λειτουργίες που συνήθως δεν ανιχνεύονται με νευροψυχολογικές αξιολογήσεις και αναφέρονται συνηθέστερα από τον ασθενή ή κλινικούς ιατρούς. Απεικονιστικές μελέτες καταδεικνύουν διάσπαρτες αλλοιώσεις στη λευκή ουσία των ασθενών με υποκειμενική νοητική έκπτωση [96]. Αν και δεν υπάρχουν επικυρωμένα μέσα για τον προσδιορισμό της υποκειμενικής νοητικής έκπτωσης, έχουν αναπτυχθεί εργαλεία αξιολόγησης των μη κινητικών συμπτωμάτων, που καταγράφουν την εκτιμώμενη από τον ασθενή νοητική του κατάσταση, όπως η κλίμακα μη κινητικών συμπτωμάτων (non-motor symptoms scale, NMSS) [97, 98]. Εναλλακτικά, πρώιμες αλλαγές στις νοητικές λειτουργίες μπορούν να γίνουν αντιληπτές κατόπιν κατάλληλων συγκριτικών αξιολογήσεων. Μειωμένη σημασιολογική λεκτική ροή και ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών έχει αναφερθεί σε ασθενείς με Πάρκινσον δίχως επιβεβαιωμένη διάγνωση νοητικής έκπτωσης συγκριτικά με υγιείς εθελοντές [99]. Παρά την έλλειψη αντικειμενικών κριτηρίων αξιολόγησης, η υποκειμενική νοητική έκπτωση συνάδει με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ήπιας νοητικής έκπτωσης σε κάποιες μελέτες [100, 101]. Βεβαίως, για την αξιολόγηση της υποκειμενικής νοητικής έκπτωσης, άλλες πιθανές αιτίες πρέπει να αποκλειστούν, όπως αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη ή ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής [102].

Η ήπια νοητική έκπτωση στη νόσο του Πάρκινσον μπορεί να οριστεί ως η ύπαρξη γνωστικής διαταραχής δίχως σοβαρές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [91, 93]. Η επίπτωση της ήπιας νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς με Πάρκινσον κυμαίνεται από 9-67% [22, 91]. Το μεγάλο εύρος αποδίδεται στην χρήση διαφόρων εργαλείων αξιολόγησης, αλλά και των ετερογενών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Υπολογίζεται, επίσης, ότι 15-40% των ασθενών με Πάρκινσον έχει ήπια νοητική έκπτωση ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου, ενώ 20-57% των ασθενών αναπτύσσει ήπια νοητική έκπτωση έως 5 έτη μετά τη διάγνωση [18, 92, 103-107]. Στη μετα-ανάλυση του Baiano et al. (2020) που περιλάμβανε 7,053 ασθενείς με Ν Πάρκινσον, ήπια νοητική έκπτωση παρατηρήθηκε στο 40% των ασθενών [108]. Η ήπια νοητική έκπτωση σχετιζόταν με μεγαλύτερη ηλικία, χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας, υψηλότερη ισοδύναμη ημερήσια δόση λεβοντόπα, περισσότερο σοβαρά κινητικά συμπτώματα, PIGD υπότυπο, κακή ποιότητα ζωής, και υψηλότερα επίπεδα απάθειας και κατάθλιψης [108].

Συχνά αναφερόμενα νοητικά προβλήματα σε ασθενείς με Πάρκινσον αφορούν δυσκολίες προσοχής, συγκέντρωσης, σκέψης, προγραμματισμού, γλώσσας, λεκτικής ροής και μνήμης [18, 88, 109, 110]. Τα ήπια νοητικά προβλήματα συνηθέστερα αφορούν οπτικοχωρικές ή εκτελεστικές λειτουργίες, καθώς, επίσης, και προβλήματα προσοχής ή λόγου και λιγότερα συχνά διαταραχές της μνήμης [22, 91, 93, 102, 107, 109, 111-113]. Οι συνέπειες της νόσου του Πάρκινσον στις νοητικές λειτουργίες παρατηρούνται ακόμα και σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση νόσου που

δεν έχουν νοητική έκπτωση. Προβλήματα στην επεισοδιακή μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, γλώσσα, οπτικοχωρικές ικανότητες και προσοχή/εκτελεστική μνήμη έχουν αναφερθεί σε 34% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με Πάρκινσον δίχως υποψία νοητικής έκπτωσης, κατάθλιψης ή νευροψυχιατρικών προβλημάτων [114].

Η δυσμενέστερη κατάληξη της νοητικής έκπτωσης είναι η εκδήλωση άνοιας. Οι ασθενείς με Πάρκινσον διατρέχουν τριπλάσιο έως εξαπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν Πάρκινσον [115]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο άνοιας συγκριτικά με ασθενείς δίχως νοητική έκπτωση [92, 105]. Στην επιδημιολογική διαχρονική μελέτη του Aarsland et al. (2003) σε ασθενείς με Πάρκινσον που δεν είχαν νοητική έκπτωση κατά τη διάγνωση, 80% των ασθενών ανέπτυξαν άνοια έπειτα από 8 έτη. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή, εκτός από τον PIGD υπότυπο, η εκδήλωση ψευδαισθήσεων σε πρώιμα στάδια της νόσου σχετιζόταν με την εκδήλωση άνοιας. Στη μελέτη του Janvin et al. (2006), 62% των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση και 20% των ασθενών δίχως νοητική έκπτωση διεγνώσθησαν με άνοια έπειτα από 4 έτη παρακολούθησης. Εκτιμάται ότι η άνοια παρατηρείται κατά μέσο όρο σε 10 έτη από τη διάγνωση του Πάρκινσον, με περίπου 50% των ασθενών να εμφανίζει άνοια στο διάστημα αυτό και τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών να εκδηλώνει άνοια εντός 20 ετών από τη διάγνωση [102, 116]. Στη μεγαλύτερη σε χρονική διάρκεια προοπτική μελέτη παρακολούθησης νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με Πάρκινσον που διήρκησε 20 έτη, 74% των ασθενών είχαν πεθάνει και 83% των επιζώντων είχαν άνοια στο τέλος της μελέτης [117]. Η εκδήλωση της άνοιας στη μελέτη σχετιζόταν με την αυξανόμενη ηλικία των ασθενών και ήταν πιθανώς συνέπεια της αλληλεπίδρασης πολλαπλών παθολογιών. Οι αυτοψίες του εγκεφάλου των ασθενών με άνοια ανέδειξαν την υπέρξη αποκλειστικά διάχυτων σωματίων Lewy ή μεικτή νευροπαθολογία ως τη μόνη αιτία της άνοιας.

Η νοητική έκπτωση που παρατηρείται στη νόσο του Πάρκινσον είναι ετερογενής, τόσο ως προς τα συμπτώματα όσο και ως προς την εξέλιξη της μεταξύ ασθενών, μπορεί να εμφανισθεί πριν την εκδήλωση κινητικών συμπτωμάτων και να συνυπάρχει με ψευδαισθήσεις, διαταραχές του ύπνου και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα [18, 102, 107]. Στην προοπτική διαχρονική μελέτη των Pigott et al. (2009) που αξιολογούσε τη νοητική έκπτωση ασθενών με Πάρκινσον με αρχικά κανονική/φυσιολογική νοητική κατάσταση μέσης ηλικίας 68,8 ετών, κυρίως ανδρών (63%), οι οποίοι είχαν Πάρκινσον κατά μέσο όρο για 5 χρόνια, ήπια νοητική έκπτωση ή άνοια παρατηρήθηκε σε 81% των ασθενών στα 6 έτη. Συνολικά νοητική εξασθένηση παρατηρήθηκε σε 8,5% των ασθενών το πρώτο έτος, αυξανόμενη σε 47,4% το έκτο έτος. Το ποσοστό των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση ήταν 7.8% το πρώτο έτος, 18.5% στα 2 έτη, 28% στα 3 έτη, 36.1% στα 4 έτη και 43% στα 6 έτη. Αντιστοίχως, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν άνοια ήταν 0.7% το πρώτο έτος, 3.5% στα 2 έτη, 7.5% στα 3 έτη, 12.9% στα 4 έτη και 28% στα 6 έτη. Οι

προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με τη μελλοντική νοητική εξασθένηση ήταν μεταξύ άλλων το ανδρικό φύλο και η βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων [118]. Παρά την ετερογένεια της νόσου αυτής καθαυτής και της ετερογένειας μεταξύ των ασθενών, οι παραπάνω μελέτες κατέδειξαν ότι η εμφάνιση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται θετικά με το βαθμό της νοητικής έκπτωσης [60, 74-77, 81, 119, 120]. Στη Norwegian Park West μελέτη διάρκειας 5 ετών, 20.2% των ασθενών είχαν ήπια νοητική έκπτωση κατά τη διάγνωση, 28.1% στο πρώτο έτος, 38.8% στα 3 έτη και 43.5% στα 5 έτη [103, 105, 121]. Δεδομένου ότι η άνοια σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών με Πάρκινσον, στη μελέτη Stavanger διάρκειας 12 ετών σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με Πάρκινσον, συνολικά 60% των ασθενών ανέπτυξε άνοια στο τέλος της μελέτης, ενώ η επίπτωση της άνοιας ήταν 80-90% σε ασθενείς ηλικίας 90 ετών [122]. Συγκριτικά με τους άνδρες συμμετέχοντες της μελέτης, οι γυναίκες ασθενείς με Πάρκινσον είχαν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής με τη νόσο και με άνοια. Συγκεκριμένα, οι άνδρες ασθενείς δίχως άνοια είχαν προσδόκιμο ζωής 8 ετών, εκ των οποίων τα 5 έτη παρέμειναν ανοϊκοί και τα υπόλοιπα 3 είχαν άνοια.

Οι ασθενείς με επαγόμενη από φαρμακευτική αγωγή νόσο του Πάρκινσον δεν εμφανίζουν συνήθως νοητική έκπτωση. Εντούτοις, τυχόν προϋπάρχουσα νοητική έκπτωση σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να επιδεινωθεί λόγω αγωγής, που ενδεχομένως λαμβάνουν για συνοδά νοσήματα (π.χ. αντιψυχωσικά) [9].

Κατ' αντιστοιχία με την ετερογένεια της νοητικής έκπτωσης συνολικά, η ήπια νοητική έκπτωση δε βαίνει απαραίτητως πάντα επιδεινούμενη, αλλά μπορεί να παραμείνει σταθερή ή να επιστρέψει σε κανονικά επίπεδα εντός 1 έτους σε περίπου 25% των ασθενών με Πάρκινσον [102, 105]. Στη μελέτη του Pedersen et al. (2017), η επαναφορά της ήπιας νοητικής έκπτωσης σε κανονικά επίπεδα παρατηρήθηκε κυρίως σε νεαρούς ασθενείς, με μικρή διάρκεια νόσου και μικρής βαρύτητας νόσο [105]. Εντούτοις, ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος εκδήλωσης άνοιας παραμένει αυξημένος για τους εν λόγω ασθενείς [102, 105, 123]. Μια σχετική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 4011 ασθενείς με Πάρκινσον, με μέσο όρο ηλικίας 58-75 έτη, και κυρίως άρρεν φύλο (61% των ασθενών), εκ των ασθενών με φυσιολογική νόσηση 25% των ασθενών ανέπτυξε ήπια νοητική έκπτωση και 2% άνοια, ενώ εκ των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση 20% ανέπτυξε άνοια και 28% επέστρεψε σε φυσιολογική γνωστική λειτουργία [104]. Η χρήση αξιόπιστων εργαλείων αξιολόγησης και, ενδεχομένως, περισσότερων του ενός εργαλείων αξιολόγησης τόσο για τη συνολική νοητική ικανότητα όσο και για επιμέρους νοητικές λειτουργίες, αλλά και διαδοχικές, επαναλαμβανόμενες εκτιμήσεις είναι απαραίτητες για την αντικειμενική εκτίμηση των ασθενών που επανέρχονται σε κανονική νόσηση έπειτα από διάγνωση ήπιας νοητικής έκπτωσης και την αποφυγή λανθασμένων αρχικά εκτιμήσεων και συμπερασμάτων [102, 104].

Η ετερογένεια που παρατηρείται στην αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών των ασθενών με Πάρκινσον εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως οι κινητικές διακυμάνσεις, τυχόν νευροψυχιατρικά συμπτώματα, κόπωση, διαταραχές ύπνου, συγχωρηγούμενη αγωγή (π.χ., αντιχολινεργικά), αλλά και στην αναμενόμενη μεταβλητότητα των εκτιμήσεων των ίδιων των ασθενών. Συνεπώς, οι διαχρονικές μελέτες που περιλαμβάνουν διαδοχικές αξιολογήσεις των ίδιων ασθενών σε βάθος χρόνου μπορούν να θεωρηθούν πιο αξιόπιστες από τις μελέτες διατομής που εκτιμούν τη νοητική έκπτωση [91]. Επιπλέον, η κατά μέτωπο σύγκριση των μελετών δεν είναι εφικτή λόγω των διαφορετικών επιδημιολογικών δεδομένων, της επίδρασης διαφορετικών παραγόντων κινδύνου και της χρήσης διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης της νόησης. Αξίζει, επίσης, να επισημανθεί ότι διαφορετικά γνωστικά εργαλεία μπορεί να σχετίζονται με περισσότερη ή λιγότερη διαπροσωπική μεταβλητότητα [91].

3.2.2 Παράγοντες κινδύνου νοητικής έκπτωσης

Λαμβάνοντας υπόψη τη συμβολή της ντοπαμίνης στη νόηση, η μειωμένη παραγωγή και μετάδοσή της καθιστά τους ασθενείς με Πάρκινσον ευάλωτους σε νοητικά προβλήματα [124]. Ωστόσο, η νοητική έκπτωση που παρατηρείται στη νόσο του Πάρκινσον είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων [125]. Δεδομένου ότι η νόσος πλήττει κυρίως άτομα άνω των 60 ετών, η ηλικία συνιστά το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τη νοητική έκπτωση που παρατηρείται στους ασθενείς με Πάρκινσον [126-130]. Συνεπώς, στην ηλικιακά αναμενόμενη νοητική έκπτωση, οφείλουμε να λαμβάνουμε υπόψη και την πρόσθετη επίδραση της νόσου του Πάρκινσον στις νοητικές λειτουργίες. Επιπλέον, η παρατεταμένη ντοπαμινεργική αγωγή, το ανδρικό φύλο, συναισθηματικές/αγχώδεις διαταραχές (π.χ. κατάθλιψη), η ενδεχόμενη αγωγή για την κατάθλιψη (βενζοδιαζεπίνες, αντιχολινεργικοί παράγοντες και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) και περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι παράγοντες κινδύνου και συμβάλλουν στην επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών των ασθενών με Πάρκινσον [122, 131-136]. Ειδικότερα, οι αγχώδεις διαταραχές επιδρούν αρνητικά στη λεκτική μνήμη και στις εκτελεστικές ικανότητες σε ασθενείς με Πάρκινσον [136, 137].

Γενετικά αίτια, επίσης, εμπλέκονται στην εκδήλωση νοητικής έκπτωσης. Πιο συγκεκριμένα, έχουν ανιχνευθεί και μελετηθεί μεταλλάξεις του *SNCA* γονιδίου για την επίδρασή τους συνολικά στην πορεία της νόσου ή/και τις νοητικές λειτουργίες [63, 138-142]. Οι σημειακές μεταλλάξεις A53T και E46K του *SNCA* σχετίζονται με την πρόωμη εκδήλωση δριμείας νόσου με μη κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης νοητικής έκπτωσης και άνοιας [62, 141]. Αν και ο διπλασιασμός του *SNCA* χαρακτηρίζεται από αργή πρόοδο νόσου, εντούτοις, υπάρχουν αναφορές περιστατικών με ταχέως επιδεινούμενη νοητική έκπτωση, διαταραχές ύπνου REM και ψευδαισθήσεις [143]. Επιπροσθέτως, ορισμένες πληθυσμιακές μελέτες αναφέρουν ότι κάποιοι

πολυμορφισμοί του *Rep1* υποκινητή του *SNCA* χαρακτηρίζεται από δυσμενή νοητική έκβαση, ανεξαρτήτως της ηλικίας εμφάνισης της νόσου, και όχι συστηματικά δυσμενή κινητική έκβαση [144-148]. Βεβαίως, η ενδεχόμενη επίδραση περιβαλλοντικών παραμέτρων και τα διαφορετικά φυλετικά χαρακτηριστικά των ασθενών των παραπάνω μελετών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Εντούτοις, στη μελέτη του Ramezani et al. (2021) υπήρχε ισχυρή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs894280 του *SNCA* με νοητική έκπτωση και συγκεκριμένα με ελλείμματα στην προσοχή και τις οπτικοχωρικές λειτουργίες [140].

Ενδεχόμενα συνοδά αγγειακά νοσήματα που αποδίδονται στο ηλικιακό εύρος των ασθενών με Πάρκινσον όπως ο διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία, η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που συνοδεύει τη νόσο και η ντοπαμινεργική θεραπεία, που μπορεί να δυσχεραίνει τις διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, επιφέρουν μεταβλητότητα στην ημερήσια αρτηριακή πίεση, η οποία με τη σειρά της πιθανώς συνεισφέρει στην ανάπτυξη αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και νοητικής έκπτωσης λόγω αρτηριακής σκληρίας, μικροαγγειακής αρτηριοσκλήρωσης και δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου [149, 150]. Από αυτή τη σκοπιά, και η ορθοστατική υπόταση που παρατηρείται σε ασθενείς με Πάρκινσον μπορεί να συνεισφέρει στη νοητική έκπτωση [151]. Επιπλέον, το συστημικό οξειδωτικό στρες και οι συστημικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις συνεισφέρουν στην ανάπτυξη αλλοιώσεων λευκής ουσίας και συνδέονται με ελλείμματα προσοχής και μνήμης [152]. Εντούτοις, μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι ο επίπτωση ή η σοβαρότητα των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς με Πάρκινσον και υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Ωστόσο, η σοβαρότητα των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε ανοϊκά άτομα με Πάρκινσον ήταν δυσμενέστερη συγκριτικά με υγιή άτομα ή ασθενείς Πάρκινσον με νοητική έκπτωση [153]. Εκτός από τη συμβολή των ενδεχόμενων αγγειακών συνοδών νοσημάτων στη νοητική έκπτωση, πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με αγγειακούς και μεταβολικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της κατεχόλης-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (*COMT*), της απολιποπρωτεΐνης Ε (*APOE*), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*VEGF*), επίσης, αποδεδειγμένα συνεισφέρουν στη νοητική έκπτωση [130, 149, 154].

3.2.3 Φαινότυποι ήπιας νοητικής έκπτωσης

Η ήπια νοητική έκπτωση μπορεί να αφορά σε μία ή περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Προτού την καθιέρωση των διαγνωστικών κριτηρίων για την ήπια νοητική έκπτωση, τα αποτελέσματα της δεκαετούς μελέτης CAMPAIGN ανέδειξαν δύο φαινοτύπους νοητικής έκπτωσης που διακρίνονται σε i) μετωπιαίο ραβδωτό με εκτελεστικά ελλείμματα λόγω έλλειψης ντοπαμίνης σχετιζόμενο με το *COMT* γονότυπο και ii) οπίσθιο φλοιϊκό με γλωσσικά και οπτικοχωρικά ελλείμματα, αλλά και ελλείμματα μνήμης, λόγω έλλειψης άλλων νευροδιαβιβαστών που μοιάζει

περισσότερο με την παθολογία της νόσου του Alzheimer και σχετίζεται με τον *APOE E4* γονότυπο, ο οποίος συνάδει με στατιστικά σημαντικά αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης άνοιας εντός 5 ετών από τη διάγνωση του Πάρκινσον [22, 91, 155-157]. Ο συνδυασμός τόσο του μετωπιαίου ραβδωτού όσο και του οπίσθιου φλοϊκού φαινότυπου έχει, επίσης, περιγραφεί στη βιβλιογραφία [158]. Ο συσχετισμός της *APOE E4* μετάλλαξης με ταχύτερη νοητική έκπτωση και δυσμενέστερη Hoehn and Yahr σταδιοποίηση έχει επιβεβαιωθεί και σε μια πρόσφατη μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών, ανοίγοντας το δρόμο για την αξιοποίηση του ως προγνωστικού παράγοντα νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον [159]. Επιπλέον, μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν ότι το γονίδιο αυτό είναι παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης άνοιας σε ασθενείς με Πάρκινσον, ανεξαρτήτως φυλετικής καταγωγής, επιτρέποντας την καθολική αξιοποίηση του στα πλαίσια της πρόγνωσης [160]. Η συσχέτιση του οπίσθιου φλοϊκού δικτύου με αυξημένο κίνδυνο νοητικής έκπτωσης συγκριτικά με το μετωπιαίο ραβδωτό φαινότυπο ενισχύεται απεικονιστικά με την ύπαρξη περισσότερων αλλοιώσεων συγκριτικά με το μετωπιαίο ραβδωτό, αλλά και με πρόσφατες απεικονιστικές ενδείξεις ότι το μετωπιαίο ραβδωτό δίκτυο είναι λιγότερο επιρρεπές σε νοητική δυσλειτουργία [161].

Αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιοι φαινότυποι ήπιας νοητικής έκπτωσης είναι πιο αργοί στην εξέλιξη και μετάπτωση της νοητικής έκπτωσης σε άνοια, εντούτοις τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα μάλλον καταδεικνύουν ότι η εξέλιξη της ήπιας νοητικής έκπτωσης σε άνοια υπόκειται στην επίδραση πολλών παραγόντων [102, 118, 155]. Έπειτα από την καθιέρωση των διαγνωστικών κριτηρίων της ήπιας νοητικής έκπτωσης, μπορούμε να πούμε αδρά ότι η ήπια νοητική έκπτωση μπορεί να ταξινομηθεί σε: i) υποφλοιώδη που αφορά σε ψυχοκινητικά ελλείμματα, μειωμένη προσοχή και μειωμένη εκτελεστική και λειτουργική μνήμη ή ii) φλοιώδη που αφορά σε γλωσσικά ελλείμματα, ελλείμματα μνήμης και μειωμένες οπτικοχωρικές λειτουργίες [91, 93, 109]. Κατ' αντιστοιχία με τη νόσο του Alzheimer, η ήπια νοητική έκπτωση μπορεί να επηρεάζει αποκλειστικά τη μνήμη (αμνηστική/αμνησική ήπια νοητική έκπτωση) ή/και άλλες νοητικές λειτουργίες [22, 121, 162]. Η μη αμνηστική/αμνησική ήπια νοητική έκπτωση σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας [163]. Απεικονιστικές συγκριτικές μελέτες ασθενών με Πάρκινσον και κανονική νόσηση έναντι αμνηστικής/αμνησικής ήπιας νοητικής έκπτωσης παρείχαν ενδείξεις για κοινή παθολογία που διέπει τα ελλείμματα μνήμης και τα κινητικά συμπτώματα [164]. Η μη αμνηστική/αμνησική πολλαπλών τομέων ήπια νοητική έκπτωση σχετίζεται με αξονική δυσλειτουργία, αστάθεια βάρδισης, μεγαλύτερη ηλικία, ενώ το γυναικείο φύλο και τα χαμηλότερα συνολικά επίπεδα εκπαίδευσης έχουν συσχετιστεί με αμνηστική/αμνησική πολλαπλών τομέων ήπια νοητική έκπτωση [102, 162]. Επιπλέον, κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η μη αμνηστική/αμνησική πολλαπλών τομέων ήπια νοητική έκπτωση

με ελλείμματα στη λεκτική ροή, νοητική ευελιξία, αλλά και τις οπτικοχωρικές λειτουργίες σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη σε άνοια [92, 157, 164].

3.2.4 Κινητικοί υπότυποι της νόσου του Πάρκινσον και νοητική έκπτωση

Η επίπτωση της νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με τρόμο κίνησης έναντι τρόμου ηρεμίας έχει διερευνηθεί σε περιορισμένο αριθμός συγκριτικών μελέτων με μικρό μέγεθος δείγματος. Συγκριτικά με ασθενείς σταδίου Hoehn&Yahr 1-2 που δεν είχαν τρόμο κίνησης, ασθενείς με Πάρκινσον ίδιου σταδίου με τρόμο κίνησης είχαν στατιστικά μικρότερη επίπτωση νοητικών συμπτωμάτων αξιολογούμενων μέσω της κλίμακας NMSS στη μελέτη των Gigante et al. (2015). Εντούτοις, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντικός συσχετισμός με τους επιμέρους τομείς της NMSS κλίμακας που αφορούσαν σε νοητικά/νευροψυχιατρικά συμπτώματα ή οσφρητικές διαταραχές ή διαταραχές ύπνου. Είναι, συνεπώς, πιθανό ο τρόμος κίνησης να σχετίζεται με μικρότερης βαρύτητας μη κινητικά συμπτώματα [12]. Στη μελέτη του Louis et al. (2001) δε διαπιστώθηκε συσχετισμός μεταξύ του τρόμου κίνησης ή ηρεμίας και της νοητικής έκπτωσης αξιολογούμενης μέσω της MMSE κλίμακας. Υπήρχε όμως στατιστικά σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της βραδυκινησίας των ασθενών και της νοητικής έκπτωσης. Ομοίως, στη μελέτη των Domellof et al. (2015), ο φαινότυπος PIGD κατά τη διάγνωση δεν ήταν προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης άνοιας εντός 5 ετών, αλλά υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της στάσης/βάδισης και της άνοιας. Εκτός από την προηγούμενη, και άλλες μελέτες καταδεικνύουν ότι η ήπια νοητική έκπτωση συνυπάρχει με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, και περισσότερες δυσκολίες στη βάδιση ή στην όρθια στάση [12, 109, 112, 164]. Επιπλέον, η μετα-ανάλυση μελετών κοορτής του Guo et al. (2020) επιβεβαίωσε ότι οι δυσκολίες στη βάδιση σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με νοητική έκπτωση στη νόσο του Πάρκινσον [130]. Ενδέχεται, λοιπόν, η συνύπαρξη της ήπιας νοητικής έκπτωσης με ήπια δυσκαμψία να είναι ενδεικτική κοινού παθογενετικού μηχανισμού [112]. Η αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων καταδεικνύει ότι ο PIGD υπότυπος χαρακτηρίζεται από συνολικά πιο προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, συμπεριλαμβανομένης ταχύτερης επιδείνωσης της κινητικής και νοητικής κατάστασης, εκδήλωσης της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη ανάγκη έναρξης αγωγής με λεβοντόπα λόγω άνοιας ή μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας [60, 74-77, 81, 119, 120]. Η συνύπαρξη της ήπιας νοητικής έκπτωσης με ήπια δυσκαμψία και περισσότερες δυσκολίες στη βάδιση ή στην όρθια στάση είναι πιθανώς ενδεικτική κοινής παθογένεσης [112].

3.2.5 Νοητικές λειτουργίες ως προγνωστικοί παράγοντες νοητικών εκβάσεων

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ένας αξιόπιστος μοναδικός βιοδείκτης που να προβλέπει τον κίνδυνο για την κινητική ή/και νοητική έκπτωση σε ασθενείς με Πάρκινσον [165]. Επιπλέον, υπάρχει περιορισμένος αριθμός διαχρονικών μελετών που να επικυρώνει την κλινική αξία των

υπό μελέτη βιοδεικτών. Παρ' όλα αυτά, η έγκαιρη διάγνωση και κατά συνέπεια η αντιμετώπιση της ήπιας νοητικής έκπτωσης, βρίσκεται στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος προκειμένου να προληφθεί η εξέλιξή της σε άνοια.

Συγκριτικές απεικονιστικές και μη μελέτες έχουν συμβάλει στην ανάδειξη προγνωστικών παραγόντων που μπορούν να συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση ως βιοδείκτες, αλλά υπάρχουν περιορισμένες διαχρονικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν την κλινική τους αξία [165]. Εκτός από απεικονιστικούς, άλλοι παράγοντες που έχουν διερευνηθεί περιλαμβάνουν βιοχημικούς, κλινικούς και γενετικούς δείκτες [110, 165-172]. Λόγω της αλληλεπίδρασης της νοητικής έκπτωσης με τις κοινωνικές σχέσεις, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και η ανάδειξη παραγόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη τόσο γνωστικών όσο και συμπεριφορικών ελλειμμάτων. Στο πλαίσιο αυτό, μια πρόσφατη μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών με Πάρκινσον ή νόσο του Alzheimer κατέδειξε ότι η λευκοκυττάρωση είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοητικών, αλλά όχι συμπεριφορικών ελλειμμάτων [173]. Η επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της νόσου του Πάρκινσον έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον για την ανάδειξη ανοσολογικών δεικτών ενδεικτικών της νοητικής έκπτωσης [171]. Επίσης, βιοδείκτες ενδεικτικοί της νόσου Alzheimer εξετάζονται και σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον με νοητική έκπτωση για την ενδεχόμενη ανάδειξη μικτής παθοφυσιολογίας στη νοητική έκπτωση του Πάρκινσον [174]. Είναι, συνεπώς, ενδιαφέρον να εξετάσουμε τα πορίσματα διαχρονικών μελετών σχετικά με την επίδραση ελλειμμάτων σε συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες στην πρόγνωση της νοητικής έκπτωσης συνολικά.

Αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών εστιάζει στην ανάδειξη επιμέρους νοητικών λειτουργιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν προγνωστικά για την πορεία της νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον κυρίως ήπια νοητική έκπτωση.

Συγκριτικά με νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με Ν. Πάρκινσον που δεν είχαν λάβει αγωγή και δεν είχαν νοητική έκπτωση, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με Ν Πάρκινσον που δεν είχαν λάβει αγωγή με ήπια νοητική έκπτωση παρουσίαζαν μειωμένη λειτουργική διασυνδεσιμότητα στο βασικής κατάστασης (default mode), οπτικό και αισθητικοκινητικό δίκτυο [175-177]. Στη μελέτη των Pigott et al. (2017), 27% των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση ανέπτυξαν άνοια σε 3 έτη, ενώ η μεγαλύτερη ηλικία και ελλείμματα σε προσοχή και λεκτική μνήμη σχετίζονταν με την εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης [103, 105, 121]. Ομοίως, στη μελέτη των Domellof et al. (2015), ηλικιωμένοι ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση κατά την έναρξη της μελέτης και μείωση στις νοητικές λειτουργίες της επεισοδιακής μνήμης, σημασιολογικής ευχέρειας και διανοητικής ευελιξίας διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση διαχρονικών μελετών σε ασθενείς με Πάρκινσον με ήπια νοητική έκπτωση που ανέπτυξαν άνοια, ανέδειξε την ενδεχόμενη προγνωστική αξία διαταραχών στην εκτελεστική λειτουργία, και σε

μικρότερο βαθμό στη σημασιολογική ευχέρεια και την καθυστερημένη λεκτική ανάκληση [113]. Λόγω της συσχέτισης των δύο τελευταίων νοητικών λειτουργιών με τον κροταφικό φλοιό, ενδέχεται η άνοια σε ασθενείς με Πάρκινσον και ήπια νοητική έκπτωση να σχετίζεται με παθοφυσιολογία διαφορετική από τα σωματίδια Lewy, όπως η εναπόθεση βήτα-αμυλοειδικών ή tau πλακών [133, 178]. Στην ίδια μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν και μελέτες διατομής, οι οποίες, όμως, δεν κατέληξαν σε κάποιο συμπέρασμα για τη διαγνωστική αξία των επιμέρους νοητικών λειτουργιών [113].

3.2.6 Κινητικά συμπτώματα ως προγνωστικοί παράγοντες νοητικών εκβάσεων

Λόγω του συσχετισμού του PIGD υπότυπου με τη νοητική έκπτωση, η συσχέτιση μεταξύ επιμέρους λειτουργιών της νόησης και των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου είναι εξίσου ενδιαφέρουσα στα πλαίσια της πρόγνωσης. Μια πρόσφατη πιλοτική μελέτη διατομής ανέδειξε το στατιστικά σημαντικό συσχετισμό μεταξύ της νοητικής λειτουργίας και της βάδισης, της περιστροφής του σώματος και της στάσης του σώματος [179]. Επιπλέον, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών στην προαναφερθείσα μελέτη σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με τη δυσκολία περιστροφής, και συγκεκριμένα με τα βήματα για την εκτέλεση της περιστροφής και τη διάρκεια της περιστροφής. Αντιστοίχως, σε άλλες πιλοτικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχετισμός της προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας με το ρυθμό βάδισης, το μήκος του βήματος και την έκταση της περιοχής της στροφής, ενώ η προσοχή και η οπτικοχωρική λειτουργία σχετιζόνταν με τη στατική ισορροπία [180, 181]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ενισχύονται από διαχρονικές μελέτες που αναδεικνύουν το ρυθμό και τη μεταβλητότητα της βάδισης, αλλά και τον έλεγχο της ορθοστάτησης ως προγνωστικούς παράγοντες της νοητικής λειτουργίας σε βάθος τριετίας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με Πάρκινσον [182].

Τα παραπάνω πορίσματα επιβεβαιώθηκαν σε μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη σε 193 ασθενείς με Πάρκινσον με ήπια νοητική έκπτωση, φυσιολογική νόηση ή άνοια για την ανάπτυξη ενός μοντέλου για την ανάδειξη και την αντιστοίχιση των χαρακτηριστικών βάδισης και ισορροπίας με συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες [180]. Αναφορικά με τη βάδιση, υπήρχε σημαντική συσχέτιση του ρυθμού, της στροφής και της μεταβλητότητας της βάδισης με την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία, ενώ η περιοχή στροφής και η αναπήδηση κατά την ισορροπία σχετιζόνταν με την προσοχή και την οπτικοχωρική λειτουργία, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη κοινών εγκεφαλικών δικτύων των κινητικών και νοητικών λειτουργιών.

3.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΝΟΗΣΗ

3.3.1 Ορισμός

Η κοινωνική νόηση (Social Cognition) αφορά στις διακριτές γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες που βασίζονται στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, και όχι μόνο επηρεάζονται από, αλλά καθορίζουν την κοινωνική συμπεριφορά [183, 184]. Η κοινωνική νόηση ενέχει την ικανότητα της αντίληψης, της ερμηνείας και της δημιουργίας απαντήσεων στις προθέσεις, τις διαθέσεις, τα συναισθήματα και τις συμπεριφορές των άλλων ανθρώπων. Είναι, συνεπώς, καθοριστική για την επιβίωση των ανθρώπων και την κοινωνική τους δράση. Η κοινωνική νόηση περιλαμβάνει τη(ν): 1) Θεωρία του νου (Theory of Mind), η οποία είναι η ικανότητα της κατανόησης των προθέσεων άλλων ανθρώπων (γνωστική θεωρία του νου) ή της συναισθηματικής τους κατάστασης (συναισθηματική θεωρία του νου) που συνολικά εξηγούν και προβλέπουν τη συμπεριφορά τους [186] 2) Ενσυναίσθηση, η οποία είναι η συναισθηματική (συναισθηματική ενσυναίσθηση) ή γνωστική (γνωστική ενσυναίσθηση) απόκριση στις αντιληπτές καταστάσεις των άλλων, 3) Κοινωνική αντίληψη που συνιστά την ικανότητα κατανόησης των κοινωνικών και συναισθηματικών ενδείξεων, όπως η γλώσσα του σώματος και η αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου, η οποία αναφέρεται στην ικανότητα αναγνώρισης και διάκρισης της συναισθηματικής κατάστασης των άλλων με βάση τις εκφράσεις του προσώπου τους και 4) Κοινωνική συμπεριφορά [186-188]. Η αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου εμπλέκει νοητικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής και της μνήμης.

3.3.2 Παράγοντες που επιδρούν στην κοινωνική νόηση

Η επίπτωση που φυσιολογικά επιφέρει η γήρανση στην κοινωνική νόηση επιπλέκεται από την επίπτωση νευροεκφυλιστικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Πάρκινσον [189-198]. Ειδικά για τους ασθενείς με Ν Πάρκινσον, η νοητική έκπτωση αναμενόμενα επιβαρύνει περαιτέρω τις συναισθηματικές και γνωστικές κοινωνικές νοητικές λειτουργίες και επάγει κοινωνικές συμπεριφορικές διαταραχές [196, 199]. Αν και υπήρχε η πεποίθηση ότι η αναγνώριση σύνθετων και όχι βασικών συναισθημάτων (χαρά, λύπη, θυμός, έκπληξη, άγχος, και αποτροπιασμός/αηδία) επηρεάζεται από τη γήρανση [187], μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών σε υγιείς ηλικιωμένους ασθενείς κατέδειξε μειωμένη και διαφορετική ικανότητα αναγνώρισης τόσο θετικών όσο και αρνητικών βασικών συναισθημάτων, με λιγότερα ελλείμματα στην αναγνώριση των συναισθημάτων για την ευτυχία και περισσότερο στην αναγνώριση του φόβου (κατά αύξουσα σειρά ευτυχία, αηδία, θυμό, λύπη, έκπληξη και φόβο) [200]. Αυτή η διαπίστωση είναι σημαντική γιατί η αναγνώριση επιμέρους βασικών συναισθημάτων ελέγχεται από διαφορετικές νοητικές λειτουργίες [201]. Εκτός από την ηλικία και τη νοητική κατάσταση, άλλοι

παράγοντες, όπως το φύλο και συνοδά νοσήματα, με κυριότερη την κατάθλιψη, επιδρούν στην κοινωνική νόηση και την αναγνώριση των εκφράσεων του προσώπου [193, 202].

3.3.3 Κοινωνική νόηση και Πάρκινσον

Η ετερογένεια της νόσου αλλά και της εξέλιξής της καθιστά την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις συνέπειες της Ν Πάρκινσον γενικότερα, και ειδικότερα για τους ασθενείς με νοητικά ελλείμματα, στην κοινωνική νόηση, πολύπλοκη. Η πλειοψηφία των διαθέσιμων μελετών για την επίδραση του Πάρκινσον στην κοινωνική νόηση αφορούν στην αναγνώριση συναισθημάτων του προσώπου, στη θεωρία του νου και την ενσυναίσθηση και επιβεβαιώνουν την αρνητική επίδραση της νόσου στις παραπάνω παραμέτρους [193, 196, 203, 204]. Δεδομένου ότι η αναγνώριση συναισθημάτων ενδέχεται να εμπλέκει και την τάση αναπαραγωγής των εκφράσεων του προσώπου άλλων ανθρώπων, η υπομιμία και η μειωμένη κινητικότητα των μυών του προσώπου των ασθενών με Πάρκινσον περιπλέκει τις αξιολογήσεις [204-208].

Ανεξαρτήτως νοητικής έκπτωσης, μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν ασθενείς με Πάρκινσον έναντι υγιών ασθενών καταδεικνύουν σημαντικά ελλείμματα στη συναισθηματική και γνωστική θεωρία του νου και γνωστική εμπάθεια, αλλά όχι στη συναισθηματική εμπάθεια, και ειδικότερα στην αναγνώριση αρνητικών έναντι θετικών συναισθημάτων [197, 209]. Κλινικές παράμετροι που εμπλέκονται με κοινωνικές αντιληπτικές δυσκολίες περιλαμβάνουν τη ντοπαμινεργική αγωγή, την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και τα κινητικά συμπτώματα, κυρίως στην αριστερή πλευρά [197].

3.3.4 Αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου και νοητική έκπτωση

Τα αποτελέσματα κάποιων επιμέρους μελετών για το συσχετισμό των νοητικών λειτουργιών με την ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων του προσώπου των ασθενών με Πάρκινσον είναι αντιφατικά, λόγω της χρήσης διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης των νοητικών λειτουργιών, των διαφορετικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών αλλά και της ετερογένειας της νόσου. Επιπλέον, οι επιμέρους μελέτες είναι κυρίως μελέτες διατομής σε μικρό αριθμό ασθενών και δεν αξιολογούν συνολικά τη νοητική κατάσταση των ασθενών. Η μελέτη των Enrici et al. συνεισέφερε σημαντικές πληροφορίες στην κατανόηση της επεξεργασίας των συναισθημάτων ανεξαρτήτως νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς με Πάρκινσον, αφού κατέδειξε ότι συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, οι ασθενείς με Πάρκινσον είχαν προβλήματα στην αναγνώριση και αποτύπωση συναισθημάτων, αλλά όχι στη ρύθμιση των συναισθημάτων [210].

Αυξημένος αριθμός κλινικών μελετών επιβεβαιώνει ότι οι ασθενείς με Ν Πάρκινσον έχουν μειωμένη, αλλά όχι ανύπαρκτη ικανότητα επεξεργασίας των συναισθημάτων του προσώπου συγκριτικά με υγιή άτομα [204, 211]. Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα

απεικονιστικών εξετάσεων που δείχνουν ότι τα νευρικά υποστρώματα που εμπλέκονται στη νόσο του Πάρκινσον ευθύνονται τόσο για τα κινητικά όσο και τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της συναισθηματικής απορρύθμισης [212]. Η μετα-ανάλυση συγκριτικών μελετών μη ανοϊκών ασθενών με Πάρκινσον έναντι υγιών εθελοντών επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον έχουν μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων, κυρίως αρνητικών, μέσω του προσώπου και της φωνής, ανεξαρτήτως της κατάθλιψης και οπτικοχωρικών ελλειμμάτων, αναδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο της μνήμης [203]. Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν ότι η αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου είναι άμεσα συνυφασμένη με οπτικοχωρικές λειτουργίες στους ασθενείς με Πάρκινσον, και τόνισαν τη σημασία της λειτουργικής μνήμης και της προσοχής [204, 213, 214]. Παρά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων, η αναγνώριση των αρνητικών συναισθημάτων ενδεχομένως πλήττεται περισσότερο συγκριτικά με τα θετικά συναισθήματα [204]. Επίσης, άλλη μελέτη κατέδειξε ότι η αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου και το συναίσθημα της αηδίας ήταν μειωμένα σε ασθενείς με Πάρκινσον λόγω ελλειμμάτων στις νοητικές λειτουργίες της προφορικής και οπτικοχωρικής μνήμης, της προσοχής και της προφορικής λεκτικής ροής [204, 213, 215].

Αναγνωρίζοντας την επίδραση της νοητικής έκπτωσης στην κοινωνική νόηση, ο αριθμός των μελετών που συγκρίνουν ασθενείς με Πάρκινσον με υποκειμενική ή ήπια νοητική έκπτωση έναντι υγιών εθελοντών έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη. Στη μελέτη του Pietschnig et al. (2016), ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων του προσώπου συγκριτικά με ασθενείς με Πάρκινσον με φυσιολογική νόηση [213]. Επιπλέον, και οι ασθενείς με φυσιολογική νόηση είχαν μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Μεταξύ των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση, το πλήθος των ελλειμματικών νοητικών λειτουργιών δεν επηρέαζε τις αξιολογήσεις, δηλαδή δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ήπια νοητική έκπτωση και ελλείμματα σε μία ή περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης ανέδειξαν τη σημασία της νεαρότερης ηλικίας και των επιπέδων νοημοσύνης των υγιών εθελοντών ως παράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν τις αξιολογήσεις. Στη μελέτη του Pietschnig et al. (2016), η ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων του προσώπου έβαινε στατιστικά σημαντικά μειούμενη σε ασθενείς με υποκειμενική νοητική έκπτωση, μη αμνηστική/αμνησική ήπια νοητική έκπτωση και αμνηστική/αμνησική ήπια νοητική έκπτωση συγκριτικά με υγιείς εθελοντές [216].

Ο συνδυασμός των διαταραχών της νόησης και των οφθαλμοκινητικών διαταραχών που πλήττουν τους ασθενείς με Πάρκινσον στην αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου εξετάστηκε στη μελέτη των Waldthaler et al. (2019) σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς με Πάρκινσον με κανονική νόηση ή ήπια νοητική έκπτωση έναντι υγιών εθελοντών [217]. Οι ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση είχαν μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων του προσώπου και

κυρίως θυμού συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η μελέτη αυτή ανέδειξε και τη σημασία ελλειμμάτων στην οπτική εξερεύνηση. Συγκεκριμένα, ενώ υγιή άτομα και γνωστικά άθικτοι ασθενείς εστίαζαν στο στόμα και τα μάτια κατά την οπτική εξερεύνηση του προσώπου άλλων ανθρώπων, οι ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση έτειναν να εστιάζουν στο κέντρο του προσώπου και αφιέρωναν σημαντικά λιγότερο χρόνο στη σάρωση του στόματος. Οι νοητικά υγιείς ασθενείς είχαν, επίσης, μειωμένη ικανότητα εστίασης συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, η αναποτελεσματική οπτική εξερεύνηση μπορεί να συμβάλλει στη μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης των συναισθημάτων του προσώπου στη νόσο του Πάρκινσον, ενώ η οπτική σάρωση των συναισθημάτων του προσώπου μεταβάλλεται ακόμη και ελλείψει γνωστικής βλάβης.

3.3.5 Θεωρία του νου και νοητική έκπτωση

Η νοητική κατάσταση είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τις επιδόσεις των ασθενών με Πάρκινσον σε αξιολογήσεις που σχετίζονται με τη θεωρία του νου [193, 218]. Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώνεται και από την ωφέλιμη επίδραση της διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης στις αξιολογήσεις της θεωρίας του νου σε ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση [219]. Μεταξύ των λειτουργιών της νόησης, οι οπτικοχωρικές ικανότητες είναι καθοριστικές για τις επιδόσεις στη συναισθηματική θεωρία του νου, μέσω επίδρασης στις εκτελεστικές νοητικές λειτουργίες και την προσοχή [220, 221]. Επίσης, η διαπίστωση ότι ένα από τα χαρακτηριστικά κινητικά συμπτώματα του Πάρκινσον, το πάγωμα, σχετίζεται με τις επιδόσεις στη συναισθηματική θεωρία του νου, επιβεβαιώνει τη διασύνδεση των κινητικών και νοητικών συμπτωμάτων της νόσου [222].

3.3.6 Αλεξιθυμία

Η αλεξιθυμία, η οποία ορίζεται ως αδυναμία κατανόησης και έκφρασης των συναισθημάτων, συνιστά μια γνωστική-συναισθηματική διαταραχή που διερευνάται ολοένα και περισσότερο σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές νόσους, καθώς η ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων απαιτεί από τα άτομα να είναι σε θέση να κατανοήσουν τα δικά τους συναισθήματα [223]. Το φύλο, τα συνοδά νοσήματα που αφορούν σε συναισθηματικές διαταραχές), αλλά και η προσωπικότητα είναι παράγοντες που επιδρούν στην ικανότητα διάκρισης συναισθημάτων [136, 224-226]. Ανεξαρτήτως συνοδών νοσημάτων, τα άτομα με αλεξιθυμία παρουσιάζουν δυσκολίες στην αντίληψη και την διάκριση των συναισθημάτων που εκφράζονται δια του προσώπου ή του σώματος. Οι δυσκολίες αυτές επιδρούν στην κατανόηση και την πρόβλεψη της συμπεριφοράς τρίτων ατόμων με άμεσες προεκτάσεις στην κοινωνική διάδραση και την ποιότητα της ζωής. Η αλεξιθυμία είναι, επίσης, παράγοντας κινδύνου για τη εκδήλωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, ενώ επιτείνεται περαιτέρω σε άτομα με συμπτώματα κατάθλιψης ή/και αγχώδεις διαταραχές [225,

227]. Διαταραχές στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου, το οποίο εμπλέκεται στη δημιουργία συναισθημάτων, σχετίζονται με την αλεξιθυμία [228, 229]. Επιπλέον, η αλεξιθυμία ενδέχεται να συνιστά διαταραχή της διημισφαιρικής μεταφοράς ή του εγκεφαλικού φλοιού, δεδομένου ότι τα κέντρα του εγκεφάλου τα οποία σχετίζονται με την αλεξιθυμία εντοπίζονται σε μετωπιαίες, φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές [26, 190, 223, 225, 228, 229].

Η συστηματική ανάλυση του Assogna et. al. (2016) κατέδειξε ότι οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης αλεξιθυμίας συγκριτικά με τα γενικό πληθυσμό [230]. Η σχέση μεταξύ της νοητικής έκπτωσης ή γενικότερα διαταραχών της νόησης, λεκτικών και μη, και της αλεξιθυμίας δεν έχει διερευνηθεί εκτενώς σε ασθενείς με Πάρκινσον. Στη μελέτη του Sengul et. al. (2020), σε 35 ασθενείς με Πάρκινσον μέσης ηλικίας 71.2 ± 10.5 έτη (μέση διάρκεια νόσου 6.5 ± 3.8 έτη και μέσο Hoehn&Yahr 1.5 ± 0.5) διαπιστώθηκε στατιστική σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων των αξιολογήσεων της αλεξιθυμίας και χαμηλών επιδόσεων σε αξιολογήσεις οπτικοχωρικών και εκτελεστικών λειτουργιών, ενώ η αλεξιθυμία σχετιζόταν και με την παρουσία κατάθλιψης [231]. Υπήρχε, επίσης, αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αλεξιθυμίας και της κλινικής κατάστασης της νόσου (Hoehn&Yahr). Η συσχέτιση επιμέρους παραμέτρων της αλεξιθυμίας με νοητικές ικανότητες κατέδειξε τα παρακάτω: 1) στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δυσκολίας στην αναγνώριση συναισθημάτων και της σημασιολογικής λεκτικής ροής και της καθυστερημένης και άμεσης ανάκλησης της οπτικής μνήμης, και 2) στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δυσκολίας στην περιγραφή συναισθημάτων και της σημασιολογικής λεκτικής ροής. Ομοίως, και άλλες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση της αλεξιθυμίας με οπτικοχωρικές και εκτελεστικές λειτουργίες στους ασθενείς με Πάρκινσον συγκριτικά με υγιείς ασθενείς, ενώ η βαρύτητα της αλεξιθυμίας ήταν συνυφασμένη με τη βαρύτητα της νόσου σε κάποιες μελέτες [226, 232]. Αν και τα συμπτώματα κατάθλιψης είναι συνήθη σε παρκινσονικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα για τα συσχετισμό της αλεξιθυμίας με την κατάθλιψη σε μελέτες μικρού, κυρίως, αριθμού ασθενών με Πάρκινσον είναι αντιφατικά και σχετίζονται ενδεχομένως με τα κλινικο-επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και τυχόν νοητικά ελλείμματα [231, 232]. Εκτός από την επεξεργασία των συναισθημάτων, και η επεξεργασία οπτικοχωρικών πληροφοριών πραγματοποιείται στο δεξιό ημισφαίριο [227, 231]. Συνεπώς, παρά το μικρό αριθμό μελετών, τα παραπάνω αποτελέσματα επικυρώνονται και με απεικονιστικά ευρήματα.

3.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ

Εκτός από τις επιπτώσεις στην επιβίωση, η νοητική έκπτωση επιδρά στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους σε συνδυασμό με σημαντικές οικονομικές συνέπειες [233-235]. Είναι συνεπώς αναγκαία η έγκαιρη παρέμβαση. Ωστόσο, δεν υπάρχει εγκεκριμένη

φαρμακευτική αγωγή για τους ασθενείς Πάρκινσον με ήπια νοητική έκπτωση. Η πλειοψηφία των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νοητικής έκπτωσης στη νόσο του Πάρκινσον αφορά σε ασθενείς με ήπια άνοια υπό αγωγή με ριβαστιγμίνη, δονεπεζίλη ή μεμαντίνη [236]. Η ριβαστιγμίνη είναι και η μόνη εγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή για τους ανοϊκούς ασθενείς με Πάρκινσον. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε δομές σχετιζόμενες με τη γνωστική λειτουργία αλλά και η χορήγηση νευροπροστατευτικών παραγόντων που στοχεύουν στην αναστολή της συσσώρευσης σωματίων Lewy είναι, επίσης, ενδεχομένως ωφέλιμες προσεγγίσεις [237-239]. Η ετερογένεια της νόσου και της εξέλιξής της δικαιολογούν την αυξανόμενη χρήση εξατομικευμένων θεραπειών [240]. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα, μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, όπως η φυσική άσκηση, ενδέχεται να επιδρά θετικά στο σύνολο των νοητικών λειτουργιών των ασθενών με Πάρκινσον με ήπια νοητική έκπτωση, και ειδικότερα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την προσοχή, έστω και αν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης νοητικής έκπτωσης [236, 241, 242]. Έχει διαπιστωθεί ότι αερόβιες ασκήσεις μέτριας έντασης 2-3 φορές εβδομαδιαίως οδηγούν σε κάποια βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας και της γλώσσας [243]. Εκτός, από τις νοητικές λειτουργίες, η διττή σπουδαιότητα της άσκησης είναι και η βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών με Πάρκινσον [107].

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής παγκοσμίως θέτει πολλούς ασθενείς άνω των 60 ετών σε κίνδυνο να εκδηλώσουν νόσο του Πάρκινσον. Αν και τα κινητικά συμπτώματα της νόσου είναι ευρεία και επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών, εξίσου ευρεία είναι και τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου. Εξ αυτών, αυξανόμενο ενδιαφέρον έχει προσελκύσει ο χαρακτηρισμός των νοητικών ελλειμμάτων της νόσου, που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά με έκβαση την άνοια. Η καθιέρωση διαγνωστικών κριτηρίων για την ήπια νοητική έκπτωση και η διαθεσιμότητα εργαλείων αξιολόγησης της νοητικής κατάστασης συνολικά και επιμέρους νοητικών λειτουργιών συνέβαλλε σημαντικά προς την κατεύθυνση αυτή. Η νοητική έκπτωση πλήττει τους ασθενείς με Πάρκινσον ακόμα και πριν τη διάγνωση της νόσου. Ομοίως με τα κινητικά συμπτώματα, η νοητική έκπτωση της νόσου και η εξέλιξη αυτής είναι ετερογενή. Οι ασθενείς με Πάρκινσον εμφανίζουν συνήθως ελλείμματα σε παραπάνω από μια νοητικές λειτουργίες. Η έκπτωση σε κάποιες νοητικές λειτουργίες μπορεί να επάγει ελλείμματα και σε άλλες. Επιπλέον, η νοητική έκπτωση φαίνεται να πλήττει περισσότερο ή με μεγαλύτερη δριμύτητα τον PIGD υπότυπο. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται από τα πορίσματα αυξανόμενου αριθμού μελετών για τη διασύνδεση μεταξύ βάδισης ή ισορροπίας με συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες. Ο ρυθμός/στροφή και η μεταβλητότητα της βάδισης σε ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση σχετίζεται σημαντικά με την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία, ενώ η περιοχή στροφής

και η αναπήδηση κατά την ισορροπία σχετίζονται με την προσοχή και την οπτικοχωρική λειτουργία, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη κοινής παθοφυσιολογίας για την εκδήλωση κινητικών και νοητικών συμπτωμάτων. Αν και τα διαθέσιμα αποτελέσματα είναι περιορισμένα και η ετερογενής εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης καθιστά τις εκτιμήσεις πολύπλοκες, διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας ενδεχομένως να είναι ενδεικτικές της έκβασης της νοητικής έκπτωσης. Επιπλέον, ελλείμματα στις οπτικοχωρικές νοητικές λειτουργίες επιδρούν και στις εκτελεστικές λειτουργίες και την προσοχή και επηρεάζουν την κοινωνική νόηση και των αλεξιθυμιά των ασθενών με Πάρκινσον. Η διαταραχή στην αναγνώριση των ιδίων συναισθημάτων βρίσκεται στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος, και μπορεί να αιτιολογήσει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με Πάρκινσον στη διάκριση των συναισθημάτων άλλων μέσω του προσώπου ή της φωνής. Η πιθανή επίδραση της αλεξιθυμίας στη γνωστική λειτουργία χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Ειδικότερα για την κοινωνική νόηση, η εκτίμηση της επίδρασης της νοητικής έκπτωσης περιπλέκεται από την επίδραση συναισθηματικών διαταραχών και άγχους, με την αντίστοιχη υποκειμενικότητα και διακυμάνσεις που τα συνοδεύουν. Ωστόσο, εκτός από τις συναισθηματικές διαταραχές, τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση της νοητικής έκπτωσης επιβεβαιώνουν ότι είναι αναγκαία η συνεκτίμηση και άλλων συνοδών νοσημάτων που λόγω ηλικιακού εύρους αναμένονται να πλήττουν τους ασθενείς με Πάρκινσον. Ο προσδιορισμός των παραγόντων αγγειακού κινδύνου είναι, συνεπώς, εξίσου απαραίτητος για την εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης και επιδείνωσης της γνωστικής έκπτωσης.

Η κλινική συνέπεια αυτών των ευρημάτων είναι η ανάγκη αναθεώρησης της διεξαγωγής κλινικών μελετών στη νόσο του Πάρκινσον και η συνειδητοποίηση ότι η βέλτιστη εκτίμηση και διαχείριση των ασθενών με Πάρκινσον πρέπει να περιλαμβάνει τη συνεκτίμηση των νοητικών, νευροψυχιατρικών και κινητικών συμπτωμάτων. Ο συνδυασμός πολλαπλών βιοδεικτών και ο συνυπολογισμός παραγόντων κινδύνου τόσο για τις κινητικές επιπλοκές όσο και για τη νοητική έκπτωση που συνοδεύει τη νόσο θα συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και την ακριβέστερη πρόγνωση των ασθενών με Πάρκινσον που διατρέχουν κίνδυνο για την εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης σε άνοια. Αυτό είναι επιτακτικό, δεδομένου ότι τα νοητικά συμπτώματα της νόσου μπορούν να προηγούνται κατά πολύ των κινητικών συμπτωμάτων και να επηρεάζουν όχι μόνο τη συμπεριφορά, την ποιότητα ζωής και τις κοινωνικές σχέσεις των ασθενών και των φροντιστών τους, αλλά και την επιβίωση των ασθενών με Πάρκινσον, λόγω της άνοιας. Η αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων στον κίνδυνο εκδήλωσης και στην εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης καθιστούν την πρόγνωση αυτής πολύπλοκη. Εντούτοις, η έγκαιρη διάγνωση της νοητικής έκπτωσης μπορεί να καταστήσει εφικτή την έγκαιρη παρέμβαση στα πρώτα στάδια της εκδήλωσής με την επιλογή κατάλληλων προσεγγίσεων, φαρμακευτικών και μη, που θα επιβραδύνουν ή θα προλάβουν την εξέλιξή της σε άνοια [107]. Εξίσου σημαντικό είναι οι αξιολογήσεις των ασθενών με Πάρκινσον

σε συνθήκες συνήθους κλινικής πρακτικής να περιλαμβάνουν τη συνεκτίμηση κινητικών, νοητικών και συναισθηματικών παραμέτρων, έστω και αν απεικονιστικά δεν υπάρχουν ενδείξεις για νοητική έκπτωση.

Η ενδεχόμενη κοινή παθοφυσιολογία των κινητικών και νοητικών συμπτωμάτων επιβεβαιώνεται και από τη διαπίστωση ότι μικρές αλλαγές στη στάση και τη βάδιση μπορεί να υποδηλώνουν άρχουσα νοητική έκπτωση προτού την εμφάνιση χαρακτηριστικών απεικονιστικών και βιοχημικών αλλαγών. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι προκαταρκτικά, είναι αναγκαία η εξοικείωση των κλινικών ιατρών με την αναζήτηση ακόμα και μικρών αλλαγών στα παραπάνω κινητικά συμπτώματα, ώστε να γίνεται συνεκτίμηση με περαιτέρω αναλυτικές μεθόδους.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που παρατίθενται στην παρούσα ανασκοπική εργασία επιβεβαιώνουν ότι η νόσος του Πάρκινσον είναι μια πολύπλοκη ετερογενής κινητική και νοητική νόσος.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*. 2019;132(7):802-7.
2. Kouli A, Torsney KM, WL. K. Chapter 1: Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>: Stoker TB, Greenland JC, editors.
3. Aloizou AM, Siokas V, Sapouni EM, Sita N, Liampas I, Brotis AG, et al. Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? *Sci Total Environ*. 2020;744:140591.
4. Dardiotis E, Aloizou AM, Sakalakis E, Siokas V, Koureas M, Xiromerisiou G, et al. Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease. *Toxicol Rep*. 2020;7:596-601.
5. Dardiotis E, Rikos D, Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Sakalakis E, et al. Assessment of TREM2 rs75932628 variant's association with Parkinson's disease in a Greek population and Meta-analysis of current data. *Int J Neurosci*. 2021;131(6):544-8.
6. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:16-24.
7. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, et al. Corrigendum to: The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(1):149.
8. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, et al. The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020;35(4):434-47.
9. López-Sendón J, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12(4):487-96.
10. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 11):3206-26.
11. Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 1989;12(4):293-7.
12. Gigante AF, Bruno G, Iliceto G, Guido M, Liuzzi D, Mancino PV, et al. Action tremor in Parkinson's disease: frequency and relationship to motor and non-motor signs. *European journal of neurology*. 2015;22(2):223-8.

13. Rikos D, Siokas V, Burykina TI, Drakoulis N, Dardiotis E, Zintzaras E. Replication of chromosomal loci involved in Parkinson's disease: A quantitative synthesis of GWAS. *Toxicol Rep.* 2021;8:1762-8.
14. Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, Bakirtzis C, Tsouris Z, Sgantzios M, et al. Myelin-associated oligodendrocyte basic protein rs616147 polymorphism as a risk factor for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2021.
15. Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Liampas I, Liakos P, Calina D, et al. ADORA2A rs5760423 and CYP1A2 rs762551 Polymorphisms as Risk Factors for Parkinson's Disease. *J Clin Med.* 2021;10(3).
16. Siokas V, Arseniou S, Aloizou AM, Tsouris Z, Liampas I, Sgantzios M, et al. CD33 rs3865444 as a risk factor for Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2021;748:135709.
17. Trojsi F, Christidi F, Migliaccio R, Santamaría-García H, Santangelo G. Behavioural and Cognitive Changes in Neurodegenerative Diseases and Brain Injury. *Behav Neurol.* 2018;2018:4935915-.
18. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & related disorders.* 2016;22 Suppl 1:S144-8.
19. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry.* 2016;139(S1):318-24.
20. Mahul-Mellier A-L, Burtscher J, Maharjan N, Weerens L, Croisier M, Kuttler F, et al. The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(9):4971-82.
21. Galvin JE, Lee VMY, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: Clinical and Pathological Implications. *Archives of neurology.* 2001;58(2):186-90.
22. Goldman JG, Aggarwal NT, Schroeder CD. Mild cognitive impairment: an update in Parkinson's disease and lessons learned from Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(5):425-43.
23. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology.* 2003;157(11):1015-22.
24. Schoenberg BS. Environmental risk factors for Parkinson's disease: the epidemiologic evidence. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques.* 1987;14(3 Suppl):407-13.
25. Ταγαρης ΓΑ. Νόσος Πάρκινσον: Παθοφυσιολογία-Παθογένεια <https://core.ac.uk/download/pdf/61178039.pdf> [

26. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in brain research*. 1990;85:119-46.
27. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathologica*. 2010;120(2):131-43.
28. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
29. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S71-S85.
30. 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. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
31. Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: Distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathologica*. 1976;34(4):311-9.
32. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S3.
33. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1996;55(3):259-72.
34. Ma J, Gao J, Wang J, Xie A. Prion-Like Mechanisms in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:552.
35. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta neuropathologica communications*. 2013;1:2.
36. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(11):6469-73.
37. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions. *Journal of Neurochemistry*. 2019;150(5):467-74.
38. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1044-53.
39. Μαυρίδης Ι. Ο ρόλος του επικλινή πυρήνα στις νευρολογικές διαταραχές. *Νευρολογία*. 2012;21(6):6-11.

40. Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics. *Nature reviews Neurology*. 2020;16(6):303-18.
41. Dalitis S, Filippidou N, Krashias G, Christodoulou C, Pantzaris M, Lambrianides A. The possible role of an autoimmune mechanism in the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2018;54:63-8.
42. Li W, Luo Y, Xu H, Ma Q, Yao Q. Imbalance between T helper 1 and regulatory T cells plays a detrimental role in experimental Parkinson's disease in mice. *The Journal of international medical research*. 2021;49(4):300060521998471.
43. Álvarez-Luquín DD, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll MC, Montes-Moratilla E, et al. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):212.
44. Magrone T, Magrone M, Russo MA, Jirillo E. Peripheral Immunosenescence and Central Neuroinflammation: A Dangerous Liaison - A Dietary Approach. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2020;20(9):1391-411.
45. Bi Y, Lin X, Liang H, Yang D, Zhang X, Ke J, et al. Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Parkinson's Disease: Inhibition of T Helper 17 Cell Differentiation and Regulation of Immune Balance Towards a Regulatory T Cell Phenotype. *Clinical interventions in aging*. 2020;15:1383-91.
46. Sommer A, Marxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, et al. Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):123-31.e6.
47. Willyard C. How gut microbes could drive brain disorders. *Nature*. 2021;590(7844):22-5.
48. Maiese K. Moving to the Rhythm with Clock (Circadian) Genes, Autophagy, mTOR, and SIRT1 in Degenerative Disease and Cancer. *Current neurovascular research*. 2017;14(3):299-304.
49. Liu Y, Niu L, Liu X, Cheng C, Le W. Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neuroscience bulletin*. 2021;37(7):1010-24.
50. Gironell A, Pascual-Sedano B, Aracil I, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinson's Disease*. 2018;2018:4327597.

51. Teravainen Ha, Calne D. Action tremor in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43.
52. Thenganatt MA, Louis ED. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6):687-96.
53. Gupta DK, Marano M, Zweber C, Boyd JT, Kuo SH. Prevalence and Relationship of Rest Tremor and Action Tremor in Parkinson's Disease. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY)*. 2020;10:58.
54. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *Journal of Neurology*. 2008;255(5):33.
55. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):464-74.
56. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
57. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(6):710-6.
58. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
59. Pedersen CC, Lange J, Førlund MGG, Macleod AD, Alves G, Maple-Grødem J. A systematic review of associations between common SNCA variants and clinical heterogeneity in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*. 2021;7(1):54.
60. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1985;35(4):522-6.
61. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):325-38.
62. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Revue neurologique*. 2018;174(9):628-43.
63. Campêlo C, Silva RH. Genetic Variants in SNCA and the Risk of Sporadic Parkinson's Disease and Clinical Outcomes: A Review. *Parkinson's disease*. 2017;2017:4318416.
64. Wittke C, Petkovic S, Dobricic V, Schaake S, Respondek G, Weissbach A, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Atypical Parkinsonism Genes: MDSGene Systematic Review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021;36(7):1499-510.

65. Tomiyama H, Lesage S, Tan E-K, Jeon BS. Familial Parkinson's disease/parkinsonism. *Biomed Res Int.* 2015;2015:736915-.
66. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathology and applied neurobiology.* 2008;34(3):255-71.
67. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Ross BM, et al. Frequency of Known Mutations in Early-Onset Parkinson Disease: Implication for Genetic Counseling: The Consortium on Risk for Early Onset Parkinson Disease Study. *Archives of neurology.* 2010;67(9):1116-22.
68. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet (London, England).* 2009;373(9680):2055-66.
69. Di Lazzaro G, Magrinelli F, Estevez-Fraga C, Valente EM, Pisani A, Bhatia KP. X-Linked Parkinsonism: Phenotypic and Genetic Heterogeneity. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2021;36(7):1511-25.
70. Rocha NP, de Miranda AS, Teixeira AL. Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:628192.
71. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology.* 2011;26 Suppl 1:S1-58.
72. Shin H-W, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *jcn.* 2012;8(1):15-21.
73. Miller LG, Jankovic J. Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *Southern medical journal.* 1990;83(5):525-32.
74. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Archives of neurology.* 2001;58(10):1611-5.
75. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990;40(10):1529-34.
76. Levy G, Tang M-X, Cote LJ, Louis ED, Alfarro B, Mejia H, et al. Motor impairment in PD. Relationship to incident dementia and age. 2000;55(4):539-44.
77. McDermott MP, Jankovic J, Carter J, Fahn S, Gauthier S, Goetz CG, et al. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Archives of neurology.* 1995;52(6):565-70.

78. Zhang L, Li T-N, Yuan Y-S, Jiang S-M, Tong Q, Wang M, et al. The Neural Basis of Postural Instability Gait Disorder Subtype of Parkinson's Disease: A PET and fMRI Study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016;22(5):360-7.
79. Vingerhoets FJG, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of Neurology*. 1997;41(1):58-64.
80. Rajput AH, Pahwa R, Pahwa P, Rajput A. Prognostic significance of the onset mode in parkinsonism. *Neurology*. 1993;43(4):829-30.
81. Rajput AH, Rajput ML, Ferguson LW, Rajput A. Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes. *Neurology*. 2017;89(2):138-43.
82. Chen H-M, Wang Z-J, Fang J-P, Gao L-Y, Ma L-Y, Wu T, et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015;21(10):855-66.
83. ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΕΟΕΝ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ <https://www.moh.gov.gr> ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ; 2018 [
84. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-60.
85. Williams ZM. Good vibrations with deep brain stimulation. *Nature Neuroscience*. 2015;18(5):618-9.
86. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Movement Disorders*. 2015;30(1):4-18.
87. Chung SJ, Yoo HS, Lee HS, Lee YH, Baik K, Jung JH, et al. Baseline cognitive profile is closely associated with long-term motor prognosis in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol*. 2021.
88. Society IPaMD. Νοητική έκπτωση και συμπεριφορικά προβλήματα στη νόσο του Parkinson: Βασικά στοιχεία για τους ασθενείς <https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Patient-Education/Cognitive-Impairment-and-Behavioral-Problems-in-PD/pat-Handouts-Cognitive-Greek-v3.pdf> [
89. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(12):1655-66.
90. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*. 2007;22(16):2314-24.

91. Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor J-P. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders*. 2018;33(4):503-10.
92. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(9):1343-9.
93. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*. 2012;27(3):349-56.
94. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders*. 2009;24(8):1103-10.
95. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(2):208-18.
96. Li XY, Tang ZC, Sun Y, Tian J, Liu ZY, Han Y. White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*. 2016;7(34):54405-14.
97. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta neurologica Scandinavica*. 2021;143(1):3-12.
98. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(13):1901-11.
99. Cholerton BA, Poston KL, Yang L, Rosenthal LS, Dawson TM, Pantelyat A, et al. Semantic fluency and processing speed are reduced in non-cognitively impaired participants with Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2021;43(5):469-80.
100. Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K, et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2014;27(4):276-81.
101. Choe YM, Byun MS, Lee JH, Sohn BK, Lee DY, Kim JW. Subjective memory complaint as a useful tool for the early detection of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:2451-60.

102. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):47.
103. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA neurology*. 2013;70(5):580-6.
104. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BCM, Keage HAD. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;65:20-31.
105. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*. 2017;88(8):767-74.
106. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Archives of Neurology*. 2009;66(12):1447-55.
107. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease-What Is It? *Current neurology and neuroscience reports*. 2018;18(4):17.
108. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(1):45-54.
109. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(3):177-80.
110. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2012;11(8):697-707.
111. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(8):1239-45.
112. Louis ED, Schupf N, Manly J, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology*. 2005;64(7):1157-61.
113. Wallace ER, Segerstrom SC, van Horne CG, Schmitt FA, Koehl LM. Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression. *Neuropsychology review*. 2021.

114. Pfeiffer HC, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 2014;129(5):307-18.
115. 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*. 2001;56(6):730-6.
116. 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.
117. 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. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(6):837-44.
118. 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.
119. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*. 2003;60(3):387-92.
120. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(2):190-9.
121. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-6.
122. 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.
123. Jones JD, Kuhn TP, Szymkowicz SM. Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;47:3-7.
124. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in neurobiology*. 2002;67(1):53-83.
125. González-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral Sciences*. 2021;11:74.
126. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015;36(3):111-21.

127. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*. 2009;92(1):135-52.
128. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of aging*. 2009;30(4):507-14.
129. Nagano-Saito A, Bellec P, Hanganu A, Jobert S, Mejia-Constain B, Degroot C, et al. Why Is Aging a Risk Factor for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease?—A Resting State fMRI Study. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:267.
130. Guo Y, Liu FT, Hou XH, Li JQ, Cao XP, Tan L, et al. Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Neurol*. 2021;268(8):2713-22.
131. Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(2):101-13.
132. Hanna-Pladdy B, Pahwa R, Lyons KE. Paradoxical effect of dopamine medication on cognition in Parkinson's disease: relationship to side of motor onset. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2015;21(4):259-70.
133. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):66-75.
134. Killin LOJ, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1):175.
135. Dissanayaka NN, Forbes EJ, Yang JHJ, Pourzinal D, O'Sullivan JD, Mitchell LK, et al. Anxiety disorders are associated with verbal memory impairment in patients with Parkinson's disease without dementia. *J Neurol*. 2021.
136. Poletti M, De Rosa A, Bonuccelli U. Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2012;317(1-2):97-102.
137. Szymkowicz SM, Dotson VM, Jones JD, Okun MS, Bowers D. Symptom Dimensions of Depression and Apathy and Their Relationship With Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2018;24(3):269-82.
138. Guella I, Evans DM, Szu-Tu C, Nosova E, Bortnick SF, Goldman JG, et al. α -synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2016;79(6):991-9.
139. Luo N, Li Y, Niu M, Zhou L, Yao M, Zhu L, et al. Variants in the SNCA Locus Are Associated With the Progression of Parkinson's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:110.

140. Ramezani M, Mouches P, Yoon E, Rajashekar D, Ruskey JA, Leveille E, et al. Investigating the relationship between the SNCA gene and cognitive abilities in idiopathic Parkinson's disease using machine learning. *Scientific reports*. 2021;11(1):4917.
141. Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The Impact of SNCA Variations and Its Product Alpha-Synuclein on Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Life (Basel, Switzerland)*. 2021;11(8).
142. Zheng J, Zang Q, Hu F, Wei H, Ma J, Xu Y. Alpha-synuclein gene polymorphism affects risk of dementia in Han Chinese with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2019;706:146-50.
143. Kielb S, Kisanuki YY, Dawson E. Neuropsychological profile associated with an alpha-synuclein gene (SNCA) duplication. *The Clinical neuropsychologist*. 2021:1-12.
144. Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L, et al. The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:213.
145. Ng ASL, Tan YJ, Zhao Y, Saffari SE, Lu Z, Ng EYL, et al. SNCA Rep1 promoter variability influences cognition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2019;34(8):1232-6.
146. Shu L, Zhang Y, Sun Q, Pan H, Guo J, Tang B. SNCA REP1 and Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2018;682:79-84.
147. Markopoulou K, Biernacka JM, Armasu SM, Anderson KJ, Ahlskog JE, Chase BA, et al. Does α -synuclein have a dual and opposing effect in preclinical vs. clinical Parkinson's disease? *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(6):584-9; discussion
148. Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Chase BA. Reduced expression of the G209A alpha-synuclein allele in familial Parkinsonism. *Ann Neurol*. 1999;46(3):374-81.
149. Pierzchlińska A, Kwaśniak-Butowska M, Sławek J, Drożdżik M, Bialecka M. Arterial Blood Pressure Variability and Other Vascular Factors Contribution to the Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021;26(6).
150. Σηλιοπούλου Σ, Κορομπόκη Ε, Τσούτσουρα Ν, Μητσικώστα Ε, Ζακόπουλος Ν, Μανιός Ε. Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων του εγκεφάλου και στη γνωστική λειτουργία. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 29, 3: 199-206, 2020. 2020;29(3):199-206.
151. McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2016;31(7):937-46.

152. Chang T-C, Chen Y-C, Huang Y-C, Lin W-C, Lu C-H. Systemic oxidative stress and cognitive function in Parkinson's disease with different PWMH or DWMH lesions. *BMC Neurology*. 2021;21(1):16.
153. Butt A, Kamtchum-Tatuene J, Khan K, Shuaib A, Jickling GC, Miyasaki JM, et al. White matter hyperintensities in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2021;426:117481.
154. Lin CH, Fan JY, Lin HI, Chang CW, Wu YR. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;50:48-53.
155. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2010;9(12):1200-13.
156. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neuro-degenerative diseases*. 2013;11(2):79-92.
157. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258-64.
158. Devignes Q, Viard R, Betrouni N, Carey G, Kuchcinski G, Defebvre L, et al. Posterior Cortical Cognitive Deficits Are Associated With Structural Brain Alterations in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:668559.
159. Jo S, Kim S-O, Park KW, Lee SH, Hwang YS, Chung SJ. The role of APOE in cognitive trajectories and motor decline in Parkinson's disease. *Scientific reports*. 2021;11(1):7819.
160. Pang S, Li J, Zhang Y, Chen J. Meta-Analysis of the Relationship between the *APOE* Gene and the Onset of Parkinson's Disease Dementia. *Parkinson's Disease*. 2018;2018:9497147.
161. Cascone AD, Langella S, Sklerov M, Dayan E. Frontoparietal network resilience is associated with protection against cognitive decline in Parkinson's disease. *Communications Biology*. 2021;4(1):1021.
162. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, Kronenbuerger M, Schulz JB, Storch A, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1099-105.

163. Chen F, Wu T, Luo Y, Li Z, Guan Q, Meng X, et al. Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: White matter structural changes and mechanisms. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226175-e.
164. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta neurologica Scandinavica*. 2015;132(2):79-88.
165. Bougea A. New markers in Parkinson's disease. *Advances in clinical chemistry*. 2020;96:137-78.
166. Skogseth RE, Bronnick K, Pereira JB, Mollenhauer B, Weintraub D, Fladby T, et al. Associations between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognition in Early Untreated Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):783-92.
167. Stav AL, Aarsland D, Johansen KK, Hessen E, Auning E, Fladby T. Amyloid- β and α -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(7):758-64.
168. Hu X, Yang Y, Gong D. Changes of cerebrospinal fluid A β (42), t-tau, and p-tau in Parkinson's disease patients with cognitive impairment relative to those with normal cognition: a meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2017;38(11):1953-61.
169. Aamodt WW, Waligorska T, Shen J, Tropea TF, Siderowf A, Weintraub D, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021.
170. Wolters AF, van de Weijer SCF, Leentjens AFG, Duits AA, Jacobs HIL, Kuijff ML. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;62:16-27.
171. Magistrelli L, Storelli E, Rasini E, Contaldi E, Comi C, Cosentino M, et al. Relationship between circulating CD4+ T lymphocytes and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:668-74.
172. Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, Aso T, Inoue M, Toyoda H, et al. Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology*. 2007;68(13):1062-8.
173. Unda SR, Antoniazzi AM, Altschul DJ, Marongiu R. Peripheral Leukocytosis Predicts Cognitive Decline but Not Behavioral Disturbances: A Nationwide Study of Alzheimer's and Parkinson's Disease Patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2021;50(2):143-52.

174. Siderowf A, Aarsland D, Mollenhauer B, Goldman JG, Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: Status and relevance for clinical trials. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(4):528-36.
175. Rong S, Zhang P, He C, Li Y, Li X, Li R, et al. Abnormal Neural Activity in Different Frequency Bands in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:709998.
176. Hou Y, Wei Q, Ou R, Zhang L, Yuan X, Gong Q, et al. Different resting-state network disruptions in newly diagnosed drug-naïve Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2021;21(1):327.
177. Wang Z, Jia X, Chen H, Feng T, Wang H. Abnormal Spontaneous Brain Activity in Early Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1093.
178. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:47.
179. Pal G, O'Keefe J, Robertson-Dick E, Bernard B, Anderson S, Hall D. Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2016;13(1):94.
180. Morris R, Martini DN, Smulders K, Kelly VE, Zabetian CP, Poston K, et al. Cognitive associations with comprehensive gait and static balance measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;69:104-10.
181. Hill E, Stuart S, Lord S, Del Din S, Rochester L. Vision, visuo-cognition and postural control in Parkinson's disease: An associative pilot study. *Gait & posture*. 2016;48:74-6.
182. Morris R, Lord S, Lawson RA, Coleman S, Galna B, Duncan GW, et al. Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(12):1656-62.
183. Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(3):165-78.
184. Frith CD, Frith U. Social Cognition in Humans. *Current Biology*. 2007;17(16):R724-R32.
185. Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2010;46(5):668-77.
186. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*. 2009;60:693-716.

187. Bailey PE, Henry JD. Growing less empathic with age: disinhibition of the self-perspective. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2008;63(4):P219-p26.
188. Happé FG, Winner E, Brownell H. The getting of wisdom: theory of mind in old age. *Developmental psychology*. 1998;34(2):358-62.
189. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F, Desgranges B. Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and cognition*. 2011;20(3):627-42.
190. Kemp J, Després O, Sellal F, Dufour A. Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing research reviews*. 2012;11(2):199-219.
191. Ruitenbergh MFL, Santens P, Notebaert W. Cognitive and Affective Theory of Mind in Healthy Aging. *Experimental Aging Research*. 2020;46(5):382-95.
192. Henry JD, Phillips LH, Ruffman T, Bailey PE. A meta-analytic review of age differences in theory of mind. *Psychology and aging*. 2013;28(3):826-39.
193. Christidi F, Migliaccio R, Santamaría-García H, Santangelo G, Trojsi F. Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behav Neurol*. 2018;2018:1849794.
194. Hayes GS, McLennan SN, Henry JD, Phillips LH, Terrett G, Rendell PG, et al. Task characteristics influence facial emotion recognition age-effects: A meta-analytic review. *Psychology and aging*. 2020;35(2):295-315.
195. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behavioural brain research*. 2015;292:515-20.
196. Coundouris SP, Adams AG, Grainger SA, Henry JD. Social perceptual function in parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;104:255-67.
197. Coundouris SP, Adams AG, Henry JD. Empathy and theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2020;109:92-102.
198. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Errico D, Amboni M, Barbarulo AM, et al. Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(1):98-105.
199. Narme P, Mouras H, Roussel M, Duru C, Krystkowiak P, Godefroy O. Emotional and cognitive social processes are impaired in Parkinson's disease and are related to behavioral disorders. *Neuropsychology*. 2013;27(2):182-92.
200. Ferreira BLC, Fabrício DM, Chagas MHN. Are facial emotion recognition tasks adequate for assessing social cognition in older people? A review of the literature. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021;92:104277.

201. Srinivasan N, Gupta R. Rapid communication: Global-local processing affects recognition of distractor emotional faces. *Quarterly journal of experimental psychology* (2006). 2011;64(3):425-33.
202. Abbruzzese L, Magnani N, Robertson IH, Mancuso M. Age and Gender Differences in Emotion Recognition. *Frontiers in Psychology*. 2019;10(2371).
203. Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2010;24(2):176-91.
204. Argaud S, Vérin M, Sauleau P, Grandjean D. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(4):554-67.
205. Hess U, Fischer A. Emotional Mimicry: Why and When We Mimic Emotions. *Social and Personality Psychology Compass*. 2014;8(2):45-57.
206. Niedenthal PM, Barsalou LW, Winkielman P, Krauth-Gruber S, Ric F. Embodiment in attitudes, social perception, and emotion. *Personality and social psychology review : an official journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc*. 2005;9(3):184-211.
207. Livingstone SR, Vezer E, McGarry LM, Lang AE, Russo FA. Deficits in the Mimicry of Facial Expressions in Parkinson's Disease. *Front Psychol*. 2016;7:780.
208. Argaud S, Delplanque S, Houvenaghel JF, Auffret M, Duprez J, Vérin M, et al. Does Facial Amimia Impact the Recognition of Facial Emotions? An EMG Study in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160329.
209. Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Cabanel N, Eggert KM, Unger MM, et al. Affective and cognitive Theory of Mind in patients with parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(7):466-70.
210. Enrici I, Adenzato M, Ardito RB, Mitkova A, Cavallo M, Zibetti M, et al. Emotion Processing in Parkinson's Disease: A Three-Level Study on Recognition, Representation, and Regulation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131470.
211. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-69.
212. Péron J, Dondaine T, Le Jeune F, Grandjean D, Vérin M. Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(2):186-99.
213. Pietschnig J, Schröder L, Ratheiser I, Kryspin-Exner I, Pflüger M, Moser D, et al. Facial emotion recognition and its relationship to cognition and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *International psychogeriatrics*. 2016;28(7):1165-79.

214. **Alonso-Recio L, Martín-Plasencia P, Loeches-Alonso Á, Serrano-Rodríguez JM. Working memory and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2014;20(5):496-505.**
215. **Assogna F, Pontieri FE, Cravello L, Peppe A, Pierantozzi M, Stefani A, et al. Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2010;16(5):867-76.**
216. **Pietschnig J, Aigner-Wöber R, Reischenböck N, Kryspin-Exner I, Moser D, Klug S, et al. Facial emotion recognition in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. International psychogeriatrics. 2016;28(3):477-85.**
217. **Waldthaler J, Krüger-Zechlin C, Stock L, Deeb Z, Timmermann L. New insights into facial emotion recognition in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment from visual scanning patterns. Clinical parkinsonism & related disorders. 2019;1:102-8.**
218. **Rossetto F, Castelli I, Baglio F, Massaro D, Alberoni M, Nemni R, et al. Cognitive and Affective Theory of Mind in Mild Cognitive Impairment and Parkinson's Disease: Preliminary Evidence from the Italian Version of the Yoni Task. Developmental neuropsychology. 2018;43(8):764-80.**
219. **Adenzato M, Manenti R, Enrici I, Gobbi E, Brambilla M, Alberici A, et al. Transcranial direct current stimulation enhances theory of mind in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, sham-controlled study. Translational neurodegeneration. 2019;8:1.**
220. **McKinlay A, Albicini M, Kavanagh PS. The effect of cognitive status and visuospatial performance on affective theory of mind in Parkinson's disease. Neuropsychiatric disease and treatment. 2013;9:1071-6.**
221. **Romosan AM, Dehelean L, Romosan RS, Andor M, Bredicean AC, Simu MA. Affective theory of mind in Parkinson's disease: the effect of cognitive performance. Neuropsychiatric disease and treatment. 2019;15:2521-35.**
222. **Raffo De Ferrari A, Lagravinese G, Pelosin E, Pardini M, Serrati C, Abbruzzese G, et al. Freezing of gait and affective theory of mind in Parkinson disease. Parkinsonism & related disorders. 2015;21(5):509-13.**
223. **Taylor GJ. Recent developments in alexithymia theory and research. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2000;45(2):134-42.**
224. **Campanella S, Falbo L, Rossignol M, Grynberg D, Balconi M, Verbanck P, et al. Sex differences on emotional processing are modulated by subclinical levels of alexithymia and**

depression: A preliminary assessment using event-related potentials. Psychiatry Research. 2012;197(1):145-53.

225. Grynberg D, Chang B, Corneille O, Maurage P, Vermeulen N, Berthoz S, et al. Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): systematic review, unanswered questions and further perspectives. PloS one. 2012;7(8):e42429.

226. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C. Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2007;13(6):980-92.

227. Goerlich-Dobre KS, Lamm C, Pripfl J, Habel U, Votinov M. The left amygdala: A shared substrate of alexithymia and empathy. NeuroImage. 2015;122:20-32.

228. Jessimer M, Markham R. Alexithymia: a right hemisphere dysfunction specific to recognition of certain facial expressions? Brain and cognition. 1997;34(2):246-58.

229. Tabibnia G, Zaidel E. Alexithymia, Interhemispheric Transfer, and Right Hemispheric Specialization: A Critical Review. Psychotherapy and Psychosomatics. 2005;74(2):81-92.

230. Assogna F, Cravello L, Orfei MD, Cellupica N, Caltagirone C, Spalletta G. Alexithymia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. Parkinsonism & related disorders. 2016;28:1-11.

231. Sengul Y, Kocak M, Corakci Z, Sengul HS, Ustun I. Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Ideggyogyaszati szemle. 2020;73(05-06):199-205.

232. Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Alexithymia and Apathy in Parkinson's Disease: Neurocognitive Correlates. Behav Neurol. 2013;27:535-45.

233. Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. Neurology. 2002;59(11):1708-13.

234. Vossius C, Larsen JP, Janvin C, Aarsland D. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011;26(8):1541-4.

235. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(1):36-42.

236. Sun C, Armstrong MJ. Treatment of Parkinson's Disease with Cognitive Impairment: Current Approaches and Future Directions. Behav Sci (Basel). 2021;11(4):54.

237. Tsai ST, Harn HJ, Lin SZ, Tseng GF, Chen SY. Deep Brain Stimulation for Amelioration of Cognitive Impairment in Neurological Disorders: Neurogenesis and Circuit Reanimation. *Cell transplantation*. 2019;28(7):813-8.
238. Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology review*. 2015;25(4):439-54.
239. Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016;16(10):87.
240. Mishima T, Fujioka S, Morishita T, Inoue T, Tsuboi Y. Personalized Medicine in Parkinson's Disease: New Options for Advanced Treatments. *Journal of personalized medicine*. 2021;11(7).
241. Kim R, Park S, Yoo D, Jun J-S, Jeon B. Association of Physical Activity and *APOE* Genotype With Longitudinal Cognitive Change in Early Parkinson Disease. *Neurology*. 2021;96(19):e2429-e37.
242. Stuckenschneider T, Askew CD, Meneses AL, Baake R, Weber J, Schneider S. The Effect of Different Exercise Modes on Domain-Specific Cognitive Function in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(1):73-95.
243. Altmann LJ, Stegemöller E, Hazamy AA, Wilson JP, Bowers D, Okun MS, et al. Aerobic Exercise Improves Mood, Cognition, and Language Function in Parkinson's Disease: Results of a Controlled Study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2016;22(9):878-89.

6. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

PIGD	Postural instability and gait disorder
TD	Tremor dominant