

パーキンソン病の認知機能障害

立花 久大

パーキンソン病では比較的病初期においても要素的認知機能障害が存在する。障害される主な認知機能は遂行機能 (プランニング, セットの変換・保持, 問題解決など), 作動記憶, 手続き記憶などの記憶機能, 視空間機能, 注意などである。このような要素的認知機能障害はあるが, 認知症とはいえない状態を軽度認知機能障害 (MCI) と呼ぶことが提唱されている。パーキンソン病では認知症も横断的研究で20~30%に認められる。その認知機能障害の特徴は認知症を伴わないパーキンソン病と同様であるが範囲が広汎で, 程度がより高度である。認知症の予知 (危険) 因子として高齢, 高齢発症, 運動症状が高度であること, 罹病期間が長いこと, 寡動優位型, 姿勢保持障害・歩行障害型, うつの併存, 幻覚の存在, 高度の嗅覚障害, レム睡眠行動障害, 語想起障害などが指摘されている。認知機能障害のメカニズムとしてドパミン投射系 (黒質線条体系, 中脳辺縁系および皮質系) の障害のほか, ノルアドレナリン系, アセチルコリン系, セロトニン系の障害が関与しているものと考えられる。また遺伝的要因, アルツハイマー病との合併も指摘されている。

<索引用語: パーキンソン病, 認知機能, 遂行機能, 記憶, 認知症>

はじめに

パーキンソン病 (PD) は従来はドパミン作動性神経系の障害による運動障害疾患と認識されていた。しかし, 近年ドパミン系のみでなくコリン系, ノルアドレナリン系, セロトニン系などの障害を認めることが明らかにされ多彩な非運動症状も明らかとなり注目を集めている。その中でも認知機能障害はPDの病初期においても比較的高率にみられる。PDの認知機能障害で最も高度に障害されるのは前頭葉機能に関連するいわゆる遂行機能である。記憶も高頻度に障害されるが, アルツハイマー病 (AD) ほど著明ではなく, 失語がみられることは稀である。他方, 注意変換機能はより高度に障害され, 視空間機能, 情報処理速度も障害される^{15,20,21)}。近年このような要素的認知機能障害は認めるが認知症とはいえない状態に対し軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment :

MCI) という概念が提唱されている³⁾。

本稿ではまずPDによくみられる認知機能障害を述べ, その後, MCIと認知症に分類してPDの認知機能障害について述べていきたい。

I. 主要要素的認知障害

認知症に至らない比較的病初期にも認められる認知機能障害として遂行機能, 作動記憶, 手続き記憶などの記憶機能のほか, 視空間機能, 注意, 情報処理機能, 社会的認知²⁹⁾などの障害が報告されている。これらの障害は並列的かあるいはある機能を中心に考えるべきかについては議論のあるところである。このような初期に認められる認知機能障害の多くは神経心理学的検査をしてはじめて確認される程度のものであり, 一般の臨床観察ではあまり目立たないと思われる。

表1 遂行機能検査

1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST): 概念形成, ルールの発見, セット変換
2. 遅延反応課題: 概念形成, ルールの発見
3. Trail Making Test: セットの変換
4. Odd Man Out Test: セットの変換
5. 言語性流暢度課題 (文字, 動物・植物名): 反応発生, セットの保持
6. Stroop Test: セットの保持
7. 塔 (ハノイ塔, ロンドン塔) パズル課題: 問題解決能力
8. 前頭葉機能評価バッテリー (FAB)

(文献 21 より引用)

1. 遂行機能

遂行機能とは抽象的思考や複雑な行動を計画し、開始し、順序立て、監視し、かつ中止する能力である。PD の代表的な遂行機能障害として概念ないし“セット” (心の構え) の変換また“セット”の保持、問題解決能力などの障害が報告されている。このような障害を評価する検査として表1に示すものが用いられている²¹⁾。PD ではこれらの検査で程度の差はあれ障害を示すことが多い。WCST ではPD 患者はカテゴリー達成が健常者に比し低下しているが、その障害としては直前のカテゴリーからセットを変換するよりも、獲得した新しい次元でセットを保持する方が困難とされている。PD 患者では遂行機能障害のため自発的に解決を要求される課題が特に困難で、思考の柔軟性が乏しくなる。

2. 記憶障害

PD では発症の比較的早期から、作動記憶、長期記憶、手続き記憶が障害される。作動記憶はある活動に必要な情報を外界または内的貯蔵機構 (長期記憶) からとりこみ、必要な期間能動的に保持するメカニズムとされる。作動記憶は言語情報の一時的保持を行う音韻グループ、視空間情報の一時的保持を行うスケッチパッドという2つの被制御システムおよびそれらをコントロールする中央制御部という3つからなると仮定され、中央制御部が注意の配分を行い、認知、記憶、言語など

の心的活動を効率よく実行できるよう制御していると考えられている。作動記憶を検討する課題として Stroop test とランダム数字発生課題や追跡課題と数唱課題の2重課題を用いて作動記憶の障害が明らかにされている²⁰⁾。このような作動記憶障害に関しPD では作動記憶の中央制御システムに問題があり、処理資源の配分がうまくいかないか、処理資源容量の減少している可能性が指摘されている。PD では視空間的作動記憶検査の成績は言語性作動記憶検査の成績より不良である。すなわち眼前から一旦消えた刺激情報を保持して反応するような課題が困難となる。その機序として視覚性作動記憶の処理実行系に障害を生じている可能性が示唆されている。

長期記憶 (エピソード記憶) については、言語学習課題では再生数は低下するものの学習曲線の勾配は正常であり、遅延再認でも情報内容はあまり損失しない (図1)¹⁹⁾。これは側頭葉の機能は保たれていることを示し、AD とは異なる。記憶の過程は符号化 (登録, 記銘), 貯蔵 (保持), 検索 (想起) からなると考えられるが、PD では想起過程すなわち、一度貯蔵庫に保存した情報を検索する過程の障害が主と考えられる。これは前頭葉障害における記憶障害に類似している。我々は語彙判断やカテゴリー判断が要請される事態で単語処理に応じて発生する陰性電位である N400 を用いてPD の記憶機能を検討した。その結果、N400 が低電位であったことから、PD では想起過程のみでなく語彙処理過程すなわち登録にも問題のあることを示唆した²²⁾。またPD では、日常記憶の記憶内容は保たれているが、それらの時間的前後関係が障害されている。

以上の記憶は、陳述記憶課題に関するものであるが、PD では非陳述記憶課題についてもその障害が示されている。非陳述記憶は陳述記憶とは異なり、学習した技能や認知的操作の変容に相当する手続き記憶 (procedural memory) やプライミングがこれに含まれる。

PD の手続き記憶については、トロント塔課題、追跡、回転盤課題、鏡映描写課題などを用いて障

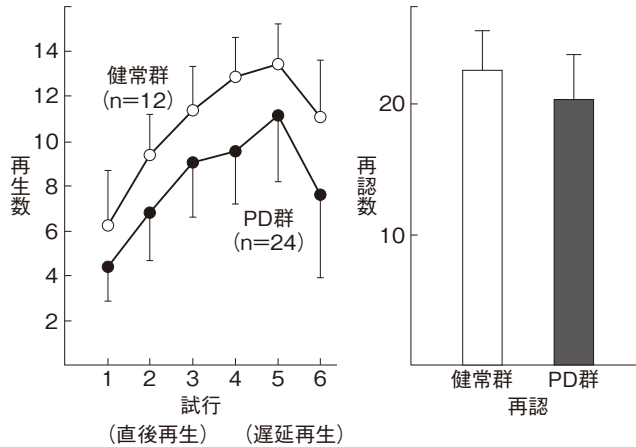


図1 Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
(文献19より引用)

PD群は健常群に比し再生数は低下しているが、健常群と同様に施行回数とともに再生数も増加し、遅延再生でも同様に低下しており、傾きに差はみられない。再認についても両群に差がみられない。

害が指摘されており、また Yamadori ら²⁸⁾は鏡映判読課題を用いて陳述記憶の障害を伴わない手続き記憶の障害を認めている。ADではまずエピソード記憶（陳述記憶）が障害され、進行期でも一部のプライミングや手続き記憶は障害されないという特徴があり、PDとは異なっている。手続き記憶の障害を起こす機序として記憶処理のストラテジーの異常、手続き学習の選択的障害あるいは問題解決的アプローチにおける戦略的手続きの障害などが考えられている。この手続き学習（記憶）には新線条体の尾状核が重要な役割を演じていることが示唆されている。

3. 視空間機能

視空間機能障害はPDでは高率にみられるとされる。また視覚性認知についても様々な障害が指摘されている。輝度や色などの要素的な知覚ではなく、これらの媒体をもとに形成される複雑な視覚対象の認識についても種々の異常が報告されてきた⁹⁾。しかし、PD患者には高次の注意や問題解決能力には障害はあるものの顔の認知¹⁴⁾以外の基本的な視覚認知機能に障害はないという意見もある。要素的な知覚の検査と異なり視覚認知課題に

は注意力や遂行機能など視覚と直接関係のない認知能力を要するものが多くそれらを払拭した課題を作ることが困難である。

4. 注意

PDでは注意障害も報告されているが、数唱、覚醒レベル、注意持続などは比較的保たれている。一方、スピードを要求される認知情報処理や患者に注意資源の自己誘導を要求するような課題は障害されている。また注意を変換する課題も障害される。注意課題のいくつか（例えば変換や分別課題）の障害は主として抑制機能が障害されていることによるものと考えられている³⁰⁾。

5. 情報処理速度

PDでは動作の緩慢とともに思考も緩慢化するのではないかと指摘されている。反応時間を用いた研究²⁷⁾で、短期記憶内容の走査速度は高齢（65歳以上）PD患者で反応時間は延長していたことが報告されている。また Pillon ら¹⁶⁾は 15-object test という錯綜図を用いた視覚弁別課題の遂行速度を指標として用い重症度との相関を認めている。P300潜時を指標とした情報処理速度の検討で

は認知症を有さないPDでは延長とするもの正常とするもの様々である。このことは情報処理速度が課題の難易度にも影響され、課題が難しいと延長する傾向がある²²⁾ことを示している。

6. 社会的認知機能

他者の表情や行動からその意志や感情・行動を推測したりそれに対して自己の意思決定を行う社会的認知機能が低下している。吉村ら²⁹⁾は恐怖と嫌悪の表情を識別する能力が低下しているとし扁桃機能不全が関与しているとしている。またまなざし感知や意思決定などヒトの社会活動に必要な機能の障害があるとされている。

II. 軽度認知機能障害 (MCI)

MCIの診断基準は必ずしも確立していないが、PDにおけるMCIの頻度は、8施設の検討では18.9~38.4%と報告されている³⁾。障害される認知機能には記憶、視空間機能、注意/遂行機能が多いと報告されているが、Aarslandら³⁾はMCIの認知機能プロフィールは異質性が高く、様々な表現型が存在するとしている。新規診断PD患者のコホート研究ではMCI患者を2群すなわちドパミン治療や前頭葉前野皮質ドパミン活性と関係する主として前頭葉線条体系遂行機能の障害を有する群と、視空間および記憶機能のような、より後方皮質機能の障害を有する群に分類すると、後者では認知症への転換の危険が増大することが示唆されるとしている²⁵⁾。その他、MCI患者の認知症転換への危険因子³⁾としては高齢、高齢発症、男性、うつ、より高度な運動機能障害、進行した病期などが挙げられている。Janvinら¹⁰⁾はMCI患者の62%が4年後に認知症を発症したのに対しMCIのないPD患者では20%であったと報告している。

III. 認知症

1. 頻度

MCIと認知症との関係は直線的ではないが、病期の進行につれ、認知機能障害の段階から認知症という状態に至る。一般に発症後1~5年は認知症

はあまりみられず、Aarslandら²⁾の検討では認知症に至る期間の中央値は10年であったがばらついていていたとしている。PDに認知症を伴う頻度は横断的研究では20~30%とされている⁴⁾。Aarslandら¹⁾の縦断的研究においては調査時26% (平均年齢73.4歳)であったが、8年の追跡調査にて78%にも認知症がみられたと報告されている。しかしPD患者の経年的認知症発症の割合は30~100人/1,000人/年と大きくばらついて報告されている²⁶⁾。またPD患者の認知症に対する相対リスクは非PD患者の4~6倍とされている。

2. 臨床症状

認知症の臨床症状は非認知症例でみられる認知機能障害と基本的に同じであるが、さらに高度でより広汎である。PDの認知症に典型的な認知機能障害はしばしば動揺する注意障害を伴う著明な遂行機能障害、視空間認知障害、さらに視空間構成障害、再認は比較的保たれるが、自由再生が障害されるという記憶障害である。また流暢度課題は障害されるが言語機能は比較的保たれている。PDでは視空間機能の低下がADよりも高度にみられる。なお本症とレビー小体型認知症の障害プロフィールは類似しており区別し難いとされる。

3. 認知症の予知 (危険) 因子

認知症を予知する因子としては表2のようなものが報告されている。我々²⁴⁾も認知機能の指標として事象関連電位P300を用い年齢との関連を調べ、PDでは加齢につれ認知機能障害が加速していくことを示した。Williams-Grayら²⁶⁾もMMSEの低下は70歳を越えると急激になることを報告している。Alvesら⁵⁾は171例の認知症を有さないPDを振戦優位型(TD)、中間型(2D)、姿勢保持障害・歩行障害型(postural instability・gait disturbance: PIGD)に分けて4.8年フォローし、TDからPIGDに転化した場合、TDに比し3倍MMSEスコアが低下することを報告した。疾患の過程でPIGD型になるPDの多くでは認知機能障害が加速し認知症になる危険が高いとしてい

表 2 パーキンソン病における認知症の予知 (危険) 因子

1. 高齢
2. 高齢発症
3. 運動症状が高度であること
4. 罹病期間が長いこと
5. 寡動優位型
6. 姿勢保持障害・歩行障害型
7. RBD (REM 睡眠行動障害) の存在
8. 高度の嗅覚障害
9. うつの併存
10. 語想起 (言語性流暢度課題) 障害
11. ドパミン作動薬の効果が乏しい
12. 脳波上基礎律動の徐波化
13. 脳波上側頭葉の徐波化
14. MRI 上海馬の萎縮

る。また Williams-Gray ら²⁶⁾は認知症に最も重要な予知因子として語想起 (動物名), 交叉する五角形のコピーなどの後部皮質に由来する神経心理課題を挙げている。Santangelo ら¹⁸⁾は幻覚を伴う, または伴わない PD 患者を対象とした神経心理学的縦断研究を行った結果, PD 患者の幻覚の発現は言語性流暢度スコアの低下によって予測でき, 認知症の発現は幻覚と音声的言語性流暢度の低下によって予測できるとした。最近の Voxel-based morphometry (VBM) を用いた研究では MCI 患者では海馬萎縮を認め, この領域の萎縮が認知症に転換するバイオマーカーになるのではないかとしている¹⁷⁾。

IV. 認知機能障害の機序

前頭葉線条体回路には 5 つの閉鎖回路があり, そのうち複雑ループを構成する 3 部位 (背外側前頭前野皮質, 眼窩前頭皮質, 前帯状回皮質) の前頭葉皮質が認知機能に関与するとされている³⁰⁾。PD では病初期においても主にドパミン系神経伝達物質の枯渇により上記回路が断絶するため, 前頭前野の機能低下が起り, 遂行機能障害が出現するとされている。

PD の認知機能障害にドパミン伝達障害 (黒質線条体系のみでなく中脳皮質系経路の障害) が関与していることに異論はないが, レボドパ治療に

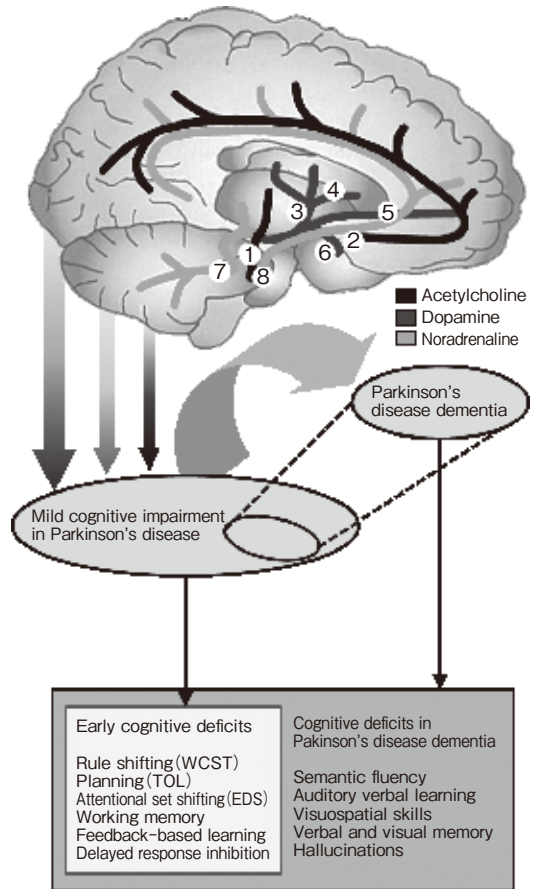


図 2 パーキンソン病の認知機能障害 (文献 13 より引用改変)

- アセチルコリン系 : ①脚橋被蓋核 → 視床
- ②Meynert 基底核 → 新皮質
- ドパミン系 : ③黒質 → 線条体
- ④中脳辺縁系; 腹側被蓋野 → 側坐核
- ⑤中脳皮質系; 腹側被蓋野 → 前頭葉皮質
- ⑥隆起漏斗系; 視床下部 → 下垂体
- ノルアドレナリン系 : ⑦外側被蓋野 → 扁桃, 海馬
- ⑧青斑核 → 視床下部, 視床, 扁桃, 大脳皮質, 小脳

より認知機能障害が必ずしも改善しないことは非ドパミン神経系の障害による関与を示唆するものである。実際 PD の剖検例ではコリン系, ノルアドレナリン系, セロトニン系の変性が証明されている。すなわち Braak ら⁷⁾は PD 症例の病理所見

を検討し、臨床症状の発症する前の stage 3 でも黒質緻密層のほか延髄縫線核、青斑核、Meynert 基底核の大型神経細胞核の障害が起こっていることを指摘している。このような神経系の障害により認知機能障害が生じると考えられる(図2)¹³⁾。すなわち PD 患者への抗コリン剤投与により記憶障害や前頭葉機能障害が、ノルアドレナリン系の起始核である青斑核の破壊により選択的注意や学習障害が惹き起こされるとされている。

神経画像からみた PD と認知機能との関連についての報告では明らかな知的機能低下を有さない PD でも前頭葉脳血流の低下が報告されている。また [¹⁸F] FDG PET を用いた研究では遂行機能障害と記憶障害を有する患者では前頭葉および頭頂葉連合野の代謝低下と小脳の相対的代謝増大を認めている¹⁷⁾。さらに前向き研究では全般的な認知機能スコアが正常範囲でも MCI から認知症に転換した患者では視覚連合皮質野や帯状回後部の FDG 代謝低下が認められている¹⁷⁾。我々も認知症を有さない PD 30 例を経時的に 12 ヶ月観察し、前後で脳血流測定と MMSE 検査を行い、頭頂葉皮質における血流減少率と MMSE の得点減少とが関連していることを報告した²³⁾。また 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) を用いて PD の脳血流を測定し、非認知症例に比し認知症例では頭頂葉血流の低下していることを確かめている¹²⁾。したがって PD の初期にみられる認知機能障害は主として前頭葉機能低下と関係しているが、MMSE でも明らかとなる知的機能低下には頭頂葉の機能障害が関係しているものと考えられる。さらに認知症を伴う PD では頭頂葉、側頭葉、後頭葉にも血流低下が及んでおり様々な認知機能障害の原因になると考えられた。PET を用いた研究でも認知機能障害が進行した状態では皮質・皮質下の広汎な代謝低下がみられている。遺伝学的検討から α -synuclein gene の三重化のみでなく二重化が認知症の原因となり、また catechol O-methyltransferase (COMT) gene の機能的多形型 (Val¹⁵⁸Met) が前頭機能に影響を与えるとの報告がある¹³⁾。また神経病理学的見地

から認知症を伴う PD では AD と同様に大脳皮質の老人斑、神経原線維変化、脳アミロイドアンギオパチー、Meynert 基底核の変性が報告されている。Jellinger ら¹¹⁾は PD の認知症が併存する AD 病変と関連していたとし、認知症における AD 病変の重要性を指摘している。Apaydin ら⁶⁾はレビー小体病と AD 病変の出現が関連していたことから、一方が他の病変のトリガーになるか、共通の病因を有しているのではないかと推察している。現在では α -synuclein と amyloid β (A β) の相互作用が考えられ⁸⁾、*in vitro* においては α -synuclein と tau の相互作用により両者の線維化が進行することも示されている。

おわりに

近年 PD では非運動障害が注目されるようになってきている。特に認知機能障害、認知症、あるいは精神障害は患者の ADL、QOL を低下させるばかりでなく、介護者の負担を増大させるきわめて深刻な問題である。PD 患者の診療の際には運動障害のみでなく、認知機能障害や精神障害についても注意深く観察評価し、薬物療法とともに、介護を含めて非薬物療法をも考慮し、対処していく必要があると考えられる。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., et al.: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 60; 387-392, 2003
- 2) Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., et al.: The rate of cognitive decline in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 61; 1906-1911, 2004
- 3) Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., et al.: Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75; 1062-1069, 2010
- 4) Aarsland, D., Zaccai, J., Brayne, C.: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's

disease. *Mov Disord*, 10 ; 1255-1263, 2005

5) Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., et al. : Changes in motor subtypes and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21 ; 1123-1130, 2006

6) Apaydin, H., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E., et al. : Parkinson disease neuropathology : later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol*, 59 ; 102-112, 2002

7) Braak, H., Ghobremendhin, E., Rub, U., et al. : Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318 ; 121-134, 2004

8) Clinton, L. K., Blurton-Jones, M., Myczek, K., et al. : Synergistic interactions between Aβ, tau, and alpha-synuclein : acceleration of neuropathology and cognitive decline. *J Neurosci*, 30 ; 7281-7289, 2010

9) 平山知美, 石岡俊之 : パーキンソン病の視覚性認知障害. *Brain and Nerve*, 59 ; 923-932, 2007

10) Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., et al. : Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease : progression to dementia. *Mov Disord*, 21 ; 1343-1349, 2006

11) Jellinger, K. A., Seppi, K., Wenning, G. K., et al. : Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 109 ; 329-339, 2002

12) Kasama, S., Tachibana, H., Kawabata, K., et al. : Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19 ; 266-275, 2005

13) Kehagia, A. A., Barker, R. A., Robbins, T. W. : Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9 ; 1200-1213, 2010

14) Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., et al. : Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41 ; 365-369, 1991

15) 丸山哲弘 : Parkinson 病と関連疾患. *神経内科*, 68 (Suppl. 5) ; 123-133, 2008

16) Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., et al. : Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment : The 15-object test. *Neurology*, 39 ; 762-768, 1989

17) Ray N. J., Strafella, A. P. : The neurobiology and

neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging. *Mov Disord*, 27 ; 1484-1492, 2012

18) Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., et al. : A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*, 22 ; 2418-2425, 2007

19) 澁谷直美, 立花久大, 川端啓太ほか : Parkinson 病の記憶機能 : 神経心理学的検査と脳血流による検討. *日老医誌*, 38 ; 193-200, 2001

20) 立花久大 : パーキンソン病の認知機能障害. *運動障害*, 14 ; 77-85, 2004

21) 立花久大 : パーキンソン病の認知機能障害. *Modern Physician*, 25 ; 972-974, 2005

22) 立花久大 : 事象関連電位からみたパーキンソン病の認知機能. *認知神経科学*, 9 ; 274-281, 2007

23) Tachibana, H., Tomino, Y., Kawabata, K., et al. : Twelve-month follow-up study of regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Dementia*, 6 ; 89-93, 1995

24) Tachibana, H., Aragane, K., Kawabata, K., et al. : P3 latency change in aging and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 54 ; 296-302, 1997

25) Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., et al. : The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132 ; 2958-2969, 2009

26) Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., et al. : Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130 (Pt7) ; 1787-1798, 2007

27) Wilson, R. S., Kaszniak, A. W., Klawans, H. K., et al. : Speed scanning in parkinsonism. *Cortex*, 16 ; 67-72, 1980

28) Yamadori, A., Yoshida, T., Mori, E., et al. : Neurological basis of skill learning. *Cogn Brain Res*, 5 ; 49-54, 1996

29) 吉村菜穂子, 河村 満 : パーキンソン病の認知機能研究の進歩—社会的認知障害について. *脳神経*, 57 ; 107-113, 2005

30) Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., et al. : A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease : relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol*, 16 ; 193-210, 2003

Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Hisao TACHIBANA

Division of General Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Cognitive impairment is a common finding in Parkinson's disease (PD), even in the early stages. The concept of mild cognitive impairment (MCI) in PD was recently formalized with diagnosis being reached after impairments in neuropsychological tasks become significant in at least one domain.

The brain profile of cognitive deficits involves executive functions (e. g., planning, set shifting, set maintenance, problem solving), attention and memory function. Memory deficits are characterized by impairments in delayed recall, temporal ordering and conditional associate learning. PD patients demonstrate relatively preserved recognition. Visuospatial dysfunctions have also been reported, while language is largely preserved. The existence of two distinct mild cognitive syndromes has also been suggested. One of these affects mainly the frontostriatal executive deficits that are modulated by dopaminergic medications and by a genetically determined level of prefrontal cortex dopamine release. The other affects the more-posterior cortical abilities, such as visuospatial and memory functions, and is suggested to be associated with an increased risk for conversion to dementia. Cross-sectional studies have commonly reported dementia in 20–30% of PD patients, although the 8-year cumulative incidence of dementia may be as high as 78%. Factors associated with dementia in PD are age at onset, age at the time of examination, akinetic-rigid form PD, depression, hallucination, rapid eye movement sleep behavioral disorder and severe olfactory deficits. Clinical features generally involve the same type of deficits as those found in MCI patients, which are more severe and more extensive. The phenomenology of the dementia syndrome is similar to that seen in dementia with Lewy bodies, and clinicopathological correlation studies have revealed varying results with regard to neurochemical deficits and the pathological substrate underlying cognitive impairment and dementia. Early cognitive impairment, particularly in the form of executive dysfunction, is indicative of mainly fronto-striatal pathologic changes and might originate during nigrostriatal and subsequent mesocortical dopamine denervation. A potential parallel noradrenergic deficit and cholinergic deficit disturbance in patients without dementia might also contribute to MCI. Extensive pathological changes in Lewy bodies lead to widespread cortical and subcortical degeneration and profound cholinergic deficits, and might lead to the development of dementia. Several studies have revealed a significant correlation between dementia and Alzheimer-type pathology.

< Author's abstract >

< **Keywords** : Parkinson's disease, cognitive function, executive function, memory, dementia >