

Capítulo 3. Síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson

Chapter 3. Non-motor symptoms of Parkinson's Disease

Grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Colombiana de Neurología

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, de origen multifactorial, que compromete tanto al paciente como a su familia de manera multidimensional. Cuando James Parkinson, en su escrito, describe la Enfermedad de Parkinson como la conocemos hoy, anota que las funciones cognitivas estaban conservadas. Sin embargo, a partir de las descripciones de Charcot y descripciones posteriores mostraron al mundo muchos otros síntomas no necesariamente motores que hacían parte de la enfermedad. A partir del uso de la Levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson y con el consecuente aumento de la sobrevida, han quedado al descubierto otros tantos síntomas que no se detallaban previamente muy probablemente por la progresión rápida de la enfermedad y el severo compromiso motor que implicaba (1, 2). A continuación, se revisan los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson, su incidencia y las opciones terapéuticas actuales. Puesto que no hay evidencia suficiente, no enumeraremos aquellos que han sido llamados síntomas premotores. Se anotan también los síntomas no motores inducidos por terapias farmacológicas y quirúrgicas.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

El compromiso cognitivo en la Enfermedad de Parkinson puede empezar incluso antes de los síntomas motores sin presentar franca demencia. En estudios de cohorte se ha observado que el 80% de los pacientes tiene un área cognitiva afectada (apraxias, pérdida de la destreza, compromiso en el lenguaje, en casos más complicados como un síndrome disexecutivo). Ese porcentaje de pacientes tiene un mayor riesgo de desarrollar finalmente demencia. Se ha demostrado que los pacientes con deterioro cognitivo tiene más riesgo de pérdida de oportunidades y mayor riesgo en los negocios, por lo cual son fácilmente estafados, ante la falta de reconocimiento de ganancias. Además, son más propensos a desarrollar psicosis, alucinaciones, infecciones y complicaciones por medicamentos, por lo que son usualmente llevados a hogares geriátricos (3-5).

Entre los factores de riesgo para desarrollar demencia, que puede ser paralela al deterioro motor, se encuentran aquellos pacientes con variedad rígida aquinética, sin respuesta

o escasa respuesta a Levodopa, el inicio de la enfermedad en edad avanzada y psicosis de inicio temprano. Siempre se deben descartar alteraciones metabólicas, déficit de vitaminas, pseudodemencia o ingesta de medicamentos tales como anticolinérgicos, benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos, e incluso amantadina, que estén alterando la función cognitiva; en tales casos deben ser suspendidos. También se debe realizar una neuroimagen que descarte alteraciones estructurales adicionales (6).

No hay un tratamiento de elección; sin embargo, se han realizado múltiples estudios con anticolinesterásicos y antagonistas de receptor de glutamato.

La Rivastigmina muestra ser eficaz y segura para el tratamiento de la demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson y es la única aprobada por la FDA para esta condición (7). Los estudios con Donepecilo han mostrado que estabilizan y mejoran las escalas aplicadas, entre las cuales están el minimental, el CIBIC y ADAS-CGIC, con alta incidencia de efectos secundarios, especialmente gastrointestinales, aumento del temblor y sensación de desvanecimiento (8).

La Galantamina ha mostrado estabilidad con mejoría en las escalas ADAS-cog, MMSE, dibujo del reloj, y el NPI (Neuropsychiatric Inventory). Pero por el número de pacientes contemplado en los estudios no es posible tener una evidencia adecuada (9).

Con la Memantina se ha encontrado que tiene beneficios sobre función cognitiva en pacientes con demencia moderada a severa asociada a Enfermedad de Parkinson. Los resultados no son claros, sin embargo nuevos estudios sugieren que puede incluso prolongar el tiempo «ON» en estos pacientes (10).

Psicosis

Afecta a más del 50% de los pacientes. No todos los síntomas psicóticos requieren tratamiento farmacológico; manifestaciones tales como ilusiones, alucinaciones simples e incluso algunas complejas, en las que el paciente es consciente de su entorno y afirma junto con su familia que la situación es manejable, pueden ser seguidos periódicamente sin fár-

macos. En otras ocasiones se requiere únicamente ajuste de medicaciones no parkinsonianas que interfieren con la función colinérgica, o de factores desencadenantes tales como alteraciones en el patrón de sueño, infecciones, entre otros. La aparición de la psicosis se relaciona con los siguientes factores: tiempo de evolución de la enfermedad, mayor edad al inicio, variedad rígido aquinética, complicaciones disautonómicas, presencia de trastorno del sueño MOR (Movimientos oculares rápidos), y depresión. A su vez, la psicosis se relaciona con un mayor riesgo de infecciones, demencia, mortalidad y ubicación en hogares geriátricos (11, 12).

De ser necesario, la disminución o suspensión de medicaciones parkinsonianas debe empezar con anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopa, e inhibidores de la MAO en orden de correlación con los síntomas.

Si se requiere del uso de antipsicóticos, debe limitarse al uso de clozapina o quetiapina. Los demás antipsicóticos están prohibidos para la Enfermedad de Parkinson dados los efectos extrapiramidales observados (13).

Se han realizado múltiples estudios comparando clozapina vs. placebo y clozapina *vs.* quetiapina, mostrando eficacia similar en ambos; sin embargo, se ha observado un leve empeoramiento de los síntomas motores con el uso de quetiapina en un estudio. En cuanto a la clozapina, es importante tener en cuenta el riesgo de disminución de granulocitos (0,38%) con esta medicación, por lo que debe realizarse hemograma semanal durante los primeros 3 meses, posteriormente cada dos semanas hasta los 6 meses y después de esto de manera mensual.

En pacientes con demencia y alucinaciones, el uso de rivastigmina puede ayudar en ambas condiciones (14).

Depresión

Afecta del 60 al 80% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Puede causar más incapacidad que los síntomas motores; en un 40% de los casos, además, está asociada a ansiedad y puede estar al mismo tiempo relacionada con episodios «OFF». También se ha asociado a apatía, lo cual empeora el pronóstico y dificulta el tratamiento. Las medicaciones que han sido usadas son: amitriptilina, desimipramina, los inhibidores selectivos de la recapacitación de serotonina paroxetina, sertralina y citalopram (15, 16). Adicionalmente se ha buscado establecer la mejoría con medicaciones agonistas dopa, tales como pramipexol y rotigotina e inhibidores de la Mono Amino Oxidasa (MAO). Estudios aleatorizados doble ciego controlados de sertralina *vs.* pramipexol muestran similar eficacia en la disminución de síntomas depresivos con ambas medicaciones, pero con pramipexol se observa mayor remisión y adicionalmente se ven beneficios en la escala UPDRS III y en escalas de calidad de vida (18, 19). La

rotigotina también ha sido usada en estudios aleatorizados, doble ciego controlados, observándose disminución de los síntomas depresivos.

Los antidepresivos tricíclicos han sido usados con resultados variables, con buena respuesta usualmente.

Estudios con sertralina (tres), citalopram (dos), no mostraron diferencia con respecto a placebo, siendo estudios con muestras muy pequeñas. Los cinco estudios publicados se quedan cortos por la falta de participantes en los mismos y la ausencia de comparación con placebo. Los estudios con fluoxetina, uno de ellos con dosis de 20 mg aleatorizado comparado contra estimulación magnética transcraneal, muestran similar eficacia con ambas terapias después de dos semanas de tratamientos, siendo seguros en ambos. Como preocupación con respecto a los ISRS se encuentra el riesgo de aumento de temblor en 4 al 5% de los pacientes y el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combinan con selegilina o rasagilina. De otro lado, se interroga sobre el riesgo de apatía observado en los pacientes con ingesta de inhibidores selectivos de la recapacitación de serotonina.

Los inhibidores duales (mirtazapina, duloxetina, venlafaxina) han mostrado mejoría de la depresión; sin embargo, no hay estudios concluyentes, algunos muestran impacto tanto en la depresión, como en la apatía.

Dos estudios con estimulación magnética transcraneal comparados contra estimulación magnética falsa mostraron eficacia; sin embargo, el número de pacientes es pequeño, por lo que no puede ser recomendado con buen nivel de evidencia (20-22).

En conclusión, se ha recomendado como eficaz el uso de pramipexol para el tratamiento de la depresión asociada a Enfermedad de Parkinson. Nortriptilina, desipramina, amitriptilina parecen ser medicamentos eficaces. Los ISRS pueden ser usados, al igual que los inhibidores duales, teniendo en cuenta los probables efectos secundarios y también los síntomas concurrentes en la enfermedad.

Ansiedad

Afecta alrededor del 40% de los pacientes y aumenta al 66% si se relaciona con picos «OFF». La variedad de presentación clínica varía desde ansiedad generalizada, hasta fobias específicas y crisis de pánico. La ansiedad se ha relacionado adicionalmente con fatiga y depresión. Debido a su presentación, causa mayor impacto tanto en la vida de los pacientes como en las personas relacionadas y en el cuerpo médico. Usualmente requiere tratamiento combinado antidepresivo-ansiolítico. Las medicaciones usadas han sido los mismos antidepresivos con efecto ansiolítico o ansiolíticos puros tales como benzodiacepinas (23, 24).

Apatía

Definida como la falta de deseo de realizar actividades que antes causaban placer o sensación de bienestar, afecta a aproximadamente al 60% de los pacientes. Se presenta mayor riesgo a mayor edad, más en hombres, y está asociada a disartria, depresión, mayor puntaje en escala UPDRS e ingesta de ISSR. Se observa mejoría con inhibidores duales y estudios recientes con rotigotina sugieren que puede haber un beneficio con el uso de agonistas dopa no ergolínicos (25-27).

Hipotensión

Afecta del 31 al 58% de los pacientes. Este síntoma presenta una alta correlación con un mayor riesgo de mortalidad. En muchas ocasiones puede escucharse del paciente que clínicamente se presenta como un sensación de mareo, o síncope; sin embargo, síntomas tales como náuseas, sedación, somnolencia, falta de concentración, y palpitaciones pueden indicar episodios de hipotensión. Lo que inicialmente se manifiesta como mareo empeora progresivamente con la enfermedad, llevando a presentar síncope con las consecuentes complicaciones. Es mayor el riesgo en pacientes de edad avanzada, con diabetes u otras enfermedades que puedan producir disautonomias, que viven en lugares con altas temperaturas, con escasa ingesta de líquidos, quienes ingieren vasodilatadores, agonistas dopamínergicos, altas dosis de Levodopa, antidepresivos, bebidas alcohólicas.

Las medidas terapéuticas incluyen disminución o suspensión, en caso de ser posible, de factores desencadenantes hipotensores, incluyendo medicaciones. Las medias antiembólicas compresivas, ingesta de abundante líquido o dietas con libre ingesta de sal, teniendo en cuenta la función cardiaca y renal, ingesta de café, y el ejercicio isométrico son de ayuda para el aumento de la tensión. Se debe explicar al paciente que este aumento es más frecuente en estado posprandial o post ejercicio, por lo cual al realizar acciones como levantarse de la cama en las mañanas y cesar el ejercicio deben hacerse de manera lenta y pausada. En caso de síncope a repetición y alteración franca en la tensión arterial con síntomas asociados como mareos a repetición, sensación de debilidad, está indicado el uso de midodrine (no disponible en el país) o fluodrocortisona (que sí está disponible). Recientes estudios muestran mejoría con droxidopa y estudios más débiles muestran algún beneficio con piridostigmina (28, 29).

Diaporesis

Se presenta entre el 45 y el 75% de pacientes con Enfermedad de Parkinson; es más frecuente en pacientes de edad avanzada, estados «OFF», disquinesias, y en la noche. Puede estar asociado a alteraciones afectivas, alteración de la temperatura corporal, flushing facial, o cambios en el color de la

piel. El tratamiento está enfocado en las causas, en el uso de ropa cómoda y de medidas térmicas. En caso de interferencia con las actividades cotidianas y laborales, el uso de toxina botulínica en áreas como palmas de manos y axilas puede ser de ayuda (30).

Disartria, sialorrea, xerostomía y disfagia

Los múltiples síntomas que involucran la función oral, faríngea y esofágica afecta hasta el 77% de los pacientes. La sialorrea es una de las principales y más frecuente causa de complicaciones y mortalidad, por lo que las medidas físicas, aplicación de toxina botulínica, glicopirrolato, atropina en gotas, bromuro de ipatropio, y goma de mascar son opciones iniciales para la sialorrea. En estadios más avanzados se puede realizar neurectomía, e irradiación de las glándulas salivares (31-35).

Para el diagnóstico de la disfagia se debe realizar una cinedeglución para evidenciar su severidad y establecer las terapias adecuadas. No hay una terapia farmacológica. La opción terapéutica empieza con una adecuada dieta acorde a la severidad de la disfagia, apoyada con terapia del lenguaje desde el comienzo. Las evaluaciones deben ser periódicas y en estados avanzados puede requerirse la valoración del gastroenterólogo y decidir si se requiere gastrostomía para la alimentación. Cuando el reflujo es parte importante de las complicaciones respiratorias, medicamentos como la domperidona pueden ser de ayuda adicional a la dieta y la terapia (36).

ALTERACIONES EN EL OLFAUTO Y RINORREA

Los cambios olfatorios están relacionados con el desarrollo de cuerpos de Lewy, neuritas de Lewy en amigdala, núcleo y tracto olfatorio. Existe una correlación directa adicional entre la anosmia y el compromiso de las áreas mencionadas. Clínicamente también está correlacionado con constipación. Para la pérdida del olfato no hay un tratamiento específico, aunque el uso de tácticas como aumentar el uso de especias en las comidas puede mejorar la pérdida del gusto asociada (37, 38).

Aunque la rinorrea afecta al 40% de los pacientes y no está relacionada directamente con la anosmia, sí es otro factor que interfiere con la función olfatoria. En cuanto a la rinorrea, se puede aplicar toxina botulínica para disminuirla (39).

Estreñimiento

El estreñimiento y la gastroparesia son síntomas que muestran el compromiso en la motilidad intestinal de la que van de la mano. No solo se manifiesta con los síntomas mencionados, sino que además se observa retardo del vaciamiento

gástrico, asociado a absorción errática de alimentos y medicamentos, alterando la función motora de forma secundaria. Fisiopatológicamente se ha relacionado con el desarrollo de cuerpos de Lewy a nivel de los plexos entéricos y se puede manifestar años antes del inicio de los síntomas motores. El tratamiento se basa en ejercicio, ingesta de líquidos, dieta rica en fibra, laxantes suaves como psyllium, metamucil, macrogol; cirugía, y toxina botulínica. El uso de bisacodilo se debe limitar a pocos días dada la atonía intestinal que puede producir llevando finalmente a empeorar este síntoma. Los anticolinérgicos también pueden empeorar el estreñimiento, por lo cual se debe evitar su uso en pacientes que presentan este síntoma (40-42).

Alteraciones urinarias y sexuales

Las manifestaciones urinarias son más frecuentes en hombres que en mujeres e incluyen incontinencia urinaria, urgencia urinaria, tenesmo vesical y nicturia. En todos los paciente se deben descartar causas urológicas de estos síntomas con los exámenes respectivos y la valoración por urología. Para el manejo de la incontinencia se ha utilizado la oxibutinina, tolteridona, solifenacina, teniendo en cuenta los efectos secundarios anticolinérgicos de algunas de estas medicaciones (43, 44).

Las alteraciones de la sexualidad son principalmente la disfunción eréctil (42%) y disminución de la libido (65%), siendo más frecuente la disminución de la libido en mujeres. Existe una alta correlación con la edad, el nivel educativo, la apatía, depresión, fatiga, y el deterioro cognitivo. Para mejoría de la impotencia se deben tener en cuenta factores como disautonomías y factores emocionales subyacentes. Farmacológicamente pueden usarse los inhibidores de la fosfodiesterasa tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil. En algunos casos la apomorfina y el pramipexol han mostrado como efecto secundario mejoría de la libido y la potencia sexual. Antes de formular inhibidores de la fosfodiesterasa se deben tener en cuenta los potenciales efectos secundarios cardiovasculares (45, 46).

Trastornos del sueño

Se pueden nombrar múltiples alteraciones en el patrón de sueño, dentro de los cuales se incluyen: insomnio de conciliación, sueño fragmentado, trastorno de la conducta del sueño MOR, SOREMs (Sudden Onset of REM episodes), somnolencia diurna, pesadillas, soliloquios, síndrome de piernas inquietas, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, aquinesia nocturna, distonía de fin de dosis y espasmos musculares (47).

Sumando todas las alteraciones, el 98% de los pacientes se ven afectados, y se han realizado múltiples estudios para

cada uno de los síntomas mencionados. Se debe realizar una entrevista estructurada a los pacientes con alteraciones del sueño y evaluar cuál o cuáles pueden ser las causas de las alteraciones del sueño que se puedan encontrar, incluyendo la inadecuada higiene de sueño o elementos que interfieren con el adecuado descanso (48).

En el caso de aquinesia nocturna, espasmos y distonía de fin de dosis, un estudio con levodopa carbidopa de liberación extendida mostró beneficio, sin mostrar beneficio para otras alteraciones. La rotigotina también ha demostrado beneficio en manejo de aquinesia, y estabilidad del patrón de sueño secundario a mayor estabilidad motora durante la noche.

Aunque la eszopiclona no ha mostrado mejoría en el tiempo total de sueño, sí muestra mayor estabilidad en el patrón de sueño, con disminución en los despertares durante su tiempo en cama. La melatonina se ha usado en dosis de 5 o 50 mg sin mejorar el tiempo total de sueño (48).

Para hipersomnia diurna y episodios súbitos de sueño MOR durante el dia (SOREM) se han realizado tres estudios con metilfenidato y modafinil, sin observarse mejoría estadísticamente significativa (49-51).

El síndrome de piernas inquietas puede ser tratado con agonistas dopamínergicos, gabapentin, e incluso con la misma levodopa, que puede ser terapéutica (52).

En caso de trastorno del sueño MOR se ha recomendado el uso de clonazepam o melatonina, sin tener estudios con evidencia adecuada (53).

Fatiga

En pacientes con este síntoma se deben descartar alteraciones cardíacas o respiratorias que lo expliquen. Se han realizado tres estudios para el manejo de la fatiga, dos con modafinil y uno con metilfenidato; sin embargo, no hay evidencia de que haya mejoría concreta y a largo plazo. Los estudios muestran que, aunque acorde a las escalas aplicadas, la mejoría fue significativa; se aplicó a grupos pequeños de pacientes (sin pasar de 20) y las medicaciones fueron usadas por corto tiempo, sin llegar a pasar de las 12 semanas. Ambas medicaciones son seguras; sin embargo, debe tenerse en cuenta que el metilfenidato es una medicación potencialmente adictiva y debe vigilarse la tensión arterial por riesgo de aumento de la misma (54, 55).

Pérdida de peso

Es uno de los síntomas que afecta a más del 70% de los pacientes. Existen múltiples causas probables, entre ellas: aumento del metabolismo, disfagia, compromiso en el tránsito intestinal, disminución en la absorción de nutrientes, pérdida del apetito asociada a pérdida del olfato, depresión y otras alteraciones neuropsiquiátricas, náuseas asociada a medica-

ciones. No hay una terapia dirigida para el aumento de peso o para evitar su pérdida; sin embargo, se debe tratar de corregir los factores que influyen sobre éste o lo desencadenan. Los antidepresivos pueden ayudar con los problemas afectivos; la mirtazapina y los antipsicóticos pueden generar aumento del apetito. Dietas fraccionadas, ricas en carbohidratos y proteínas pueden ayudar; en el caso de las proteínas, se debe tener en cuenta que deben ser fácilmente digeribles y que no interfieran con la absorción de la levodopa (56).

Alteraciones en la piel

En pacientes con Enfermedad de Parkinson se ha descrito que existe un mayor riesgo de melanoma. La causa no es clara, pero sí se observa aumento de la pigmentación, especialmente en áreas expuestas al sol. Se recomienda uso de bloqueador solar y en caso de lesiones sospechosas evaluar por dermatología. La seborrea se asocia principalmente a la diaforesis profusa. Otras alteraciones son livedo reticularis, edemas y rosacea; estas han sido descritas relacionadas con amantadina, agonistas dopa e IMAOs. El tratamiento se basa en la suspensión de las medicaciones, evaluando el riesgo-beneficio y haciendo un adecuado seguimiento por dermatología en caso de requerirlo (1, 2).

Polineuropatía

La neuropatía usualmente se acompaña de dolor neuropático y se ha relacionado con niveles bajos de vitamina B12. Usualmente es axonal sensitiva y el riesgo aumenta proporcionalmente con el tiempo de la enfermedad y con la exposición a levodopa. Para el tratamiento es necesario suplir las deficiencias encontradas y dar tratamiento sintomático. La duloxetina, la pregabalina e incluso la amitriptilina pueden ser de ayuda (1, 2).

Impulsividad y compulsividad

La impulsividad, definida como la incapacidad para resistir un deseo o impulso sin producir desconfort en el

paciente pero sí en la familia y otras personas, se ha asociado principalmente al uso de agonistas dopa, y también en menor proporción a dopamina, amantadina e incluso como efecto posterior a la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda. Se ha observado mayor riesgo en pacientes jóvenes, con enfermedad de inicio en el lado derecho y con antecedentes de enfermedad psiquiátrica tales como ansiedad o abuso de sustancias, incluyendo cigarrillo y bebidas alcohólicas (57, 58).

Los síntomas más frecuentes son ludopatía, hiperfagia, hipersexualidad, comprar compulsivamente, colecciónar objetos. Otros menos frecuentes son silvar, cantar, permanecer sentado en un sanitario e incluso kleptomanía. Hasta el momento, el tratamiento está basado en la explicación del síntoma, suspensión de la medicación considerada responsable, terapia conductual si los síntomas persisten a pesar de las medidas iniciales. Un estudio previo con amantadina mostró mejoría con respecto a placebo, pero la muestra del estudio fue de tan solo diecisiete pacientes. El trastorno obsesivo, y el síndrome de disregulación dopamínérgica se tratan con el ajuste del esquema terapéutico (59-62).

Cambios de personalidad

Los síntomas no motores pueden cambiar e incluso aparecer posteriormente a procedimientos tales como la cirugía con Estimulación Cerebral Profunda. Se ha descrito la aparición de depresión como la complicación más frecuente posterior a la cirugía. Sin embargo, aspectos como distimia, fobia social, episodios de ira, y pánico también han sido descritos. El tratamiento se basa en reevaluar los patrones de estimulación y dar inicio a un modulador del ánimo o antipsicótico atípico si es necesario (25).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. BERNAL-PACHECO O, LIMOTAI N, GO CL, FERNANDEZ H. Non-motor manifestations in Parkinson's Disease. Neurologist. 2012; 18(1): 1-16.
2. PARK A, STACY M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol. 2009; 256(Suppl 3):293-298.
3. PRICE A, SHIN JC. The impact of Parkinson's disease on sequence learning: perceptual pattern learning and executive function. Brain Cogn. 2009; 69(2):252-261.
4. RIGGEAL B, CRUCIAN G, SEIGNOUREL P, JACBSON C, OKUN M, RODRIGUEZ R, FERNANDEZ HH. Cognitive decline tracks motor progression and not disease duration in Parkinson patients. Neuropsychiatry Dis Treat. 2007; 3(6):955-958.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol. 2003; 60(3):387-392.
6. HELY MA, REID WG, ADENA MA, HALLIDAY GM, MORRIS JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord. 2008; 23(6):837-844.
7. POEWE W, WOLTERS E, EMRE M, ONOFRJ M, HSU C, TEKIN S, LANE R, EXPRESS Investigators. Long-term benefits of

- rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord.* 2006; 21(4):456-61.
8. RAVINA B, PUTT M, SIDEROWF A, ET AL. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(7):934-939.
 9. LITVINENKO IV, ODINAK MM, MOGIL'NAYA VI, EMELIN AY. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol.* 2008; 38(9):937-945.
 10. AARSLAND D, BALLARD C, WALKER Z ET AL. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8(7):613-618.
 11. FENELON G, MAHIEUX F, HULON R, ZEIGLER M. Hallucination in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factor. *Brain.* 2000; 123(part4):733-745.
 12. HELY MA, MORRIS JG, REID WG, TRAFFICANTE R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problem dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005; 20:190-199.
 13. FERNANDEZ HH, DONNELLY EM, FRIEDMAN JH. Long-Term Outcome of Clozapine Use for Psychosis in Parkinson's Patients. *Mov Disord.* 2004; 19(7):831-833.
 14. READING PJ, LUCE AK, MCKEITH IG. Rivastigmine in the Treatment of Parkinsonian Psychosis and Cognitive Impairment: Preliminary Finding from an Open Trial. *Mov Disord.* 2001; 16:1171-1174.
 15. FERNANDEZ HH, SEE RH, GARY MF, ET AL. Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009; 22(4):223-227.
 16. BROWN RG, MACCARTHY B, GOTHAM AM, ET AL. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med.* 1988; 18(1):49-55.
 17. MARINO S, SESSA E, DI LORENZO G, ET AL. Sertraline in the treatment of depressive disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2008; 29(6):391-395.
 18. BARONE P, POEWE W, ALBRECHTS, ET AL. Pramipexol for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(6):573-580.
 19. BARONE P, SCARZELLA L, MARCONI R, ET AL. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol.* 2006; 253(5):601-607.
 20. OKUN MS, WAITS RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology.* 2002; 58(4 Suppl 1):S63-S70.
 21. SAWABINI KA, WATTS RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004; 10:(Suppl 1):S37-S41.
 22. OKUN MS, FERNANDEZ HH. Will tricyclic antidepressants make a comeback for depressed Parkinson disease patients? *Neurology.* 2009; 72(10):868-869.
 23. SHIBA M, BOWER JH, MARAGANORE DM, ET AL. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000; 15(4):669-677.
 24. RICHERD IH, SCHIFFER RB, KURLAN R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996; 8(4):383-392.
 25. PORAT O, COHEN OS, SCHWARTZ R, HASSIN-BAER S. Association of preoperative symptom profile with psychiatric symptoms following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009; 21(4):398-405.
 26. KIRSCH-DARROW L, FERNANDEZ HH, MARSISKE M, OKUN MS, BOWERS D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67(1):33-38.
 27. PEDERSEN KF, ALVES G, BRØNNICK K, AARSLAND D, TYSNES OB, LARSEN JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol.* 2010; 257(2):217-223.
 28. ZIEMSEN T, REICHMANN H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010; 15; 289(1-2):74-80.
 29. MATINOLLI M, KORPELAINE JT, KORPELAINE R, SOTANIEMI KA, MYLLYLÄ VV. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(5):745-751.
 30. PURSIAINEN V, HAAPANIEMI TH, KORPELAINE JT, SOTANIEMI KA, MYLLYLÄ VV. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord.* 2007; 22(6):828-832.
 31. PROULX M, DE COURVAL FP, WISEMAN MA, PANISSET M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(2):204-207.
 32. ARBOUW ME, MOVIG KL, KOOPMANN M, ET AL. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* 2010; 74(15):1203-1207.
 33. JOHNSTON BT, LI Q, CASTELL JA, CASTELL DO. Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(10):1741-1746.
 34. TROCHE MS, FERNANDEZ HH. Parkinson disease: sialorrhea and Parkinson disease--novel treatment approaches. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(8):423-424.
 35. MERELLO M. Sialorrhoea and drooling in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2008; 25(12):1007-1019.
 36. EDWARDS LI, QUIGLEY EM, PFEIFFER RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology.* 1992; 42(4):726-732.
 37. PONSEN MM, STOFFERS D, WOLTERS ECH, BOOIJ J, BERENDSE HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(4):396-399.
 38. RAMJIT AL, SEDIG L, LEIBNER J. The relationship between anosmia, constipation, and orthostasis and Parkinson's disease duration: results of a pilot study. *Int J Neurosci.* 2010; 120(1):67-70.
 39. CHOU KL, KOEPPE RA, BOHNEN NI. Rhinorrhea: A common nondopaminergic feature of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(2):320-323.
 40. MATHERS SE, KEMPSTER PA, LAW PJ, ET AL. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1989; 46(10):1061-1064.
 41. CERSOSIMO MG, BENARROCH EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008; 23(8):1065-1075.
 42. ZANGAGLIA R, MARTIGNONI E, GLORIOSO M, ET AL. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007; 22(9):1239-1244.

43. IACOVELLI E, GILIO F, MECO G, FATITAPPOSTA F, ET AL. Bladder symptoms assessed with overactive bladder questionnaire in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(9):1203-1209.
44. GIANNANTONI A, ROSSI A, MEARINI E, DEL ZINGARO M, PORENA M, BERARDELLI A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol.* 2009; 182(4):1453-1457.
45. DULA E, BUKOFZER S, PERDOK R, GEORGE M; APOMORPHINE SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2001; 39(5):558-563.
46. O'SULLIVAN JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(5):681.
47. TANBERG F, LARSEN JP, KARLSEN K. A community-base study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998; 13:895-899.
48. KUMAR S, BHATIA M, BEHARI M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17:775-781.
49. STEVEN S, COMELLA CL, STEPANSKI EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep.* 2004; 27:967-972.
50. AVORN J, SCHNEEWEISS S, SUDARSKY LR, ET AL. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2005; 62:1242-1248.
51. ADLER CH, CAVINESS JN, HENTZ JG, LIND M, TIEDE J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness. *Mov Disord.* 2003; 18:287-293.
52. VIGNATELLI L, BILLIARD M, CLARENBACH P, ET AL. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol.* 2006; 13:1049-1065.
53. COMELLA CL, NARDINE TM, DIERICH NJ, STEBBINS GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 51(2):526-529.
54. FRIEDMAN JH, FRIEDMAN H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord.* 2001; 16(6):1120-1122.
55. MENDONÇA DA, MENEZES K, JOG MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2007; 22(14):2070-2076.
56. BARICHELLA M, CEREDA E, PEZZOLI G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(13):1881-1892.
57. BIENFAIT KL, MENZA M, MARK MH, ET AL. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(4):539-540.
58. LIMOTAI N, OYAMA G, G CL, BERNAL O, ET AL. Addiction like manifestations and Parkinsons Disease: a large single center 9 year experience. *Int J Neurosci.* 2012; 122(3):145-153.
59. 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.
60. CERAVOLO R, FROSINI D, ROSSI C, BONUCCELLI U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 4):S111-S115.
61. SHAPIRO MA, CHANG YL, MUNSON SK, ET AL. The four As associated with pathological Parkinson disease gamblers: anxiety, anger, age, and agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3(1):161-167.
62. ZAHODNE L, SUSATIA F, BOWERS D, OKUN MS, FERNANDEZ HH. Binge Eating in Parkinson Disease: Prevalence, Correlates, and the Contribution of Deep Brain Stimulation. Abstract # 50 presented at the 21st Annual Meeting of the American Neuropsychiatric Association, 2011.
63. BERNAL-PACHECO O, OYAMA G, FOOTE KD, DAI YE, WU SS, JACOBSON CE 4TH, LIMOTAI N, ZEILMAN PR, ROMRELL J, HWYNN N, RODRIGUEZ RL, MALATY IA, OKUN MS. Taking a Better History for Behavioral Issues Pre- and Post-Deep Brain Stimulation: Issues Missed by Standardized Scales. *Neuromodulation.* 2012 Jul 2.