

帕金森病神经精神症状的研究进展

朱 骏 张 丽

【中图分类号】 R742.5 R749.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)06-0390-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.023

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二常见神经变性病,老年人 PD 的患病率约为 1%,全世界大概 500 万人患有 PD^[1], PD 的特征性表现是其运动症状,包括静止震颤、肌肉强直、运动迟缓、姿势与步态异常。PD 的主要病理特征是胞浆内以 α -突触核蛋白为主要成份的蛋白质包涵体的形成。根据 Braak 等的研究,PD 的病理改变始于嗅球、迷走神经背核;后逐渐累及延髓、脑桥被盖部;当累及中脑,特别是黑质致密部,引起尾状核、壳核多巴胺递质严重枯竭,产生了典型的运动症状;最后累及到新皮层^[2]。大约 90% 的 PD 患者会并发非运动症状(Non-motor symptoms, NMS)^[3],主要包括神经精神症状(Neuropsychiatric symptoms, NPS)自主神经功能异常、睡眠障碍、感觉障碍等,这些症状可以发生在 PD 的任何时期。

NPS 在 PD 患者普遍存在,主要症状表现为焦虑、抑郁、冲动控制障碍、认知损伤等。这些症状形成病理生理学机制不仅涉及到多巴胺、儿茶酚胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等单胺类神经递质失调。近来也发现某些结构如前额叶腹中侧灰质萎缩也是引起这些症状的重要因素^[4]。此外,PD 的药物治疗以及生理心理学机制也与 NPS 的形成密切相关。本研究根据近年来的研究对 NPS 流行病学及危险因素、临床表现、病理生理学机制及治疗这几个方面做出综述。

1 抑 郁

1.1 流行病学及危险因素

抑郁(Depression)总体发生率约为 35%,严重抑郁约为 17%,轻度抑郁为 22%,心境恶劣为 13%^[5]。PD 中的抑郁患病率要高于正常或合并其他慢性病的人群,甚至可以早于运动症状几十年出现^[6]。女性、起病早、家族中有抑郁病史、伴有精神症状以及运动并发症、姿势步态异常为主的 PD 患者容易合并抑郁。

1.2 临床表现:

PD 合并抑郁主要表现为情绪的剧烈波动,常常会感到

空虚、无望、缺乏动力、对外界事物失去兴趣、心理活动迟缓、易激惹,但是很少会有负罪感和自责^[7]。尽管常常有自杀的想法,却很少会去实施^[8]。因为与 PD 本身在症状上可能重叠,如面部表情的较少、睡眠障碍、疲劳、食欲减退,而这些都可能对抑郁的诊断造成干扰,所以抑郁尽管常见,但是诊断率并不高。与其他非运动症状一样,抑郁也会随着运动症状的波动而加重,“关”期重于“开”期^[9]。

1.3 发病机制

近年来利用结构及功能磁共振(fMRI)发现合并抑郁的患者其前额叶(尤其是中下部)、丘脑、扣带回区域可见灰质体积、密度及代谢的下降。最近一项在磁共振(MRI) T₁序列上基于体素形态学测定(Voxel-based morphometry, VBM)可见伴有抑郁的患者,贝克抑郁量表评分(Beck depression inventory, BDI)与双侧海马及右侧杏仁核的体积呈负相关,与前扣带回皮层体积呈正相关,证实了边缘系统参与到抑郁的形成^[10]。利用 PET 对多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)显像结果提示在前扣带回皮层、丘脑、腹侧纹状体、右侧尾状核 DAT 活性下降,可能是继发于这些部位多巴胺能神经元的损伤^[11-12]。中缝核 5-羟色胺转运体活性在病程早期可能增加或降低,在晚期则会下降^[13],说明了 PD 抑郁患者脑内确有 5-HT 神经元功能障碍。就神经递质而言,腹侧纹状体的多巴胺减少使得皮层-纹状体-丘脑环路间接通路过度激活,从而抑制了皮层的动机与奖赏系统;中缝核、边缘叶等区域 5-HT 以及蓝斑区域去甲肾上腺素系统也都参与了抑郁的形成。

1.4 治疗

非药物如认知行为疗法(Cognitive behavioral therapy, CBT)不仅改善了患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)及 BDI 评分,并且可以提高患者生活质量和缓解运动症状^[14]。左旋多巴可以通过减少“关”期,从而减少抑郁,但是也有报道左旋多巴可能诱发或加重抑郁,并且 Hanganu 等还发现左旋多巴多的剂量与抑郁的严重程度呈正相关,这可能是与纹状体过多的多巴胺摄取影响了 5-HT 神经元的递质释放有关^[15]。随机双盲对照试验(Double-blind randomized controlled trial, DBRCT)证实多巴胺受体(Dopamine receptor, DR)激动剂普拉克索在降低患者统一 PD 评定量表(UPDRS)得分的同时亦可改善 BDI 评分^[16]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective se-

基金项目:南京市医学科技发展重点项目(ZKX12037)

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院老年神经科

[朱 骏 张 丽(通信作者)]

rotonin reuptake inhibitor, SSRI)是目前 PD 合并抑郁使用最广泛的药物,但有效性及安全性仍缺少循证医学的依据,并且可能会加重锥体外系症状,此类药品应避免与单胺氧化酶抑制剂(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)合用。近年来的研究证明三环类抗抑郁药物(Tricyclic antidepressants, TCAs)疗效抗抑郁效果较好,一项关于去甲替林、帕罗西汀的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)证实去甲替林可改善 HAMD 得分,并且改善睡眠和焦虑,而帕罗西汀较安慰剂组无明显的改善^[17]。5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制药(Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)如文拉法辛可以提高突触间隙的 5-HT 以及去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE),从而改善抑郁并且有较好的安全性^[18-19]。一项荟萃分析从安全性和有效性角度分析了各种抗抑郁药物,认为选择的顺序因该是 TCAs, 普拉克索, SNRIs, 最后是 SSRI^[20]。左侧大脑前额叶背侧皮层的磁刺激可以改善患者的抑郁以及 UPDRS-III 运动项评分,作用可以维持到治疗后 30 d^[21]。

2 焦 虑

2.1 流行病学及危险因素

PD 患者焦虑(Anxiety)发生率为 12.8%~43%,主要表现为广泛性焦虑症(General anxiety disorder, GAD)、惊恐障碍、社交恐惧症。焦虑经常与抑郁伴发,也是影响生活质量的主要因素,并且可能超过淡漠的影响^[22]。与焦虑相关的因素包括严重的步态不稳与冻结、“开关”现象以及运动失调等^[23]。也有研究认为左侧起病,病程长,起病晚的患者易伴发焦虑^[24]。

2.2 临床表现:

焦虑主要表现为无法放松、烦躁不安、担心和紧张,并且常常伴有睡眠障碍、疲劳、自主神经功能紊乱。一项大型的多中心横断面研究发现,PD 患者 GAD 常有的症状如心悸、气短、出汗、颤抖、死亡或窒息的恐惧感^[25]。社交恐惧主要与患者害怕失去控制有关,惊恐障碍的患者经常会热/冷发汗、头晕或心跳加速。临床上发现焦虑常常出现在“关”期或者在“开”向“关”转换的时候,具体的机制不是很明确^[26]。

2.3 发病机制

临床上焦虑在运动症状之前就可以发生,所以焦虑可能不仅仅是患者对 PD 运动障碍的一种心理或情绪的反应。最近有一项研究证实了伴有焦虑的患者常常发生冻结步态,可能与他们共同的机制,如边缘系统受损^[27]。中脑皮层、中脑边缘叶以及杏仁核多巴胺传入纤维的受损,左腹侧纹状体多 DAT 结合力的下降都与焦虑有关;蓝斑 NE 神经元上行的纤维投射到海马、杏仁核、皮层、下丘脑及边缘叶皮层,杏仁核区的 5-HT 神经元亦发出神经纤维投射到边缘叶皮层,这些投射纤维的受损都参与到焦虑的形成。其他的递质如 γ -氨基丁酸和谷氨酸失调也可能与焦虑有关^[28]。

2.4 治疗

非药物治疗方面, CBT 可以减少焦虑患者的担心与偏执^[29-30]。如果焦虑与运动波动相关,可加用 MAOIs, 减少“关”期。目前尚缺乏特异性的针对 PD 焦虑的药物,苯二氮卓(Benzodiazepine, BZ)类目前临床较常用,并且对伴有失眠或快动眼睡眠障碍者效果较好,但是在老年人群中可能会增加认知障碍或步态不稳的风险,所以应推荐短期(小于 2 周)使用短效制剂。仅有小型试验证实非 BZ 类药物如丁螺环酮对焦虑有效。SSRIs 如西酞普兰, SNRIs 如文拉法辛治疗焦虑目前仍缺乏 RCT 的结果支持,并且可能会引起恶心、失眠或加重运动症状,在使用时要充分考虑可能的风险与收益。TCAs 可以在 SSRIs 及 BZ 类药物效果不佳时尝试使用。当焦虑严重发作危及生命(如自杀等),可以尝试电休克疗法^[31]。

3 冲动控制障碍

3.1 流行病学及危险因素

冲动控制障碍(Impulse control disorders ICDs)的发病率在不同的国家略有差异,为 6%~18.4%,美国及加拿大一项纳入 3090 例 PD 患者的横向研究中 ICDs 发生率为 13.6%,其中病理性赌博为 5.6%,性欲亢进为 3.5%,强迫性购物为 5.7%,暴食症为 4.3%^[40]。强迫行为主要包括多巴胺失调综合征(Dopamine disorder syndrome, DDS)及刻板行为(Punding),前者发生率为 3%~4%,后者的发生率为 1.4%~4.2%。左旋多巴可以使 ICDs 发生增加 2~3.5 倍,使用 DR 激动剂普拉克索和罗匹尼罗的患者发生 ICDs 分别达到 17.7% 和 15.5%。关于流行病学的研究得出的结果并不十分一致,可能原因是这些行为与种族、临床表现的多样性及个体差异有关,并且患者本身可能会掩饰如一些成瘾的行为。

目前的观点认为 ICDs 主要和 DR 激动剂有关, DDS 和左旋多巴有关, Punding 则不十分确定^[41],近年来也有研究发现雷沙吉兰也可以增加 ICDs 发生率^[42]。其他的危险因素还包括既往有酗酒和赌博史、吸烟史、男性、年轻、发病早、未婚。

3.2 临床表现

ICDs 是在强烈欲望驱使下难以自我控制的异常行为的统称。病理性赌博是一种难以控制的赌博行为,给个人、家庭带来严重的影响。性欲亢进的患者对性有着强烈的需求,可能失去自我控制能力。强迫性购物是指经常购买不需要的物品,由此可能造成严重的经济负担。暴食症患者进食显著增加,超过自身生理需要,并且难以抗拒。DDS 主要表现为多巴胺替代治疗药物近乎成瘾的使用,会自行增加药物剂量或者囤药,剂量进一步增加后会出现明显的烦躁不安以及药物服用后的欣快感。Punding 的患者主要表现为着迷地做重复性的事情,如收集、整理、排序或者拆除小物件。上述这些行为严重影响了患者的生活质量,尤其是影响社会满足感方面^[43]。

3.3 发病机制

利用 PET 及 fMRI 研究证实与这些行为相关的脑区主要是奖赏系统包括前额叶皮质,腹侧纹状体、杏仁核,尤其是腹侧纹状体横核,这些部位在情感、认知、成瘾的形成起重要的作用。另外,位于边缘系统的 DR 3 过度激活,这些都可能影响到冲动控制及情感。近年来研究发现 DR 3 基因(DRD3)、5-HT 2A 受体基因(5HTR2A)、谷氨酸相关的基因(GRIN2B)与 ICDs 相关,也提示除了多巴胺,5-HT 和谷氨酸递质也参与到 ICDs 的病理生理机制的形成^[44]。

3.4 治疗

首先预防是最重要的,对于一些有危险因素的患者因慎重使用 DR 激动剂;对于已经发生 ICDs 患者,心理干预或者限制金钱的获取可使部分患者受益。CBT 对成瘾的行为有较好的疗效^[45]。减少多巴胺激动剂或左旋多巴的剂量很有必要且有效,但减量应缓慢,防止运动症状加重或药物戒断症状。金刚烷胺尚存在争议,部分研究认为对病理性赌博有效^[46],部分认为会增加冲动控制障碍的风险^[40]。精神安定类药物如氯氮平和喹硫平可能会改善 Punding 和病理性赌博且不会加重运动症状;无论是否伴有抑郁,SSRIs 及 TCAs 药物都可用于改善 Punding;脑起搏器(Deep brain stimulation, DBS)疗效不十分明确,丘脑下核部位 DBS 可能会引起或加重冲动及强迫行为^[47],而有些研究认为可以减轻,但可能与减少了多巴胺药物的剂量有关^[48]。

4 其它精神症状

4.1 流行病学及危险因素

PD 患者精神症状以视幻觉最常见,发病率为 16%~37%,听幻觉发生率 2%~22%,其他的幻觉如触、嗅、味幻觉较少见,妄想的发生率为 1%~14%^[32]。一项纳入 230 例 PD 患者,为期 12 年的纵向研究发现最终 137 例(60%)出现幻觉或妄想,年发病率在 7.97%^[33]。与精神症状相关因素包括年龄大于 65 岁、病情重、病程长、伴有睡眠障碍、视敏度下降、认知障碍、抑郁、自主神经功能障碍以及高剂量使用多巴替代药物。

4.2 临床表现:

与精神分裂症的视幻觉相比,PD 幻觉常常缺乏情感,典型的视幻觉以人或动物为主要内容,每次持续时间仅数分钟,重复或刻板出现,多数发生在光线较暗的夜晚。听幻觉的内容多数都是复杂并且伴有威胁性的,很少是单纯的声音如耳语、敲门声、铃声。而妄想有典型的偏执性并且往往表现为嫉妒、怀疑配偶的不忠。

4.3 发病机制

精神症状的形成首先与多巴胺能药物有关,纹状体 DR 受到长期的刺激,导致边缘系统的负责情感及感觉传入的脑区功能异常;其次是视觉传入通路及视觉处理过程受损,如伴有青光眼或者白内障会引起视敏度下降;结构 MRI 在左下顶叶、左侧楔叶、右侧舌回、右侧中央前回萎缩程度与幻觉

的严重程度密切相关^[34]。fMRI 提示伴有幻觉的患者在接受视觉刺激后其颞-枕皮层及额叶区域活性异常^[35]。就神经递质而言,除了多巴胺递质,5-HT、胆碱能递质及其受体的异常共同参与 PD 精神症状的形成。基因多态性在精神症状的发生发展中的作用逐渐受到重视,目前有关的基因如 TAU 蛋白基因、载脂蛋白 E(APOE)基因的研究结果仍有争议,需要进一步探究。

4.4 治疗

PD 患者在出现症状时,首先要排除感染,代谢障碍等原因,然后考虑停用非抗 PD 药物如 TCAs 或 BZ 类。如果无效,可将抗 PD 药物逐个减量或停用,遵循的顺序为胆碱酯酶抑制剂(Cholinesterase inhibitors, ChEIs),MAOIs,金刚烷胺、DR 激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(Catechol-o-methyl transferase, COMT)抑制剂,最后是左旋多巴^[36]。目前针对 PD 合并的精神症状的常用非典型的抗精神病药对多巴胺 D2 受体影响较小,对 5-HT 受体有较强的阻断作用。临床上主要的药物为氯氮平和喹硫平,DBRCT 试验已经证实氯氮平有效,并且可能会改善运动症状^[37]。但是氯氮平的使用因有严重的并发症如粒细胞缺乏,即便在很低的剂量也需要监测血象,其他的副作用包括流涎、体位性低血压、过度镇静等。虽然缺乏 DBRCT 证据,但开放试验证实喹硫平是有效的,所以推荐作为一线用药。利培酮、奥氮平改善精神症状并不明确,并且可能会加重运动症状。近年来亦有研究认为视幻觉可能与视觉处理通路的 5-HT 2A 受体过度激活有关^[38],而 III 期临床试验已经证实其阻断剂哌马色林对精神症状有治疗价值^[39]。其他的药物如昂丹司琼、ChEIs 的有效性安全性缺乏足够的研究证实。

5 认知障碍

5.1 流行病学及危险因素

PD 认知损伤可表现为轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)和痴呆(dementia),MCI 的发生率大概在 25.8%^[49],可分为遗忘型和非遗忘型,后者主要表现为执行能力和注意力的下降。PD 伴痴呆(PDD)严重降低患者的生活质量,并且增加了照料者的负担,发生率为 24%~50%^[50]。认知损伤的危险因素包括高龄、男性、文化程度低、严重的运动症状、幻觉、抑郁、抗焦虑药物的使用。快动眼睡眠行为障碍、辨色障碍、步态异常是 PDD 发展的重要预测因素。

5.2 临床表现

PD-MCI 被认为是从正常到痴呆的过度状态,有主观或者客观的认知障碍,但是不会影响到日常生活,与普通人群 MCI 主要表现为遗忘不同的是,PD-MCI 主要表现为执行能力和注意力的下降。PDD 与路易体痴呆(Dementia with lewy bodies, DLB)同属于路易小体疾病的范畴,二者的鉴别可以通过“一年原则”,如果锥体外系症状早于痴呆 1 年或以上,诊断 PD,否则为 DLB。PDD 以皮质下功能障碍为主,表

现为记忆障碍、思维迟缓、视空间障碍、定向障碍及执行功能障碍^[51]。

5.3 发病机制

MRI T₁序列上采用 VBM 方法提示 PD 合并认知障碍者有额叶、颞叶及顶叶皮层的萎缩,并且语言记忆与海马旁回,视空间记忆与内侧颞叶、豆状核,语言流畅度与颞中回及额叶皮层的体积有关^[52]。利用 PET 也证实患者顶叶、枕叶及前扣带回的低代谢,并与认知障碍严重程度相关^[53]。就神经递质而言,前额叶多巴胺通路的损伤常可引起执行功能障碍,皮层下胆碱能递质受损亦参与到认知损伤。一项关于 MCI 的病理学研究共包含了 8 个病例,其中 5 例表现为边缘叶及新皮层的路易小体沉积,3 例表现为脑干的沉积,并且多数病例都有淀粉样斑块的形成^[54]。综上所述,可以将 PD 认知损害的机制概括为神经递质的代谢异常,路易小体和淀粉样斑块的沉积。近几年来关于基因的研究也较多,除了一些传统的与认知相关的基因如脑源性神经生长因子(BDNF)基因、 α -突触核蛋白(SNCA)基因、APOE 基因等,最近发现 CLRN3 蛋白(CLRN3)基因与 PD 认知及运动障碍有关,并且 C8orf4 基因参与到神经炎症引起认知损伤^[55]。

5.4 治疗

首先去除可能的诱发因素如药物、其他的系统疾病等。通过加强锻炼,防止跌倒对部分患者有益。认知训练可以提高患者的注意力,执行能力及视空间功能^[56]。药物治疗方面 ChEIs 可以改善认知力、行为异常,提升日常生活活力,并且安全性及耐受性较好^[57]。而美金刚可以提高患者的选择反应时间、即刻及延迟的词汇识别能力^[58]。

PD 合并 NMS 尤其是 NPS 严重影响着患者的生存质量,给患者家人和社会带来沉重的负担。尽管 NPS 得到越来越多的重视,但是目前 NPS 的病理生理机制仍不十分明确,并且临床上对于 NPS 的治疗和诊断策略仍是建立在非 PD 患者的基础上,缺乏特异性的针对 PD 患者的标准。另外,临床上 NMS 常常早于运动症状出现,如何利用这些症状进行 PD 的早期诊断,这些都是未来的研究的重点。

参 考 文 献

- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2008,255(Suppl 5):18-32.
- Braak H, Del T K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003,24(2):197-211.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009,24(11):1641-1649.
- O'Callaghan C, Shine JM, Lewis SJ, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: fronto-striatal atrophy contributions. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014,20(8):867-872.
- Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*, 2012,8(1):35-47.
- Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog J E, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 2010,75(6):494-499.
- Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis*, 2012,2012:198316.
- Kostic VS, Pekmezovic T, Tomic A, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010,289(1-2):40-43.
- Storch A, Schneider C B, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 2013,80(9):800-809.
- van Mierlo TJ, Chung C, Foncke E M, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord*, 2015,30(2):245-252.
- Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 2005,128(Pt 6):1314-1322.
- Vriend C, Rajmakers P, Veltman DJ, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014,85(2):159-164.
- Politis M, Wu K, Loane C, et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis*, 2010,40(1):216-221.
- Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2011,168(10):1066-1074.
- Hanganu A, Degroot C, Monchi O, et al. Influence of depressive symptoms on dopaminergic treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2014,5:188.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010,9(6):573-580.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*, 2009,72(10):886-892.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 2012,78(16):1229-1236.
- Hewett K, Gee M D, Krishen A, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol*, 2010,24(8):1209-1216.
- Liu J, Dong J, Wang L, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One*, 2013,8(10):e76651.
- Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2010,25(14):2311-2317.
- Jones JD, Butterfield LC, Song W, et al. Anxiety and Depression Are Better Correlates of Parkinson's Disease Quality of Life Than Apathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014. PMID: 25162776
- Rutten S, Ghielen I, Vriend C, et al. Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015,21(3):189-193.

- 24 Gultekin BK, Ozdilek B, Bestepe EE. Social phobia in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014,10;829-834.
- 25 Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord*, 2011,26(3);484-492.
- 26 Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012,18(10);1084-1088.
- 27 Ehgoetz MK, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS One*, 2014, 9 (9); e106561.
- 28 Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology*, 2012,62(1);115-124.
- 29 Armento ME, Stanley MA, Marsh L, et al. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease: a clinical review. *J Parkinsons Dis*, 2012,2(2);135-151.
- 30 Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2012,25(2);113-121.
- 31 Marino L, Friedman JH. Letter to the editor: successful use of electroconvulsive therapy for refractory anxiety in Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 2013,123(1);70-71.
- 32 Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010,289(1-2);12-17.
- 33 Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-Year Population-Based Study of Psychosis in Parkinson Disease. *Arch Neurol*, 2010,67(8);996-1001.
- 34 Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*, 2014,137(Pt 3);849-859.
- 35 Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, et al. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: structural and functional MRI studies. *J Neurol Sci*, 2011,310(1-2);79-81.
- 36 Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 2001,56(11 Suppl 5);S1-S88.
- 37 Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011,26(Suppl 3);S42-S80.
- 38 Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010,67(4);416-421.
- 39 Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2014,383(9916);533-540.
- 40 Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010,67(5);589-595.
- 41 Zhang G, Zhang Z, Liu L, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2014,6;318.
- 42 Garcia-Ruiz PJ, Martinez CJ, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014,85(8);840-844.
- 43 Phu A L, Xu Z, Brakoulias V, et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci*, 2014,21(1);63-66.
- 44 Cormier F, Muellner J, Corvol J C. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2013,120(4);665-671.
- 45 Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*, 2013,80(9);792-799.
- 46 Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*, 2010,68(3);400-404.
- 47 Moum SJ, Price CC, Limotai N, et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One*, 2012,7(1);e29768.
- 48 Santangelo G, Barone P, Trojano L, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013,19(7);645-653.
- 49 Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 2010,75(12);1062-1069.
- 50 Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 2014,83(14);1253-1260.
- 51 Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2010,9(12);1200-1213.
- 52 Gerrits NJ, van der Werf YD, Hofman M, et al. Gray matter differences contribute to variation in cognitive performance in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2014,21(2);245-252.
- 53 Yong SW, Yoon JK, An YS, et al. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol*, 2007,14(12);1357-1362.
- 54 Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*, 2010,120(6);827-828.
- 55 Cappellano G, Carecchio M, Fleetwood T, et al. Immunity and inflammation in neurodegenerative diseases. *Am J Neurodegener Dis*, 2013,2(2);89-107.
- 56 Paris A P, Saleta H G, de la Cruz C M M, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011,26(7);1251-1258.
- 57 Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015,86(2);135-143.
- 58 Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, et al. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015,30(1);46-54.