

# Disturbi psicopatologici nella malattia di Parkinson

## *Psychopathological disorders in Parkinson's disease*

M. Poletti\*, U. Bonuccelli\*\*

\* UOC Neurologia, Ospedale Versilia, USL 12 Toscana; \*\* Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

### Summary

#### **Aim**

*Parkinson's disease (PD) is actually considered a neuropsychiatric disorder, characterized by cognitive deficits, affective and behavioural disturbances. These factors contribute to determine the quality of life of PD patients. This review aims to present and discuss recent findings about neuropsychiatric disorders and behavioral disturbances in patients with PD.*

#### **Methods**

*Analysis of the evidence from literature databases (PubMed, PsycInfo) regarding neuropsychiatric disorders and behavioral disturbances of patients with Parkinson's disease, retrieval of appropriate papers and summary and analysis of their findings.*

#### **Results**

*PD patients are affected by several neuropsychiatric disturbances, like mood disorders, apathy, alexithymia, anxiety disorders, and psychosis. An increasingly diagnosed entity is that of Impulse Control Disorders, probably related to dopaminergic treatment, that increases impulsiveness in these patients (Table I).*

#### **Conclusions**

*Neuropsychiatric features of PD patients suggest the usefulness of neuropsychiatric assessment in this clinical population.*

#### **Keywords**

*Parkinson's disease • Affective disorders • Impulsiveness • Impulse Control Disorders • Dopaminergic therapy*

### Riassunto

#### **Obiettivo**

Il morbo di Parkinson (PD) è di fatto considerato un disturbo neuropsichiatrico, caratterizzato da deficit cognitivi e da disturbi affettivi e comportamentali. Questi fattori contribuiscono a determinare la qualità della vita dei pazienti con PD. Questa rassegna ha lo scopo di presentare e discutere reperti recenti sui disturbi neuropsichiatrici e comportamentali in pazienti con PD.

#### **Metodi**

Analisi dell'evidenza della letteratura nei database PubMed e PsycInfo riguardante i disturbi neuropsichiatrici e comportamentali dei pazienti con PD, inclusione degli articoli appropriati e riassunto ed analisi dei loro reperti.

#### **Risultati**

I pazienti con PD sono affetti da vari disturbi neuropsichiatrici, come i disturbi dell'umore, l'apatia, l'alessitimia, i disturbi d'ansia e la psicosi. Un'entità diagnostica diagnosticata in modo crescente è quella dei disturbi del controllo degli impulsi, che è probabilmente collegato al trattamento dopaminergico, il quale aumenta l'impulsività in questi pazienti (Tab. I).

#### **Conclusioni**

Le caratteristiche neuropsichiatriche dei pazienti con PD suggeriscono l'utilità della valutazione neuropsichiatrica in questa popolazione clinica.

#### **Parole chiave**

Morbo di Parkinson • Disturbi affettivi • Impulsività • Disturbi del controllo degli impulsi • Terapia dopaminergica

### Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) viene oggi inquadrata come disturbo neuropsichiatrico, in cui numerose modificazioni cognitive, affettive e comportamentali si associano ai caratteristici sintomi motori di rigidità, bradicinesia, e tremore a riposo, influenzando la qualità di vita del paziente stesso e dei suoi familiari. La prevalenza dei disturbi psichiatrici nei pazienti con MP varia dal 12 al 90%: questa elevata comorbilità riflette probabilmente le modificazio-

ni che si verificano nel complesso circuito funzionale che comprende gangli della base, talamo, strutture limbiche e corteccia prefrontale. Disturbi quali depressione, apatia e ansia sono considerati facenti parte della MP; altri sintomi quali allucinazioni, deliri e disturbi del controllo degli impulsi sono probabilmente causati dall'interazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti e la terapia con farmaci dopaminergici. In questo breve articolo di aggiornamento vengono passate in rassegna le evidenze

#### **Corrispondenza**

Ubaldo Bonuccelli, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa, Pisa, Italia • Tel. 0584 6059539 • Fax 0584 6059539 • E-mail: u.bonuccelli@med.unipi.it

empiriche più recenti sui disturbi neuropsichiatrici più frequentemente diagnosticati nei pazienti con MP. Gli studi esaminati sono stati individuati attraverso una ricerca nelle banche dati Medline e PsychInfo, con la parola chiave malattia di Parkinson associata alle parole chiave depressione, umore, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, apatia, alessitimia, allucinazioni, delirio, disturbo del controllo degli impulsi, gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, condotta nel luglio 2010.

### Disturbi depressivi

Un calo del tono dell'umore è un problema comune nei pazienti con MP, può precedere l'esordio della malattia e costituire un fattore di rischio<sup>12</sup>. Recenti studi riportano una prevalenza stimata di un disturbo depressivo che varia dall'11 al 44%, in base alla presenza di sintomi di depressione minore o maggiore e dalle scale di valutazione utilizzate<sup>3-6</sup>. Una prevalenza del 52% di disturbi dell'umore (17% depressione maggiore, 22% depressione minore, 13% distimia) viene riportata in una recente revisione sistematica<sup>7</sup>. Occorre sottolineare però che se con l'utilizzo di scale neuropsichiatriche quali la *Beck Depression Inventory* (BDI) si individuano elevate percentuali di pazienti con MP che riportano punteggi clinicamente significativi, l'adozione di criteri diagnostici più rigidi quali quelli del DSM-IV-TR<sup>8</sup> individua una percentuale minore di pazienti con un disturbo depressivo maggiore o con un disturbo depressivo minore: per esempio un recente studio riporta che in 105 pazienti con MP, la somministrazione della scala BDI individua ben 40 pazienti con punteggi elevati (> 13) ed indicativi di possibile depressione, ma solo il 7,9% di questi 40 pazienti era compatibile con una diagnosi di disturbo depressivo maggiore secondo il DSM-IV-TR<sup>9</sup>.

Le manifestazioni comportamentali della depressione nella MP includono ritardo psicomotorio, disturbi di memoria, pessimismo, irrazionalità e ideazione suicidaria senza reali comportamenti suicidari<sup>10</sup>. I sintomi depressivi nella MP sono differenti da quelli tipici della depressione primaria: i pazienti con MP esperiscono, infatti, meno sensi di colpa e di auto rimprovero e più irritabilità, tristezza e preoccupazione riguardo al proprio stato di salute<sup>11</sup>. Le fluttuazioni del tono dell'umore possono accompagnarsi alle fluttuazioni motorie di tipo "on-off", connesse alla durata dell'effetto della terapia dopaminergica, con un calo dell'umore durante lo stato di "off" e un miglioramento durante gli stati di "on"<sup>12</sup>. Con il progredire della malattia, infatti, molti pazienti presentano il fenomeno di *wearing-off*, cioè di riduzione dell'efficacia terapeutica di ogni singola dose; ciò comporta pertanto la comparsa dei suddetti fenomeni di fluttuazione tra una fase *on*, in cui il paziente sperimenta una situazione di benessere, con autonomia completa o sufficiente, e una

fase *off*, in cui non c'è più risposta al farmaco e ricompaiono i sintomi della malattia.

Recenti studi indicano che il fenomeno della depressione nella MP non sia una reazione reattiva alla condizione di malattia, ma abbia una significativa base biologica risultante dal danno a livello della trasmissione serotoninergica, noradrenergica e dopaminergica<sup>13-17</sup>. Infatti, nei pazienti con MP il grado di depressione è correlato con la gravità della disfunzione esecutiva, presa come indice del livello di deterioramento funzionale dei circuiti frontostriatali<sup>18</sup> e con il livello di uptake di <sup>18F</sup>Dopa a livello striatale<sup>19</sup>. Solo sporadici sono gli episodi attacchi maniacali riportati nei pazienti con MP, generalmente effetti collaterali della terapia con dopaminoagonisti o con dosi elevate di levodopa<sup>20</sup>.

### Apatia

L'apatia, cioè una perdita di interesse e motivazione all'azione, è presente in circa un terzo dei pazienti con MP ed è indipendente dalla presenza di disturbi dell'umore<sup>5,21</sup>. Un recente studio<sup>22</sup> condotto su 80 pazienti con MP non dementi, riporta che il 23% dei pazienti manifesta apatia e depressione in comorbilità, mentre un 28% dei pazienti manifesta apatia ma non presenta depressione. La base neurale di sintomi negativi quali l'apatia e l'anedonia, nella MP, è ancora controversa: secondo alcuni autori questi potrebbero essere dovuti alla riduzione della stimolazione dopaminergica alla corteccia orbitofrontale<sup>23</sup>, un'area coinvolta nella valutazione delle ricompense e del valore di un determinato stimolo per il soggetto<sup>24</sup>, riduzione che si verifica soprattutto in fasi moderate/avanzate di malattia<sup>25</sup>; altri ricercatori sostengono che l'apatia sia più da collegare alla disfunzione del circuito frontostriatale dorsolaterale<sup>26</sup>. Nei pazienti con MP il grado di apatia è comunque più correlato alla gravità del disturbo esecutivo che alla severità dei sintomi motori<sup>21,27</sup>, tanto da essere un predittore dello sviluppo di demenza: pazienti con apatia sono soggetti ad un più alto tasso di conversione in demenza rispetto ai pazienti che non presentano apatia<sup>28</sup>.

### Alessitimia

Il costrutto dell'alessitimia descrive una difficoltà del soggetto nell'identificare, descrivere e comunicare le emozioni, e nel distinguere tra vissuti emotivi ed attivazione fisiologica delle emozioni<sup>29</sup>. L'analisi di questo costrutto nei pazienti con MP è di particolare interesse per due motivi: 1) nella popolazione generale l'alessitimia è correlata alla presenza di disturbi dell'umore<sup>30</sup>, frequenti nella MP; 2) i pazienti con MP presentano difficoltà di elaborazione delle informazioni di natura emotiva, quali le espressioni facciali<sup>31</sup> e la prosodia del discorso<sup>32</sup>, che si riflettono in una minore reattività emozionale di fronte a stimoli emotivi<sup>33</sup>. Il costrutto dell'alessitimia potrebbe quindi rivelarsi come un indice clinico in grado di rilevare le difficoltà

di gestione delle informazioni di natura emozionale nei pazienti con MP. In un campione di 58 pazienti con MP non dementi, la presenza di alessitimia, valutata con la *Toronto Alexithymia Scale*<sup>34</sup> (TAS-20) è stata riscontrata nel 21% dei pazienti<sup>35</sup>; anche in questa popolazione clinica l'alessitimia si correla alla gravità del disturbo depressivo, essendo maggiore nei pazienti con depressione maggiore rispetto ai pazienti con depressione minore e ai pazienti non depressi. L'identificazione dei correlati neurocologici dell'alessitimia è ancora ad uno stadio preliminare anche nella popolazione generale<sup>36</sup>, pertanto la correlazione tra alessitimia e caratteristiche cliniche (motorie e cognitive) dei pazienti con MP<sup>37</sup> potrebbe fornire preziosi indicazioni in tale direzione.

### Disturbi ansiosi

I disturbi d'ansia sono comuni nei pazienti con MP, spesso associati ai disturbi depressivi, e possono costituire un fattore di rischio preclinico<sup>1 2 38-40</sup>. L'ansia può presentarsi come attacchi di panico, fobie, disturbo d'ansia generalizzata e sintomi somatici: così come per i disturbi depressivi, anche i disturbi ansiosi possono essere associati alle fluttuazioni di tipo "on-off", connesse alla durata dell'effetto della terapia dopaminergica, con una particolare accentuazione della sintomatologia durante le fasi di "off"<sup>41</sup>.

Un recente studio ha riportato una prevalenza del 43% di disturbi ansiosi (disturbo di panico 9%; agorafobia 2%; fobia sociale 7,9%; fobia specifica 17%; disturbo d'ansia generalizzato 4%) in un campione di 127 pazienti con MP<sup>40</sup>: occorre sottolineare che di questi pazienti la maggior parte presentava sintomi ansiosi non sufficienti per una diagnosi di disturbo d'ansia specifico secondo il DSM-IV-TR (32% del campione totale).

In questa popolazione clinica non è infrequente, inoltre, la comparsa di sintomi ossessivo-compulsivi. Uno studio epidemiologico non ha evidenziato una maggior frequenza di questa sintomatologia rispetto alla popolazione di controllo<sup>42</sup>, in quanto i sintomi ossessivo-compulsivi sembrerebbero manifestarsi con maggior frequenza solo in alcuni sottogruppi di pazienti con MP, cioè pazienti in fase avanzata di malattia<sup>43</sup>, e soprattutto pazienti con esordio clinico motorio nell'emilato di sinistra<sup>44 45</sup>: questo fenomeno potrebbe suggerire che la manifestazione di sintomi ossessivo-compulsivi sia correlata alla disfunzione dei circuiti frontostriatali, soprattutto nell'emisfero destro, in linea con quanto riscontrato nei pazienti affetti dal disturbo ossessivo-compulsivo<sup>46 47</sup>.

### Psicosi

I principali sintomi psicotici riportati in circa il 30% nei pazienti con MP includono allucinazioni e deliri<sup>48</sup>. Le allucinazioni sono prevalentemente visive e generalmente

compaiono nella seconda metà del decorso della malattia. Prevalgono le allucinazioni di insetti o piccoli animali. Altre volte sono fugaci visioni di persone, adulti o bambini, immagini colorate o meno, statiche e silenziose; sono rare, invece, le allucinazioni complesse o strutturate. Anche fenomeni dispercettivi minori, quali la percezione della presenza di qualcuno (allucinazione di presenza) o del movimento di qualcosa (allucinazione di passaggio) sono spesso presenti<sup>49</sup>. I deliri sono riportati con meno frequenza e possono essere di tipo paranoide<sup>50</sup> o di gelosia<sup>51</sup>. I deliri di misidentificazione quali la sindrome di Capgras sono molto rari nei pazienti con MP<sup>52</sup>, mentre sono più frequenti quando insorge una demenza conclamata<sup>53</sup>. Se per lungo tempo si è ritenuto che i fenomeni psicotici nella MP fossero effetti di una prolungata e elevata stimolazione dopaminergica, oggi si ritiene che l'insorgenza di tali fenomeni sia l'effetto di un'interazione tra alcune caratteristiche cliniche e la terapia<sup>54</sup>: per esempio i pazienti con MP con allucinazioni visive hanno maggiori difficoltà cognitive, in particolare a livello visuospatiale, rispetto ai pazienti senza allucinazioni<sup>55-57</sup>.

### Disturbi del controllo degli impulsi

Il fenomeno dei disturbi del controllo degli impulsi (DCI) è riportato con una frequenza crescente nei pazienti con MP<sup>58 59</sup>. Un recente studio multicentrico<sup>60</sup> su ben 3090 pazienti riporta una prevalenza di DCI nei pazienti con MP in trattamento dopaminergico del 13,6%. I DCI sono disordini del comportamento caratterizzati dall'impossibilità da parte del paziente di resistere a stimoli compulsivi, con conseguente compromissione del benessere individuale e sociale. Alcuni quadri clinici che rientrano in questo gruppo, sono stati recentemente riportati nei pazienti con MP: gioco d'azzardo patologico<sup>60-62</sup>, ipersessualità<sup>63</sup>, binge-eating<sup>64</sup>, disturbo esplosivo intermittente<sup>65</sup> e fumo compulsivo<sup>66</sup>. Oltre a questi disturbi, altri comportamenti che non rientrano propriamente nella categoria dei DCI, sono riportati e associati al fenomeno DCI dei pazienti con MP: punding<sup>67</sup>, hoarding<sup>68</sup>, sindrome da disregolazione dopaminergica<sup>69 70</sup>. Questi disturbi, condividono con i DCI alcuni aspetti (ad es. la compulsione, il dispendio di tempo ed energie), ma non altri (come il senso di colpa e la sensazione di perdere il controllo)<sup>71</sup>. La prevalenza e la descrizione comportamentale di questi disturbi sono riportati in Tabella I.

La maggior parte dei ricercatori concorda nell'attribuire alla terapia con dopaminoagonisti il fenomeno dei DCI: in uno studio di follow-up di una coorte di pazienti con MP e DCI la riduzione della dose di dopamino-agonista, con un concomitante aumento della dose di levodopa, per garantire il medesimo beneficio a livello motorio, portava generalmente ad una scomparsa del DCI<sup>72</sup>; inoltre una revisione dei casi di DCI pubblicati riporta che

**TABELLA I.**Disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con Malattia di Parkinson. *Impulse Control Disorders in patients with Parkinson's disease.*

DCI	Descrizione comportamentale	Prevalenza	Studi
Gioco d'azzardo patologico	Impossibilità da parte del paziente di resistere all'impulso del gioco nonostante importanti conseguenze personali, familiari o occupazionali	3,4-6,6%	Avanzi et al., 2006; Grosset et al., 2006; Voon et al., 2006 Weintraub et al., 2010
Ipersessualità	Necessità di avere comportamenti sessuali abnormi impegnando così tanto denaro, tempo, concentrazione ed energia che il paziente descrive se stesso come fuori controllo	3,5-7,2%	Cannas et al., 2007 Weintraub et al., 2010
<i>Binge-eating</i>	Disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da abbuffate di cibo	4,3%	Weintraub et al., 2010
<i>Compulsive-shopping</i>	Desiderio compulsivo di fare acquisti	5,7%	Weintraub et al., 2010
Disturbo esplosivo intermittente	Disturbo caratterizzato da saltuari episodi in cui il soggetto è incapace di resistere ai propri impulsi aggressivi, verso cose o verso altre persone	/	Isaias et al., 2008
<i>Compulsive smoking</i>	Compulsioni per il fumo da sigaretta	/	Bienfait et al., 2010
<i>Punding</i>	Presenza di stereotipie motorie, comportamenti aberranti senza scopo o collezionismo. Spesso le attività motorie sono legate al precedente lavoro o hobby del paziente; la sua interruzione forzata determina marcata irritabilità. Il paziente non ha insight per il disturbo	1,4%	Miyasaki et al., 2007
Hoarding	Accumulo senza freni di una grande quantità di oggetti, anche quando la loro conservazione impedisce o riduce sensibilmente la possibilità fisica di girare per casa	3,5%	O'Sullivan et al., 2010
Sindrome da disregolazione dopaminergica	Incremento autonomo della posologia e del numero di somministrazioni della terapia dopaminergica, rapidamente ed in modo non proporzionale a quanto richiesto per il controllo dei sintomi motori	4%	Giovannoni et al., 2000 Pezzella et al., 2005

174 su 177 pazienti con MP e DCI erano in terapia con un dopamino-agonista <sup>73</sup>.

## Discussione

Nei precedenti paragrafi si sono passate in rassegna recenti evidenze sull'epidemiologia e sulle caratteristiche cliniche dei principali disturbi psicopatologici riportati nei pazienti con MP. La valutazione neuropsichiatrica di questi disturbi con questionari e scale appropriate è pertanto fondamentale nel percorso di assistenza e cura al paziente con MP, in quanto questi aspetti possono essere sottovalutati e meno considerati rispetto ai sintomi motori, ma contribuiscono in modo significativo nel determinare la qualità di vita in questa popolazione clinica <sup>74</sup>. Vengono di seguito discussi alcuni punti ancora aperti a proposito della natura e dell'eziopatogenesi di alcuni di questi disturbi psicopatologici nei pazienti con MP. Una delle principali questioni aperte riguarda l'integrazione di alcuni di questi disturbi psicopatologici, in par-

ticolare i disturbi depressivi e i DCI all'interno del profilo di personalità solitamente associato alla MP. Già nei primi anni del 20° secolo veniva, infatti, descritta una particolare personalità nei pazienti affetti da MP, caratterizzata da rigidità, inflessibilità emozionale, tendenza alla depressione, introversione e cautela <sup>75</sup>. Se fino alla metà del secolo scorso questo fenomeno veniva interpretato in chiave psicodinamica <sup>76</sup>, dalla scoperta che la neuropatologia connessa alla MP inizia molti anni prima dell'esordio sintomatologico motorio, si ritiene che la maggiore frequenza di determinati tratti di personalità nei pazienti con MP rispetto alla popolazione generale sia da imputare al deficit dopaminergico ed alla rottura dell'equilibrio con altri neurotrasmettitori <sup>15 16 77</sup>. La maggior parte degli studi che hanno indagato i tratti di personalità nei pazienti con MP hanno utilizzato questionari (il *Tridimensional Personality Questionnaire* e il *Temperament and Character Inventory*) che si rifanno al modello psicobiologico di Cloninger <sup>78 79</sup>. Questi studi <sup>80-86</sup> riportano risultati simili, cioè una bassa *Novelty Seeking* (NS)



ed un'elevata *Harm Avoidance* (NA). La *Novelty Seeking* (Ricerca di Novità) supposta essere connessa al sistema di attivazione comportamentale dopaminergico, implica la necessità di elevati livelli di stimolazione e si avvicina pertanto all'estroversione; indica tendenza all'esplorazione e all'entusiasmo, facilità ad annoiarsi, inclinazione all'impulsività, all'instabilità relazionale e alla volubilità decisionale. L'*Harm Avoidance* (evitamento del danno), supposto essere connesso al sistema di inibizione comportamentale serotoninergico, implica preoccupazione per le possibili conseguenze delle proprie azioni e rappresenta la polarità opposta all'impulsività. È indice di cautela ed apprensività con insolita sensibilità alle critiche ed alle punizioni. Si associa a bassi livelli di energia e alla tendenza ad essere cronicamente stanchi o affaticati. Una bassa NS indica soggetti generalmente riservati, parsimoniosi, stoici e riflessivi, mentre un'elevata HA descrive soggetti generalmente pessimisti, timorosi, apprensivi, timidi ed affaticabili.

Un primo punto aperto di discussione riguarda la relazione tra l'elevata HA e i disturbi depressivi nei pazienti con MP. Quasi la metà dei pazienti con MP presenta sintomi depressivi nel corso della malattia<sup>7</sup>; inoltre nella popolazione generale adulta<sup>87-92</sup> e nella popolazione anziana<sup>93-94</sup> si osserva che soggetti con un disturbo depressivo riportano generalmente un'elevata HA, nei questionari di Cloninger, rispetto a soggetti di controllo. Quale relazione caratterizza l'associazione tra un'elevata HA e i sintomi depressivi nei pazienti con MP? Sono in un rapporto causale, di cui resta da stabilire la direzione, o sono fenomeni con una causa comune, cioè correlati ma indipendenti tra loro? Cioè la personalità associata alla MP (bassa NS, alta HA) predispone alla depressione o è l'alta frequenza di sintomi depressivi a causare alti punteggi alla scala HA nei pazienti con MP? La natura della relazione tra HA e depressione è ancora oggetto di dibattito anche per quanto riguarda la popolazione generale<sup>95-96</sup>: in merito a tale fenomeno nei pazienti con MP occorre quindi indagare se differenti livelli di depressione si associano a diversi livelli di HA.

Un secondo punto aperto di discussione riguarda la presenza di disturbi dovuti ad uno scarso controllo dell'impulsività in una popolazione clinica caratterizzata da una bassa NS ed un'alta HA, profilo di personalità che descrive individui con una bassa impulsività. Questo fenomeno è probabilmente da imputare alla terapia con dopaminoagonisti<sup>71</sup>; oltre alla riduzione/scomparsa dei DCI in seguito alla diminuzione della terapia con dopamina-agonisti<sup>72-73</sup>, numerose altre evidenze empiriche sostengono questa ipotesi.

1) Nei pazienti de novo, cioè con diagnosi di MP e non ancora in trattamento dopaminergico, un'intervista semi-strutturata come la MIDI (*Minnesota Impulsive Disorder Interview*) individua soggetti con comportamenti impulsivi nella vita quotidiana<sup>97</sup>.

2) L'approccio psicométrico dimostra che la terapia dopaminergica provoca un innalzamento del livello di NS nei pazienti con MP<sup>86</sup>.

3) L'approccio neuropsicologico dimostra come nei pazienti con MP la terapia dopaminergica aumenti l'impulsività e l'avversione per l'attesa durante compiti di scelta<sup>98</sup>. L'aumento dell'impulsività, come capacità di integrazione delle contingenze di rinforzo e punizione nelle proprie scelte<sup>99</sup>, deriva probabilmente dagli effetti della terapia dopaminergica sui circuiti orbitofrontali-striatali, che sono ritenuti alla base del processo di valutazione delle ricompense<sup>100</sup>. La terapia dopaminergica, favorendo la presenza di un continuo livello di stimolazione dopaminergica favorisce i picchi dopaminergici connessi ai premi per le proprie azioni o scelte ma inibisce i cali dopaminergici connessi alle punizioni: ciò causerebbe una particolare sensibilità ai premi ed un'inefficacia delle punizioni nel modulare il comportamento dei pazienti con MP, che sarebbero così spinti ad agire impulsivamente. Gli effetti negativi della terapia dopaminergica sulla capacità di integrazione delle contingenze di rinforzo e punizione delle proprie scelte passate nel determinare le proprie scelte future è anche dimostrata da compiti decisionali quali l'*Iowa Gambling Task*<sup>101</sup>, in cui i pazienti con MP de novo hanno prestazioni simili ai controlli<sup>102</sup>, mentre i pazienti in trattamento dopaminergico hanno solitamente prestazioni inferiori ai controlli<sup>103-108</sup>.

In sintesi, già prima dell'inizio della terapia dopaminergica un sottogruppo di pazienti con MP presenta elevati livelli di impulsività e comportamenti impulsivi nella vita quotidiana. Ciò suggerisce che il livello di impulsività premorboso moderi l'effetto del deficit dopaminergico sulla personalità e sul livello comportamentale dei pazienti con MP. Recenti studi con differenti tecniche di neuroimmagine mostrano come questa vulnerabilità verso l'impulsività e lo sviluppo di DCI abbia una base neurobiologica dovuta ad alterazioni del sistema dopaminergico<sup>109-111</sup>. Una volta intrapresa la terapia dopaminergica, che innalza l'impulsività comportamentale e la NS dei pazienti con MP, il sottogruppo con un'elevata impulsività di base è probabilmente più a rischio di sviluppare un DCI. In futuro, la convergenza di studi neuropsicologici e studi psicométrici sulle caratteristiche cognitive, affettive e di personalità dei pazienti con MP con la rilevazione longitudinale dell'insorgenza di DCI permetterà una migliore comprensione dei fattori di rischio che portano solo alcuni pazienti a sviluppare uno o più DCI. Un punto da chiarire è il diverso effetto della levodopa, ad azione fasica, e dei dopamina-agonisti, ad azione tonica, sull'impulsività dei pazienti con MP. L'esperienza clinica suggerisce che i dopamina-agonisti siano associati ad una maggior rischio di DCI: il diverso effetto di queste terapie dopaminergiche è stato preliminarmente dimostrato da recenti studi di risonanza magnetica funzionale<sup>112-113</sup>.

Un ultimo punto aperto di discussione sui disturbi psicopatologici nella MP riguarda la loro possibile diversa frequenza in sottogruppi di pazienti con differenti manifestazioni cliniche motorie della MP (esordio motorio nell'emilato di destra o di sinistra; esordio motorio tremorigeno o acinetico-rigido). I dati in letteratura sono scarsi e discordanti: uno studio riporta che i pazienti con esordio acinetico-rigido sono più frequentemente soggetti a disturbi psicopatologici <sup>114</sup>, mentre uno studio riporta che i pazienti con esordio motorio a destra sono più frequentemente soggetti a sintomi psicotici <sup>115</sup>.

## Conclusioni

I pazienti con MP sono caratterizzati con più frequenza che nella popolazione generale da disturbi della sfera affettiva e comportamentale. Numerose questioni rimangono però aperte: studi futuri, combinando approcci psicometrici e neuropsicologici per l'indagine delle caratteristiche affettive, di personalità e cognitive dei pazienti di questa popolazione clinica, con l'indagine delle caratteristiche cliniche, per esempio attraverso le neuroimmagini funzionali, potranno fare maggiore luce sulle molteplici relazioni tra questi aspetti.

## Bibliografia

- 1 Ishihara L, Brayne C. *A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand 2006;113:211-20.
- 2 Ishihara-Paul L, Wainwright NW, Khaw KT, et al. *Prospective association between emotional health and clinical evidence of Parkinson's disease*. Eur J Neurol 2008;15:1148-54.
- 3 Allain H, Schuck S, Mauduit N. *Depression in Parkinson's disease*. Br Med J 2002;320:1287-8.
- 4 Burn DJ. *Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease*. Mov Disord 2002;17:445-54.
- 5 Oguru M, Tachibana H, Toda K, et al. *Apathy and depression in Parkinson's disease*. J Geriatr Psychiatry Neurol 2010;23:35-41.
- 6 Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, et al. *Pattern of depressive symptoms in Parkinson's disease*. Psychosomatics 2009;50:448-54.
- 7 R8eijnders J, Ehrt U, Weber WE, et al. *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease*. Mov Disord 2007;23:183-9.
- 8 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision – 2000*.
- 9 Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, et al. *Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord 2010;25:44-9.
- 10 Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. *Suicidal ideation in Parkinson's disease*. CNS Spectr 2009;14:431-6.
- 11 Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. *Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:381-9.
- 12 Menza M, Sage I, Marshall E, et al. *Mood changes and "on off" phenomena in Parkinson's disease*. Mov Disord 1990;5:148-51.
- 13 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;128:1314-22.
- 14 Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. *Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementias*. J Neurology 2006;253:242-7.
- 15 Brooks DJ, Piccini P. *Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behaviour*. Biol Psychiatry 2006;59:908-18.
- 16 Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, et al. *A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance*. Lancet Neurol 2006;5:974-83.
- 17 Guttman M, Boileau I, Warsh J, et al. *Brain serotonin transporter binding in non depressed patients with Parkinson's disease*. Eur J Neurology 2007;14:523-8.
- 18 Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, et al. *Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation*. Eur J Neurology 2006;13:972-80.
- 19 Koerts J, Leenders KL, Koning M, et al. *Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of depression scale (MADRS) in Parkinson's disease*. Eur J Neurosci 2007;10:3132-6.
- 20 Singh A, Althoff R, Martineau J, et al. *Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease*. Am J Psychiatry 2005;162:814-5.
- 21 Dujardin K, Sockeel P, Davos D, et al. *Characteristics of apathy in Parkinson's disease*. Mov Disord 2007;22:778-84.
- 22 Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, et al. *Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease*. Neurology 2006;67:33-8.
- 23 Kunig G, Leenders KL, Martin-Solch C, et al. *Reduced reward processing in the brain of parkinsonian patients*. Neuroreport 2000;11:3681-7.
- 24 Kringelbach ML. *The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience*. Nat Rev Neurosci 2005;6:691-702.
- 25 Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, et al. *Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands*. Cereb Cortex 2001;11:1136-43.
- 26 Levy R, Dubois B. *Apathy and the functional anatomy of the prefrontal-cortex-basal ganglia circuits*. Cereb Cortex 2006;16:916-28.
- 27 Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al. *Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in*

- nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurology* 2007;20:184-92.
- 28 Dujardin K, Sockeel P, Dellioux M, et al. *Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2009;24:2391-7.
- 29 Caretti V, La Barbera D. *Alessitimia. Valutazione e trattamento*. Roma: Astrolabio 2005.
- 30 Hendryx MS, Haviland MG, Shaw DG. *Dimensions of alexithymia and their relationship to anxiety and depression*. *J Personality Assessment* 1991;56:227-37.
- 31 Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, et al. *The recognition of facial emotional expression in Parkinson's disease*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:835-48.
- 32 Dara C, Monetta L, Pell MD. *Vocal emotional processing in Parkinson's disease: reduced sensitivity to negative emotions*. *Brain Res* 2008;1188:100-11.
- 33 Bowers D, Miller K, Mikos A, et al. *Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli*. *Brain* 2006;129:3356-65.
- 34 Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. *The Twenty-Item Toronto Alexithymia Scale I: item selection and cross-validation of the factor structure*. *J Psychosomatic Res* 1994;38:23-32.
- 35 Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, et al. *Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms*. *Eur J Neurol* 2006;13:836-41.
- 36 Bermond B, Horst HCM, Moormann PP. *Cognitive neuropsychology of alexithymia: implications for personality typology*. *Cogn Neuropsychiatry* 2006;11:332-60.
- 37 Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, et al. *Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease*. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:980-92.
- 38 Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. *Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2009;24:1333-8.
- 39 Shiba M, Bower JH, Maraganore DM. *Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study*. *Mov Disord* 2000;15:669-77.
- 40 Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, et al. *Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2003;18:646-51.
- 41 Bayulkem K, Lopez G. *Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification*. *J Neurol Sci* 2010;289:89-92.
- 42 Harbishettar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, et al. *Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder?* *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:85-8.
- 43 Alegret M, Junqué C, Vallderiola F, et al. *Obsessive compulsive symptoms in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:394-6.
- 44 Tomer R, Levin BE, Weiner WJ. *Obsessive compulsive symptoms and motor asymmetries in Parkinson's disease*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993;6:26-30.
- 45 Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, et al. *Obsessive compulsive symptoms, obsessive compulsive disorder and related disorders in Parkinson's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:371-4.
- 46 Lacerda AL, Dalgarrondo P, Caetano D, et al. *Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive compulsive disorder*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:657-65.
- 47 Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. *The neural bases of obsessive compulsive disorder in children and adults*. *Dev Psychopathol* 2008;20:1251-83.
- 48 Rabey JM. *Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:S105-10.
- 49 Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. *Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group*. *Mov Disord* 2007;22:1061-8.
- 50 Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, et al. *Psychotic and compulsive symptoms in Parkinson's dementia*. *Mov Disord* 2009;24:738-44.
- 51 Cannas A, Solla P, Floris G, et al. *Othello syndrome in Parkinson's disease without dementia*. *Neurologist* 2009;15:34-6.
- 52 Harciarek M, Kertesz A. *The prevalence of misidentification syndromes in neurodegenerative disease*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:163-9.
- 53 Pagonabarraga J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, et al. *A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia*. *Mov Disord* 2008;23:443-8.
- 54 Fenelon G. *Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors and current understanding of pathophysiological mechanisms*. *CNS Spectr* 2008;13:S18-25.
- 55 Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT, et al. *Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:668-73.
- 56 Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí M, et al. *Cognitive changes in Parkinson's disease with visual hallucinations*. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2007;23:281-8.
- 57 Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí M, et al. *Neuropsychological deficits in Parkinson's Disease patients with visual hallucinations*. *Mov Disord* 2006;21:1483-7.
- 58 Potenza MN, Voon V, Weintraub D. *Drug insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease*. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:664-72.
- 59 Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. *Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviours in Parkinson's disease*. *Neurology* 2006;67:1254-7.
- 60 Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. *Arch Neurol* 2010;67:589-95.
- 61 Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, et al. *Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2006;21:2068-72.
- 62 Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al. *Problematic gambling on dopamine agonists: not such a rarity*. *Mov Disord* 2006;21:2206-8.
- 63 Cannas A, Solla P, Floris GL, et al. *Aberrant sexual behav-*



- iors in Parkinson's disease during dopaminergic treatment. *J Neurol* 2007;254:110-2.
- 64 Nirenberg MJ, Waters C. *Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use*. *Mov Disord* 2006;21:524-9.
- 65 Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, et al. *Punding prevalence in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2007;22:1179-81.
- 66 Isaias IU, Siri C, Cilia R, et al. *The relationship between impulsivity and impulse controls disorder in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2008;15:411-5.
- 67 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;17:539-40.
- 68 O'Sullivan SS, Djamshidian A, Evans AH, et al. *Excessive hoarding in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2010; Feb 3 Epub ahead of print.
- 69 Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K. *Hedonistic homeostatic Dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-8.
- 70 Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. *Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
- 71 Wolters Ech, van der Werf YD, van den Heuvel OA. *Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum*. *J Neurol* 2008;255:548-56.
- 72 Mamikonyan E, Siderowf AD, Dude JE, et al. *Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2008;23:75-80.
- 73 Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, et al. *Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and difference from dopamine dysregulation. An analysis of published case series*. *Mov Disord* 2007;22:1757-63.
- 74 Quelhas R, Costa M. *Anxiety, depression and quality of life in Parkinson's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:413-9.
- 75 Camp CD. *Paralysis agitans, multiple sclerosis and their treatment*. In: White WA, Jelliffe SE, editors. *Modern treatments of nervous and mental disease*. Philadelphia: Lea&Febiger 1913.
- 76 Menza MA. *The personality associated with Parkinson's disease*. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:421-6.
- 77 Menza MA, Golbe LI, Cody RA, et al. *Dopamine related personality traits in Parkinson's disease*. *Neurology* 1993;43:505-8.
- 78 Cloninger CR. *A systematic method for clinical descriptions and classification of personality variants. A proposal*. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
- 79 Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. *A psychobiological model of temperament and character*. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-90.
- 80 Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, et al. *Cross-cultural traits for personality traits of patients with Parkinson's disease in Japan*. *Am J Med Genet* 2000;96:1-3.
- 81 Kaasinen V, Nurmi E, Bergman J, et al. *Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13272-7.
- 82 Kaasinen V, Aalto S, Nagren K, et al. *Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2004;19:1348-51.
- 83 Tomer R, Aharon-Peretz J. *Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: effects of asymmetric dopamine deficiency*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:972-5.
- 84 McNamara P, Durso R, Harris E. *Alteration of the sense of the self and personality in Parkinson's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:79-84.
- 85 Jacobs H, Heberlein I, Vieregge A, et al. *Personality traits in young patients with Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand* 2001;103:82-7.
- 86 Bodi N, Keri S, Nagy H, et al. *Reward learning and the novelty-seeking personality: a between and within subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients*. *Brain* 2009;132:2385-95.
- 87 Farabaugh A, Ongur D, Fava M, et al. *Personality disorders and the tridimensional personality questionnaire factor in major depressive disorder*. *J Nerv Mental Dis* 2005;193:747-50.
- 88 Hirano S, Sato T, Narita T, et al. *Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution*. *J Affect Disord* 2002;69:31-8.
- 89 Marijnissen G, Tuinier S, Sijben AE, et al. *The temperament and character inventory in major depression*. *J Affect Disord* 2002;70:219-23.
- 90 Ongur D, Farabaugh A, Iosifescu DV, et al. *Tridimensional personality questionnaire factors in major depressive disorder: relationship to anxiety disorders comorbidity and age of onset*. *Psychoter Psychosom* 2005;74:173-8.
- 91 Ono Y, Ando J, Onoda N, et al. *Dimensions of temperament as vulnerability factors in depression*. *Mol Psychiatry* 2002;7:948-53.
- 92 Sato T, Narita T, Hirano S, et al. *Factor validity of the temperament and character inventory in patients with major depression*. *Compr Psychiatry* 2001;42:337-341.
- 93 Cheung G. *Stability of the harm avoidance personality trait in late-life depression*. *Int Psychogeriatr* 2007;19:778-80.
- 94 Cheung G, Todd-Oldhaver C. *Personality trait of harm avoidance in late-life depression*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:192-3.
- 95 Bagby RM, Quilty LC, Ryder AC. *Personality and depression*. *Can J Psychiatry* 2008;53:14-25.
- 96 Foster JA, MacQueen G. *Neurobiological factors linking personality traits and major depression*. *Can J Psychiatry* 2008;53:6-13.
- 97 Siri C, Santangelo G, Barone P, et al. *Frequency of Impulse Control Disorders in "de novo" patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2008;23:S282-3.
- 98 Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, et al. *L-Dopa medication*



- remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1431-41.
- <sup>99</sup> Franken IH, van Strien JW, Nijs I, et al. *Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits*. *Psychiatry Res* 2008;158:155-63.
- <sup>100</sup> Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, et al. *Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation and medication in parkinsonism*. *Science* 2007;318:1309-12.
- <sup>101</sup> Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. *Cognition* 1994;50:7-15.
- <sup>102</sup> Poletti M, Frosini D, Lucetti C, et al. *Decision making in de novo Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2010; 30:1432-36.
- <sup>103</sup> Mimura M, Oeda R, Kawamura M. *Impaired decision-making in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Rel Disord* 2006;12:169-75.
- <sup>104</sup> Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. *Effects of Parkinson Disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling*. *Cogn Behav Neurology* 2005;18:185-92.
- <sup>105</sup> Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, et al. *Controlled study of decision making and cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2007;22:1430-5.
- <sup>106</sup> Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, et al. *Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task*. *Mov Disord* 2008;23:547-52.
- <sup>107</sup> Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, et al. *Neuroanatomical correlates of impaired decision making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease*. *Eur J Neurosci* 2009;30:1162-70.
- <sup>108</sup> Delazer M, Sinz H, Zamarian L, et al. *Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease*. *Neuropsychologia* 2009;47:1901-8.
- <sup>109</sup> Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, et al. *Increase striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study*. *Brain* 2009;132:1376-85.
- <sup>110</sup> Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. *Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission*. *Ann Neurol* 2006;59:852-8.
- <sup>111</sup> Cilia R, Siri C, Marotta G, et al. *Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson's disease*. *Arch Neurol* 2008;65:1604-11.
- <sup>112</sup> van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, et al. *Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease?* *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2758-66.
- <sup>113</sup> Abler B, Hahlbrock R, Unrath A, et al. *At risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists*. *Brain* 2009;132:2396-402.
- <sup>114</sup> Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, et al. *The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:379-82.
- <sup>115</sup> Cubo E, Martin PM, Martin-Gonzalez JA, et al. *Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2010;25:70-5.