

Factores asociados con deterioro cognitivo en una cohorte mexicana multicéntrica de Parkinson: estudio transversal comparativo

Daniel Martínez-Ramírez,^{1*} Amin Cervantes-Arriaga,² David Garza-Brambila,¹ Karla Salinas-Barboza,³ Sara Isaías-Millán,⁴ Antonio Anaya-Escamilla,⁵ Edna Sophia Velázquez-Ávila,¹ Alejandro Banegas-Lagos,¹ Arnulfo Gonzalez-Cantú⁶ y Mayela Rodríguez-Violante²

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León; ²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Ciudad de México; ³Secretaría de Salud, Hospital General de México, Ciudad de México; ⁴Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional General "Ignacio Zaragoza", Ciudad de México; ⁵Christus Muguerza Hospital Sur, Nuevo León; ⁶Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León. México

Resumen

Introducción: El deterioro cognitivo en Parkinson es común y representa un riesgo para demencia. Identificar los factores asociados ayudará a implementar intervenciones tempranas y estudiar la progresión del deterioro cognitivo. **Objetivo:** Identificar factores asociados con deterioro cognitivo. **Método:** Estudio transversal de 306 sujetos con Parkinson evaluados durante los últimos 12 meses. Se estudiaron variables demográficas y clínicas como explicativas y el deterioro cognitivo como desenlace. Las variables significativas se utilizaron para construir un modelo predictor de deterioro cognitivo. **Resultados:** El 43.8 % reportó deterioro cognitivo. El sexo femenino ($p = 0.001$, RM = 1.77), edad al diagnóstico ($p < 0.001$, desviación media [DM] 5.7), escolaridad ($p < 0.001$, DM -2.9), duración de enfermedad ($p = 0.003$, DM 1.7), puntuación en MDS-UPDRS parte III ($p < 0.001$, DM 9.7), presencia de ansiedad ($p = 0.007$, RM = 2.11), de alucinaciones ($p = 0.029$, RM = 2.27) y congelamientos de la marcha ($p = 0.048$, RM = 1.91) fueron predictores para deterioro cognitivo. El uso de inhibidores monoamina-oxidasa tipo B se asoció con menor deterioro cognitivo ($p = 0.001$). **Conclusiones:** Se identificaron factores predictores consistentes con lo reportado previamente. Se requieren estudios prospectivos para aclarar el efecto de los inhibidores monoamina-oxidasa tipo B en la cognición.

PALABRAS CLAVE: Deterioro cognitivo. Síntomas no motores. Parkinson. Inhibidores de monoaminooxidasa.

Abstract

Introduction: Cognitive impairment is common in Parkinson's disease and represents a risk for dementia. Identifying associated factors will help implement early interventions and study its progression. **Objective:** To identify factors associated with cognitive impairment. **Method:** Cross-sectional study of 306 subjects with Parkinson's disease who were assessed for 12 months. Demographics and clinical variables were analyzed as explanatory variables, and cognitive impairment as outcome variable. Significant variables were used to construct a cognitive impairment predictive model. **Results:** Cognitive impairment was reported in 43.8%. Female gender ($p = 0.001$, odds ratio [OR] = 1.77), age at diagnosis ($p < 0.001$, mean deviation [MD] = 5.7), level of education ($p < 0.001$, MD = -2.9), disease duration ($p = 0.003$, MD = 1.7), MDS-UPDRS part III score ($p < 0.001$, MD = 9.7), presence of anxiety ($p = 0.007$, OR = 2.11), hallucinations ($p = 0.029$, OR = 2.27) and freezing of gait

Correspondencia:

*Daniel Martínez-Ramírez
E-mail: daniel.martinez-ramirez@tec.mx

Fecha de recepción: 11-07-2019
Fecha de aceptación: 05-09-2019
DOI: 10.24875/GMM.19005389

Gac Med Mex. 2019;155:602-607
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

($p = 0.048$, $OR = 1.91$) were predictors for cognitive impairment. The use of type B monoamine oxidase inhibitors was associated with less cognitive impairment ($p = 0.001$). **Conclusions:** Predictive factors that were consistent with those previously reported were identified. Prospective studies are required in order to clarify the effect of type B monoamine oxidase inhibitors on cognition.

KEY WORDS: Cognitive impairment. Non-motor symptoms. Parkinson's disease. Monoamine oxidase inhibitors.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo complejo caracterizado por síntomas motores clásicos como bradicinesia, temblor de reposo, rigidez¹ y una gran variedad de síntomas no motores que se pueden presentar durante el curso de la enfermedad, entre ellos la disfunción cognitiva.² En la EP la disfunción cognitiva puede variar desde un deterioro cognitivo leve (DCL) a una demencia. El DCL en EP se ha reportado en 18.9 a 57.1 % de los pacientes.^{3,4} En estudios previos de cohortes mexicanas con EP se reportó una prevalencia de deterioro cognitivo de 39 a 41.3 %.^{5,6} El perfil del DCL en EP se caracteriza principalmente por disfunción ejecutiva, alteraciones en la atención y en habilidades visuoespaciales, además de problemas en memoria episódica y dificultad para encontrar palabras.⁷ Además, el DCL predice el desarrollo de demencia, la cual puede ocurrir hasta en 80 % de la población con EP durante el curso de la enfermedad,⁸ en el que el desarrollo de demencia es trascendental y tiene un impacto sustancial en independencia, admisión a casas de cuidados, comorbilidades psiquiátricas, carga para el cuidador, riesgo de mortalidad.^{9,10}

Estudios recientes han reportado factores de riesgo demográficos y clínicos para deterioro cognitivo en EP como edad de inicio, depresión, ansiedad, escolaridad, medidas basales de severidad de la enfermedad, sexo, disfunción olfatoria y alucinaciones.¹¹⁻¹⁴ Además de las características clínicas, también se han encontrado factores asociados: mutaciones (gen B-glucocebrocidasa),¹⁵ adelgazamiento cortical cerebral,¹⁶ lesiones en sustancia blanca cerebral¹⁷ y carga de amiloide cerebral.¹⁸ Por tal motivo, consideramos de vital importancia el reconocimiento temprano del deterioro cognitivo en EP con el objetivo de implementar estrategias para disminuir dichos desenlaces. Con el objetivo de identificar factores asociados con deterioro cognitivo en nuestra población, analizamos variables demográficas y clínicas, lo cual ayudará a incrementar el conocimiento sobre los factores de riesgo de deterioro cognitivo y la posibilidad de detectar a los sujetos con riesgo de desarrollar

demencia en el curso de la enfermedad y, además, proporcionará bases para diseños de estudio prospectivos futuros.

Método

Estudio clínico observacional transversal, descriptivo y analítico, para examinar e identificar factores asociados con síntomas de deterioro cognitivo en una muestra de sujetos mexicanos con EP. Los sujetos de estudio fueron seleccionados de la cohorte del Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson, constituida por 306 sujetos con EP evaluados durante 2017 y 2018 e incluidos consecutivamente. Un neurólogo especialista en trastornos del movimiento realizó el diagnóstico de EP conforme los criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS).¹⁹ Los sujetos provienen de cinco clínicas de Parkinson y trastornos del movimiento del país: Tecnológico de Monterrey, Christus Muguerza Alta Especialidad y Christus Muguerza Hospital Sur de Monterrey, Hospital General de México, Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. Se incluyeron todos los sujetos de la cohorte Grupo Mexicano de Estudio en Parkinson para el análisis. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Para variables explicativas se documentaron las características demográficas y clínicas de los sujetos. En las características demográficas se integró sexo, edad actual, edad al diagnóstico y años de escolaridad. Las características clínicas incluyeron la duración de enfermedad, lado de inicio de síntomas (derecho, izquierdo, bilateral), subtipo motor de EP: tremorígeno, inestabilidad postural con trastornos de marcha, intermedio, estadio Hoehn y Yahr, medicamentos utilizados (levodopa, agonistas dopaminérgicos y tipos [pramipexol o rotigotina], inhibidores catecol-O-metiltransferasa, inhibidores monoamina-oxidasa tipo B [IMAOB] y tipos [rasagilina o selegilina], amantadina, dosis equivalente de levodopa diaria) y las puntuaciones totales de la escala de enfermedad de Parkinson modificada por la MDS (MDS-UPDRS) partes I, II, III, IV y total. La

Tabla 1. Comparación de características demográficas y clínicas de nuestra cohorte en sujetos con versus sin presencia de síntomas de deterioro cognitivo (n = 306)

Variable	Deterioro cognitivo (n = 134)		Sin deterioro cognitivo (n = 172)		p
	Media ± DE		Media ± DE		
Edad al diagnóstico (años)	63.5 ± 11.5		57.8 ± 12.2		< 0.001
Edad actual (años)	69.2 ± 10.9		62.2 ± 11.4		< 0.001
Escolaridad (años)	8.9 ± 5.1		11.8 ± 5.1		< 0.001
Duración de enfermedad (años)	7.6 ± 5.3		5.9 ± 4.2		0.003
LEDD (mg)	744.0 ± 455.9		739.5 ± 499.2		0.935
MDS-UPDRS I, puntuación	10.5 ± 6.8		6.3 ± 4.9		< 0.001
MDS-UPDRS II, puntuación	6.3 ± 7.0		4.5 ± 4.3		0.010
MDS-UPDRS III, puntuación	41.3 ± 16.9		31.7 ± 13.2		< 0.001
MDS-UPDRS IV, puntuación	3.3 ± 4.4		2.3 ± 3.7		0.054
MDS-UPDRS total, puntuación	61.5 ± 24.3		44.8 (18.6)		< 0.001
	n	%	n	%	
Mujer	74	55.2	61	35.5	0.001
Inicio de síntomas lado derecho	63	47.0	96	55.8	0.122
Subtipo PIGD de EP	78	58.2	82	47.7	0.185
Estadio Hoehn y Yahr I-III	116	86.6	165	95.5	0.003
Levodopa	115	85.5	141	82.2	0.367
Agonista dopaminérgico	67	50.0	92	53.5	0.545
Inhibidor MAOB	9	6.7	34	19.8	0.001
Inhibidor COMT	1	0.7	8	4.7	0.083
Amantadina	26	19.4	26	15.1	0.322

PIGD = inestabilidad postural con deterioro de marcha, EP = enfermedad de Parkinson, AD = agonista dopaminérgico, IMAOB = inhibidores de monoamino-oxidasa tipo B, COMT = catecol-O-metiltransferasa, LEDD = dosis equivalente de levodopa diaria, MDS-UPDRS = Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale.

escala MDS-UPDRS es la escala validada para evaluar a pacientes con EP y consta de cuatro partes.²⁰

- Parte I (experiencias no motoras de la vida diaria) consta de 13 ítems.
- Parte II (experiencias motoras de la vida diaria) consta de 13 ítems.
- Parte III (exploración motora) consta de 18 ítems.
- Parte IV (complicaciones motoras) consta de 6 ítems.

Cada ítem de la escala se puntúa del 0 al 4, donde 0 es considerado normal y 4, grave. Al final se suman las puntuaciones para determinar el total de cada parte y total de la escala. A mayor puntuación, peor estado clínico. Además de las demográficas, como variables explicativas clínicas se documentó la presencia de síntomas no motores utilizando los 13 ítems del MDS-UPDRS parte I, la presencia de problemas de la marcha (ítems 2.12 y 3.10 del MDS-UPDRS) y la

presencia de congelamientos de la marcha (ítems 2.13 y 3.11). Para identificar la presencia de síntomas de deterioro cognitivo (variable categórica de desenlace) se utilizó el ítem 1.1 del MDS-UPDRS. Para fines del estudio y prácticos en la clínica se registró presencia de algún síntoma si la puntuación del ítem era del 1 al 4 y ausencia si era 0.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se analizaron medias con desviación estándar para variables continuas y frecuencias con porcentajes para las variables categóricas. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó chi cuadrada y en las variables con distribución no normal, transformación logarítmica según fuera el caso (lado de inicio de síntomas, inhibidores de inhibidores catecol-O-metiltransferasa, tipo de IMAOB). Los supuestos de la distribución de las variables se verificaron mediante prueba Kilmogorov-Smirnoff. Para

la comparación de medias de las variables continuas se aplicó la prueba t de Student para variables con distribución normal (edad actual, edad al diagnóstico, escolaridad, MDS-UPDRS partes III, IV y total) y se utilizó transformación logarítmica para variables con distribución no normal según fuera el caso (duración de enfermedad, años de diagnóstico, dosis equivalente de levodopa diaria, MDS-UPDRS partes I y II).

En el análisis multivariado se construyó un modelo de regresión logística múltiple para clasificar a los pacientes con o sin presencia de síntomas de deterioro cognitivo. Se incluyeron las variables con significación estadística ($p \leq 0.05$) y se obtuvo el modelo con menor desviación, el cual fue construido con 80 % de los datos y validado con los datos restantes. Para la evaluación de bondad de ajuste se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 25.

Resultados

De nuestra cohorte total de 306 sujetos, 134 (43.8 %) se identificaron con síntomas de deterioro cognitivo. En la Tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de la cohorte en estudio, comparando los sujetos con y sin síntomas de deterioro cognitivo. El análisis univariado indicó que el sexo femenino ($\chi^2_{1gl} = 11.9$, $p = 0.001$), mayor edad al diagnóstico ($t [304] = 4.2$, $p < 0.001$), menos años de escolaridad ($t [304] = -4.8$, $p < 0.001$), mayor duración de la enfermedad ($t [246.6] = 2.9$, $p = 0.003$), estadio Hoehn y Yahr IV-V ($\chi^2_{1gl} = 8.8$, $p = 0.003$), no presencia de IMAOB ($\chi^2_{1gl} = 10.6$, $p = 0.001$) y mayor puntuación total de MDS-UPDRS parte I ($t [232.2] = 6.1$, $p < 0.001$), parte II ($t [209.6] = 2.6$, $p = 0.010$), parte III ($t [246.5] = 5.4$, $p < 0.001$) y parte IV ($t [304] = 6.8$, $p < 0.001$) se asociaron significativamente con síntomas de deterioro cognitivo.

En la Tabla 2 se compara la presencia de otros síntomas no motores basados en el MDS-UPDRS parte I con la presencia de síntomas de deterioro cognitivo. El análisis univariado reportó que la presencia de síntomas de alucinaciones y psicosis ($\chi^2_{1gl} = 15.0$, $p < 0.001$), depresión ($\chi^2_{1gl} = 7.2$, $p = 0.007$), ansiedad ($\chi^2_{1gl} = 12.7$, $p < 0.001$), apatía ($\chi^2_{1gl} = 8.9$, $p = 0.003$), problemas del sueño ($\chi^2_{1gl} = 4.6$, $p = 0.031$), problemas urinarios ($\chi^2_{1gl} = 6.8$, $p = 0.009$), constipación ($\chi^2_{1gl} = 7.0$, $p = 0.008$), síntomas de hipotensión postural ($\chi^2_{1gl} = 5.5$, $p = 0.019$) y salivación excesiva ($\chi^2_{1gl} = 9.8$, $p = 0.002$) se asociaron significativamente con síntomas de

Tabla 2. Comparación de la presencia de síntomas no motores y de problemas de marcha entre sujetos con vs. sin presencia de síntomas de deterioro cognitivo (n = 306)

Variable	Deterioro cognitivo (n = 134)		Sin deterioro cognitivo (n = 172)		p
Alucinaciones y psicosis	37	27.6	18	10.5	< 0.001
Depresión	89	66.4	88	51.2	0.007
Ansiedad	69	51.5	54	31.4	< 0.001
Apatía	33	24.6	20	11.6	0.003
Síndrome disregulación dopaminérgica	10	7.5	7	4.1	0.199
Problemas de sueño	82	61.2	84	48.8	0.031
Somnolencia diurna	67	50.0	83	48.3	0.782
Dolor	69	51.5	82	47.7	0.507
Problemas urinarios	87	64.9	86	50.0	0.009
Constipación	82	61.2	79	45.9	0.008
Síntomas de hipotensión postural	43	32.1	35	20.3	0.019
Fatiga	86	64.2	92	53.5	0.060
Salivación excesiva	33	24.6	19	11.0	0.002
Alteraciones de marcha	126	94.0	144	83.7	0.005
Congelamientos de marcha	39	29.1	47	27.3	0.731

deterioro cognitivo. El análisis también reveló que las alteraciones de la marcha (MDS-UPDRS ítems 2.12 y 3.10) se asociaron significativamente con síntomas de deterioro cognitivo ($\chi^2_{1gl} = 7.7$, $p = 0.005$).

La Tabla 3 muestra las variables significativas utilizadas para construir el modelo de regresión logística múltiple para predecir la presencia de síntomas de deterioro cognitivo. El sexo, edad al diagnóstico, duración de enfermedad, escolaridad, MDS-UPDRS parte III, síntomas de alucinaciones y psicosis, ansiedad y congelamientos de la marcha fueron predictores significativos de síntomas de deterioro cognitivo. El modelo final mostró una $r^2 = 0.254$, $p = 0.030$, con una exactitud de 72.5 % (IC 95 % = 67.0-77.5).

Discusión

En una cohorte mexicana multicéntrica de Parkinson, el modelo predictor de deterioro cognitivo probó que el sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, menor años de escolaridad, mayor duración de la enfermedad, mayor puntuación en MDS-UPDRS parte

Tabla 3. Modelo de regresión logística múltiple identificando predictores de presencia de síntomas de deterioro cognitivo

Variable	Coefficiente (β)	Error estándar	Wald (χ^2)	p	Exp (β)	IC 95 %
Constante	-5.14	1.11	—	—	—	—
Escolaridad	-0.08	0.03	8.03	0.005	0.93	0.88-0.98
Edad al diagnóstico	0.04	0.01	10.68	0.001	1.04	1.02-1.07
MDS-UPDRS parte III	0.04	0.01	14.53	< 0.001	1.04	1.02- 1.06
Duración de enfermedad	0.10	0.03	8.82	0.003	1.10	1.03-1.17
Sexo femenino	0.57	0.28	4.34	0.037	1.77	1.03-3.01
Congelamientos de marcha	0.65	0.33	3.93	0.048	1.91	1.01- 3.64
Ansiedad	0.75	0.28	7.19	0.007	2.11	1.22-3.64
Alucinaciones/psicosis	0.82	0.37	4.79	0.029	2.27	1.09-4.72

MDS-UPDRS = Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale. Nuestro modelo predice la presencia de síntomas de deterioro cognitivo con una certeza de 72.5 % (IC 95 % = 67.0-77.5), con sensibilidad de 70.8 % (IC 95 % = 63.8-77.1), especificidad de 73.7 % (IC 95 % = 69.1-77.7), valor predictivo positivo de 63.4 % (IC 95 % = 57.2-69.0) y valor predictivo negativo de 79.7 % (IC 95 % = 74.8-84.0).

III y la presencia de alucinaciones y psicosis, ansiedad y congelamientos de la marcha son predictores significativos para síntomas de deterioro cognitivo.

Los resultados son similares a los de otras cohortes analizadas previamente. La prevalencia de síntomas de deterioro cognitivo en nuestra cohorte (43.8 %) coincide con las señaladas en estudios mexicanos previos (39 a 41.3 %) ^{5,6} y cae en el rango internacional (18.9 a 57.1 %) ^{3,4}. De los factores predictores de nuestro modelo, la edad, escolaridad, medidas basales de severidad clínica, duración de la enfermedad, alucinaciones, ansiedad y congelamientos de la marcha se han reportado como factores de riesgo en cohortes internacionales ¹². La discrepancia con otras investigaciones respecto al sexo podría explicarse por la menor escolaridad en nuestro grupo de los sujetos femeninos en comparación con los masculinos (9.51 *versus* 11.37, $p = 0.002$).

El análisis univariado indicó una asociación significativa entre el uso de IMAOB y menor frecuencia de deterioro cognitivo (6.7 % *versus* 19.8 %, $p = 0.001$). Sin embargo, la variable no tuvo el peso suficiente para ser incluida en el modelo de regresión final. Se sugiere que los IMAOB proporcionan un beneficio en la cognición por su efecto potenciador sobre la transmisión dopaminérgica central. Al analizar por separado el tipo de IMAOB, el uso de selegilina se asoció con menor presencia de deterioro cognitivo, aunque no significativamente (22.2 % *versus* 35.3 %, $p = 0.693$). Los estudios con rasagilina y selegilina han sido limitados y contradictorios. La mayoría de los estudios con rasagilina han señalado un efecto no significativo sobre la cognición en la EP ²¹⁻²⁴ y la mayoría de los estudios con selegilina, aunque positivos, son pocos y de diseño

epidemiológico limitado. ²⁵⁻²⁷ El probable efecto positivo de selegilina sobre cognición pudiera explicarse por su acción en los sistemas monoaminérgicos. ²⁸ Consideramos que se requieren estudios prospectivos sobre cognición en EP para confirmar el efecto de IMAOB, específicamente de la selegilina.

El presente estudio contiene varias limitaciones. El cálculo de la muestra se realizó por conveniencia, lo que está sujeto a sesgo y pudiera influir en el modelo final. Dado que el tipo de estudio conlleva sus limitaciones, para disminuir el sesgo asociado y controlar posibles variables confusoras, construimos un modelo analítico de regresión. Tratamos de aminorar el sesgo de selección incluyendo una cohorte multicéntrica. La medida utilizada para clasificar la presencia de síntomas no motores, específicamente el deterioro cognitivo, no es la más adecuada para este fin. No consideramos otros factores reportados de riesgo para deterioro cognitivo en Parkinson como factores genéticos, adelgazamiento cortical cerebral, acumulación amiloide o lesiones en sustancia blanca cerebral. Sin embargo, los resultados plantean la posibilidad de realizar estudios prospectivos para evaluar los factores asociados con cognición en EP que identificamos.

Conclusiones

Nuestros resultados identificaron factores de riesgo para la presencia de síntomas de deterioro cognitivo consistentes a los reportados en estudios previos. Al parecer, el sexo femenino estuvo más afectado en nuestra cohorte por su menor grado de escolaridad. Se requieren estudios prospectivos para aclarar el efecto de IMAOB en la cognición de los pacientes con EP.

Bibliografía

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896-912.
2. Seppi K, Ray-Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez-Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34:180-198.
3. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72:1121-1126.
4. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007;130:1787-198.
5. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:883-885.
6. Isaís-Millán S, Piña-Fuentes D, Guzmán-Astorga C, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Prevalence of neuropsychiatric disorders in drug-naïve subjects with Parkinson's disease (PD). *Gac Med Mex*. 2016;152:357-363.
7. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1239-1245.
8. 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;26:1814-1824.
9. Aarsland D, Bronnick K, Ehrst U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36-42.
10. Levy G, Tang MX, Louis ED, Coté LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*. 2002;59:1708-1713.
11. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009;73:1469-1477.
12. Liu G, Locascio JJ, Corvol JC, Boot B, Liao Z, Page K, et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. *Lancet Neurol*. 2017;16:620-629.
13. Hu MT, Szcwyczk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord*. 2014;29:351-359.
14. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2017;16:66-75.
15. Liu G, Boot B, Locascio JJ, Jansen IE, Winder-Rhodes S, Eberly S, et al. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol*. 2016;80:674-685.
16. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, Bronnick K, Lebedev A, Westman E, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82:2017-2025.
17. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, et al. White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80:1841-1849.
18. Gomperts SN, Locascio JJ, Rentz D, Santarlasci A, Marquie M, Johnson KA, et al. Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2013;80:85-91.
19. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1601-1608.
20. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23:2129-2170.
21. Frakey LL, Friedman JH. Cognitive effects of rasagiline in mild-to-moderate stage parkinson's disease without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29:22-25.
22. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, Pagan F, Davis MD, Choudhry A, et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2016;31:709-714.
23. Dashtipour K, Chen JJ, Kani C, Bahjri K, Ghamsary M. Clinical outcomes in patients with Parkinson's disease treated with a monoamine oxidase type-B inhibitor: a cross-sectional, cohort study. *Pharmacotherapy*. 2015;35:681-686.
24. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord*. 2011;26:1851-1858.
25. Shoulson I. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;126:171-175.
26. Dixit SN, Behari M, Ahuja GK. Effect of selegiline on cognitive functions in Parkinson's disease. *J Assoc Physicians India*. 1999;47:784-786.
27. Dalrymple-Alford JC, Jamieson CF, Donaldson IM. Effects of selegiline (deprenyl) on cognition in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18:348-359.
28. Knoll J. (-)Deprenyl (selegiline), a catecholaminergic activity enhancer (CAE) substance acting in the brain. *Pharmacol Toxicol*. 1998;82:57-66.