LOS GRANDES OLVIDADOS: LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Anna Prats
Neuropsicóloga.
Unidad de Parkinson, Centro Médico Teknon. Barcelona.

Resumen

Los trastornos cognitivos forman parte de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson, son muy frecuentes, heterogéneos y pueden presentarse incluso desde el inicio de la enfermedad. Aunque durante años han recibido poca atención, tanto desde la investigación como desde la práctica clínica, la publicación en 2007 de los criterios de Demencia asociada a la EP y especialmente de Deterioro cognitivo Leve asociado a la EP (DCL-EP) en 2012 ha contribuido a que haya un renovado interés de clínicos y científicos en caracterizar dichos trastornos y en optimizar su tratamiento. Este interés ha hecho que se progrese en pocos años de una manera rápida en esta área. Los datos actuales muestran que es necesario actualizar los criterios de DCL-EP para poder seguir avanzando: requerir una exploración neuropsicológica completa y bien definida, establecer un punto de corte explícito con datos aceptables en sensibilidad y especificidad, y, sobre todo, poder clasificar el DCL-EP en unos subtipos que puedan guiarnos acerca del pronóstico, manejo y tratamiento del paciente.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Trastornos cognitivos, Deterioro Cognitivo Leve, Neuropsicología.

Abstract

Cognitive disorders are part of the symptomatology of Parkinson's disease. They are very common, heterogeneous and can be found since the onset of the disease. Nevertheless, for years, cognitive symptoms in PD have received scant attention both from research and from clinical practice. The publication of criteria for dementia associated with PD in 2007 and especially the criteria for Mild Cognitive Impairment associated with PD (PD-MCI) in 2012, has contributed to a renewed interest in clinicians and

scientists, to classify these disorders and optimize their treatment. This attention has helped on improving in this area quite fast. Current data show a need to update the criteria for MCI -EP to move forward: Ask for an exhaustive and well defined neuropsychological examination, establish an accurate cut-off with acceptable sensitivity and specificity data, and let classify the DCL-EP in subtypes that can help us the patient's prognosis, management and treatment.

Key words: Parkinson's disease, Cognitive Disorders, Mild Cognitive impairment, Neuropsychology.

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda patología neurodegenerativa más común después de la Enfermedad de Alzheimer. Se estima que más de un millón de europeos la padecen o padecerán en los próximos años [1]. Aunque se ha conceptualizado clásicamente como una enfermedad motora, cursa con una gran variedad de síntomas no-motores que están infradiagnosticados y se han asociado a una mayor discapacidad y una peor calidad de vida en pacientes y cuidadores [2].

Entre los síntomas no-motores de la EP se encuentran los trastornos cognitivos [3]. Estos tienen fuertes implicaciones en pacientes y cuidadores: pueden aparecer en estados iniciales de la enfermedad [4,5], están relacionados con un declive motor rápido y funcional [6], afectan a las actividades de la vida diaria [7] y a la calidad de vida [8,9], incrementan la mortalidad[10], el estrés del cuidador y el riesgo de institucionalización[9,11].

Pese a su trascendencia, estos síntomas han recibido durante años poca atención tanto desde la investigación como desde la práctica clínica. En el 2004 se publicó en Lancet un artículo titulado: "Demencia en la Enfermedad de Parkinson: común y tratable" [12]. En el se hacía un llamamiento a los clínicos y a los investigadores para trabajar en un área olvidada hasta entonces en la EP, los trastornos cognitivos. Esta reflexión fue motivada por la publicación de dos estudios que cambiarían para siempre dos ideas asentadas en la EP: la percepción de que los trastornos cognitivos no eran muy frecuentes y que poco se podía hacer para su manejo. Uno de los trabajos que ayudó a cambiar estas concepciones fue un estudio longitudinal prospectivo, de 224 pacientes, con 8 años de seguimiento. Los resultados muestran que entre un 60-80% de los afectados desarrolla-

ron demencia a los 10-15 años de iniciar los trastornos motores [13]. La segunda gran aportación fue la publicación de los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que estudiaba el efecto de la Rivastigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, en 514 afectados por la EP con demencia. Encontraron beneficios tanto en la función cognitiva como en los síntomas conductuales con el uso de dicho fármaco [14]. En las próximas páginas intentaremos resumir los cambios producidos a partir de este punto de inflexión en la historia de los trastornos cognitivos asociados a la EP y veremos cuál es el estado actual del tema.

La publicación de dichos resultados motivó la creación de un grupo de trabajo específico (Movement Disorders Society, Task Force (MDS-TF)) para definir el concepto de demencia asociada a la EP (D-EP), desarrollar unos criterios y métodos diagnósticos, así como para producir unas guías para su manejo clínico. En 2007 se publicaron dichos criterios clínicos, en los que encontramos la descripción de las características principales de la D-EP, las comunmente asociadas, como el patrón cognitivo y los trastornos conductuales típicos, también algunas que pueden hacer que el diagnóstico sea incierto y otras que si aparecen impiden realizar dicho diagnóstico (Tabla 1) [15]. De forma paralela se publicaron unos procedimientos para facilitar el diagnóstico que han sido clínicamente validados [16, 17]. A pesar de que se ha visto que estos criterios son más sensibles para detectar D-EP que los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) [18, 19], la mayoría de artículos continúan utilizando estos últimos.

Actualmente se acepta que la prevalencia puntual de demencia se sitúa en un 30% de los afectados por la EP. Se calcula que un afectado por la EP tiene un riesgo de demencia de 4 a 6 veces superior que en la población general, aunque puede ser inferior en los primeros años de la enfermedad. La prevalencia acumulativa es muy alta, hasta el 75% de los pacientes que sobrevivan más de 10 años desarrollará demencia[20], los que superan los 20 años pueden sobrepasar el 80% [21, 22]. Los factores de riesgo para el desarrollo de demencia asociada a la EP más consistentes son: parkinsonismo severo, especialmente si se presenta inestabilidad postural y trastorno de la marcha; mayor edad al inicio de la EP; presentar alucinaciones visuales y la presencia de deterioro cognitivo leve (DCL)[20].

El constructo de DCL se utiliza para definir alteraciones cognitivas que no son normales para la edad del paciente pero que no cumplen los criterios de demencia. Este concepto fue inicialmente desarrollado a finales de los años ochenta para detectar aquellas personas que tenían más probabilidades de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer, pero no fue hasta finales de los noventa cuando se validaron los primeros criterios de DCL [23,24].

Los estudios en la EP sugieren que el DCL asociado a la EP (DCL-EP) es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia y que puede representar un estadio intermedio entre la normalidad y la demencia [25]. Detectar el DCL en la EP podría tener múltiples ventajas en relación al manejo clínico de los pacientes por lo que se están realizando muchos esfuerzos para intentar caracterizarlo y evaluar diferentes estrategias de intervención. Sin embargo, durante años la falta de consenso ha dificultado mucho esta tarea. Con el propósito de resolver este problema en la EP, el MDS-TF recientemente publicó los criterios de DCL-EP [26] (Tabla 2). Dichos criterios han supuesto un gran avance pero no están validados y todavía quedan varias

cuestiones por esclarecer. Por ejemplo, a pesar de que varios trabajos habían puesto de manifiesto la necesidad de establecer un punto de corte específico para el diagnóstico de DCL-EP, los criterios MDS-TF siguen sin especificar cuan alterados deben estar los test neuropsicológicos para realizar el diagnóstico y permiten una alteración entre 1 y 2 desviaciones por debajo de la media normativa [27, 28, 29]. Un estudio reciente ha determinado que 2 desviaciones por debajo de la media en dos test neuropsicológicos es el punto de corte con más sensibilidad y especificidad [30].

Todos los autores coinciden en que los trastornos cognitivos en la EP son heterogéneos y por tanto es necesario evaluar el funcionamiento de un amplio rango de dominios cognitivos [25,26,31]. Los estudios en las últimas décadas han encontrado alteraciones en atención, memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, funciones ejecutivas, memoria episódica, capacidades visoespaciales, visoconstructivas, lenguaje o fluencia verbal [25]. Sin embargo, los criterios actuales permiten dos niveles de exploración, uno realizado mediante escalas de funcionamiento global validadas para la EP o bien con el uso de pocos test (exploración abreviada), y el otro mediante una batería completa y exhaustiva que evalúe con un mínimo de dos test cada uno de los siguientes cinco dominios cognitivos: (1) atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información; 2) Función ejecutiva; 3) Memoria episódica; 4) lenguaje; 5) Habilidades visoespaciales (exploración exhaustiva) (Tabla 2) [26]. Se ha visto que el número de test empleados puede afectar a las tasas de diagnóstico de los trastornos cognitivos, por lo que permitir dos niveles de exploración puede llevar a diferencias significativas en los estudios, así como a realizar un número elevado tanto de falsos positivos como negativos en el diagnóstico de DCL-EP[32]. El nivel de exploración I (exploración abreviada) se ha visto cuestionado recientemente por Marras. En su estudio que compara los dos niveles de exploración, encuentra que al menos 2 de las 4 escalas de funcionamiento global propuestos por el MDS-TF no son sensibles en ningún punto de corte para detectar DCL-EP, por lo que propone reconsiderar la utilidad de este nivel de análisis [33].

Hemos visto que los trastornos cognitivos en los afectados de Parkinson son muy heterogéneos y frecuentes y que estos pueden presentarse incluso desde el inicio de la enfermedad[4,5,25,30,31]. Este hecho ha llevado a que se formule la siguiente pregunta: ¿hay algun tipo de déficit cognitivo concreto que pueda pronosticar que un paciente desarrolle demencia en los próximos años? o ¿todos los déficits evolucionan igual? Una serie de estudios longitudinales han encontrado que los déficits más fronto-subcorticales, que se han relacionado con la disfunción dopaminérgica en la vía nigroestriatal, pueden permanecer estables durante muchísimos años. Sin embargo encontraron que, en su cohorte, los test que podían predecir un declive cognitivo eran la fluencia verbal semántica y la copia de los pentágonos del MMSE, concluyendo que es el deterioro de las funciones más corticales posteriores y relacionadas con la disfunción del sistema colinérgico lo que aumentaría el riesgo de conversión a demencia[34,35]. En relación a estos hallazgos, podría ser interesante establecer subtipos de DCL-EP debido a que es posible que la tipología de déficits cognitivos que presenta un paciente pueda guiarnos sobre su pronóstico, manejo y tratamiento. Los criterios actuales permiten hacer una subclasificación de la tipología de

déficits encontrados cuando se realiza una exploración exhaustiva (Nivel II). Sin embargo, los criterios diferencian entre DCL-EP de un único domino (requiere una alteración de dos test de un mismo dominio) y DCL-EP de múltiple dominio (requiere una alteración de dos test que no sean del mismo dominio). Por razones puramente estadísticas hay más probabilidades de diagnosticar DCL-EP de múltiple dominio. De hecho, los estudios sobre DCL-EP realizados con los criterios actuales hallan que un 91-95% de los evaluados tienen DCL-EP de múltiple dominio por lo que tendría poco sentido esta diferenciación, al menos como está planteada actualmente [30, 36]. Los datos muestran que sería útil establecer subtipos basados en la tipología de déficits: cortical-posterior, fronto-subcortical o mixto.

Conclusiones

EEn los últimos años han aumentado de forma muy considerable los trabajos sobre trastornos cognitivos asociados en la enfermedad de Parkinson. Esto supone un avance en el desarrollo de un marco para entender la frecuencia y las características de dichos trastornos cognitivos. Además puede ayudar a estudiar la eficacia de diferentes intervenciones. Identificar los trastornos cognitivos asociados a la EP tiene efectos positivos para pacientes, cuidadores y clínicos: puede ayudar a un mejor asesoramiento, seguimiento, y tratamiento.

Tabla nº 1. Características de la demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson (EP) según criterios clínicos de la MDS Task Force (Emre et al., 2007).

I. Características principales:

- Diagnóstico de EP según criterios Queen Square Brain Bank
- Presentar síndrome demencial progresivo en el contexto de la EP diagnosticado por historia y examen clínico y mental definido como:
  - → Alteración en más de un dominio cognitivo
  - → Declive respecto a su funcionamiento previo
  - → Alteración del funcionamiento diario del paciente por los trastornos cognitivos

II. Características clínicas asociadas:

- Cognitivas:
  - → Atención: Pobre rendimiento en tareas atencionales. Puede fluctuar durante una jornada o según el día.
  - → Funciones ejecutivas: Alteración en tareas que requieren iniciativa, planificación, formación de conceptos... Enlentecimiento mental.
  - → Funciones visoespaciales: Alteración en tareas que requieran orientación visoespacial, percepción o construcción.
  - → Memoria: Alteración en el aprendizaje de nuevo material que mejora con pistas y en el reconocimiento .
  - → Lenguaje: Mayormente preservado. Puede haber dificultades en la búsqueda de palabras o comprensión de frases complejas.
- Conductuales:
  - → Apatía
  - → Cambios en la personalidad o estado de ánimo
  - → Alucinaciones
  - → Delirios
  - → Somnolencia diurna

III. Características que hacen incierto el diagnóstico:

- Coexistencia de otras enfermedades que puedan causar alteración cognitiva, no son consideradas como la causa de demencia
- Intervalo de tiempo desconocido entre la aparición de los síntomas motores y cognitivos

IV. Características que excluyen el diagnóstico:

- Los trastornos cognitivos aparecen solamente en el contexto de otras condiciones como:
  - → Síndrome confusional debido a:
    - + Anormalidades sistémicas
    - + Intoxicación por fármacos o drogas
  - → Depresión Mayor según DSM-IV
- Cumple con los criterios NINDS-AIREN para "Probable demencia Vascular"

Tabla nº 2. Criterios de Deterioro Cognitivo Leve asociado a la Enfermedad de Parkinson de la Movement Disorders Society Task Force (Litvain et al., 2012).

I. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EP según criterios "Queen Square Brain Bank"
- En el contexto de EP, declive gradual de la cognición referida por el paciente, un informante u observada por el clínico.
- Detectar trastornos cognitivos en una exploración neuropsicológica o en una escala global de evaluación cognitiva (ver guías específicas).
- Los trastornos cognitivos no interfieren significativamente en la independencia funcional del paciente, aunque pueden existir dificultades sutiles en tareas complejas.

II. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de demencia asociada a la EP basada en los criterios del MDS Task Force (ver tabla 1)
- Presentar otras causas primarias que puedan explicar el deterioro cognitivo (e.g. síndrome confusional, depresión mayor, anormalidades metabólicas...)
- Presentar otras condiciones comórbidas asociadas a la EP que, en opinión del clínico, puedan haber interferido de manera significativa en los resultados de la exploración (e.g. alteraciones motoras, ansiedad severa, depresión, somnolencia...)

Guías específicas para el diagnóstico de DCL-EP, niveles I y II

A. Nivel I (exploración abreviada)

- Detectar alteración en una escala global de habilidades cognitivas validada para el uso en la EP
- Detectar alteración cognitiva en al menos dos test cuando es utilizada una batería neuropsicológica limitada.

B. NiveI II (exploración exhaustiva)

- Realizar una exploración neuropsicológica que incluya al menos dos test neuropsicológicos que evalúen cinco dominios cognitivos (i.e., atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, lenguaje, memoria y capacidades visoespaciales).
- Presentar alteración cognitiva en al menos dos test neuropsicológicos.

  La alteración cognitiva en los test neuropsicológicos puede ser demostrada por:
  - Presentar un rendimiento inferior entre 1 y 2 desviaciones por debajo de la normalidad
  - Presentar un declive demostrado respecto una exploración anterior
  - Presentar un declive significativo respecto a su nivel premórbido

Clasificación de DCL-EP por subtipos (opcional, requiere evaluación nivel II)

- DCL-EP de único dominio— se objetivan anormalidades en dos test dentro de un mismo dominio cognitivo (especificar dominio). Otros dominios preservados
- DCL-EP de múltiple dominio—se objetiva alteración en al menos un test en dos o más dominios cognitivos (especificar el dominio)

Bibliografía

1. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol. 2005 Jun;12 Suppl 1:1-27.

2. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: The non-motor issues. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17:717–723.

3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Apr;79(4):368-76.

4. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. Eur J Neurol. 2009 Dec;16(12):1278-84.

5. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, et al.; ICICLE-PD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. Neurology. 2014 Jan 28;82(4):308-16.

6. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. Arch Neurol. 2002 Nov;59(11):1724-8. Review.

7. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, Hurtig H, Milber J, Weintraub D, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. Mov Disord. 2010 Jul 15;25(9):1170-6.

8. Reginold W, Duff-Canning S, Meaney C, Armstrong MJ, Fox S, Rothberg B, et al. Impact of mild cognitive impairment on health-related quality of life in Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2013;36(1-2):67-75.

9. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012 Dec;25(4):208-14.

10. 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 Mar 25;70(13):1017-22.

11. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. J Am Geriatr Soc. 2000 Aug;48(8):938-42.

12. McKeith I. Dementia in Parkinson's disease: common and treatable. Lancet Neurol. 2004 Aug;3(8):456.

13. 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 Mar;60(3):387-92.

14. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.

15. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 Sep 15;22(12):1689-707.

16. 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. Mov Disord. 2007 Dec;22(16):2314-24.

17. Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, et al. Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. Mov Disord. 2012 Feb;27(2):248-53.

18. Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, Serrano-Dueñas M, Carod Artal FJ, Rojo Abuin JM, et al. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Sep;17(8):621-4.

19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:142–149.

20. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. Brain Pathol. 2010 May;20(3):633-9.

21. 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 Apr 30;23(6):837-44.

22. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Sep;82(9):1033-7.

23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999 Mar;56(3):303-8. Erratum in: Arch Neurol 1999 Jun;56(6):760.

24. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. Arch Neurol. 2009 Dec;66(12):1447-55.

25. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011 Aug 15;26(10):1814-24.

26. 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. Mov Disord. 2012 Mar;27(3):349-56.

27. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):629-36.

28. Prats A, Guerra H, Crespo MC, Del Hoyo L, Nieto I, Bayés A. Controversial mild cognitive impairment criteria in Parkinson's disease. 2011 Mov Disord. 26 (Suppl 2), S159.

29. Liepelt-Scarfone I, Graeber S, Feseker A, Baysal G, Godau J, Gaenslen A, et al. Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011;2011:540843.

30. Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Dec;28(14):1972-9.

31. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2010 Dec;9(12):1200-13.

32. Schretlen DJ, Testa SM, Winicki JM, Pearlson GD, Gordon B. Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. J Int Neuropsychol Soc. 2008 May;14(3):436-45.

33. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 May;28(5):626-33.

34. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain. 2007 Jul;130(Pt 7):1787-98.

35. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain.2009 Nov;132(Pt 11):2958-69.

36. Cholerton BA, Zabetian CP, Wan JY, Montine TJ, Quinn JF, Mata IF, et al. Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 May;29(6):756-64.