

Should patients with Parkinson's disease only visit a neurologist's office? - a narrative review of neuropsychiatric disorders among people with Parkinson's disease

Czy pacjenci z chorobą Parkinsona powinni kierować się jedynie do gabinetu neurologicznego? -
przegląd narracyjny zaburzeń neuropsychiatrycznych u osób z chorobą Parkinsona

Julita Szarpak¹ ABDEF, <https://orcid.org/0000-0002-5091-0235>,

Paulina Drożak¹ BEF, <https://orcid.org/0000-0002-2122-4332>,

Michał Piwoński¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0001-6510-8993>,

Hubert Wróblewski¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0002-1666-1650>

Justyna Moryłowska-Topolska² AEF, <https://orcid.org/0000-0002-2966-1983>

¹Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Early Intervention, Medical
University of Lublin, Poland

²Department of Clinical Neuropsychiatry, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease that is often accompanied by disorders such as depression, psychotic disorders, cognitive disorders, anxiety disorders, sleep disorders, impulse control disorders. The aim of the study was to review the literature and present the characteristics of neuropsychiatric disorders occurring in people suffering from Parkinson's disease, with the specification of the above-mentioned disorders.

Material and method: The literature available on the PubMed platform from 1986 to 2022 was reviewed using the following keywords: Parkinson's disease, depression, anxiety disorders, psychotic disorders, sleep disorders, cognitive disorders, impulse control disorders. Original studies, reviews, meta-analyses and internet sources were analyzed.

Results: The above-mentioned neuropsychiatric disorders appear with different frequency among people suffering from Parkinson's disease and occur at different times of its duration or even precede its onset for many years. The non-motor symptoms in the form of depressed mood, energy loss or changes in the rhythm of the day may result in a delay of appropriate therapy and thus in complications. Neuropathological changes in the course of Parkinson's disease as well as dopaminergic drugs used in its therapy influence the development of neuropsychiatric disorders.

Conclusions: In order to avoid misdiagnosis, practitioners should use, e.g. scales intended for patients with Parkinson's disease. To prevent the consequences of the aforementioned disease entities, methods of early diagnosis, determination of risk factors and standardization of the treatment process must be determined. Consistent care for patients with Parkinson's disease is significant, not only in the neurological field, but also in the psychiatric one.

Keywords: depression, anxiety disorders, Parkinson's disease, psychotic disorders, impulse control disorders

Streszczenie

Wstęp: Choroba Parkinsona jest chorobą neurodegeneracyjną z obecnymi objawami motorycznymi i neuropsychiatrycznymi. Nierzadko towarzyszą jej zaburzenia w postaci depresji, zaburzeń psychotycznych, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń lękowych, zaburzeń snu, zaburzeń kontroli impulsów. Celem pracy było dokonanie przeglądu literatury oraz przedstawienie charakterystyki zaburzeń neuropsychiatrycznych występujących u osób cierpiących na chorobę Parkinsona z wyszczególnieniem wyżej wymienionych zaburzeń.

Materiał i metoda: Dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego na platformie PubMed od 1986 do 2022 roku używając słów kluczy: choroba Parkinsona, depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze,

zaburzenia kontroli impulsów. Analizie poddano badania oryginalne, prace przeglądowe, metaanalizy oraz źródła internetowe.

Dyskusja: Wyżej wymienione zaburzenia neuropsychiatryczne pojawiają się wśród cierpiących z powodu choroby Parkinsona z niejednorodną częstotliwością, w różnych jej okresach, a nawet poprzedzają jej wystąpienie o wiele lat oraz są przyczyną powikłań. Niemotoryczna komponenta objawów choroby Parkinsona w postaci obniżenia nastroju, spadku energii czy zmian rytmu dnia może obniżyć czujność klinicysty skutkując opóźnieniem wdrożenia odpowiedniej terapii i utrudniać zapobieganie powikłaniom. Zmiany neuropatologiczne w przebiegu choroby Parkinsona a także stosowane w jej terapii leki dopaminergiczne mogą wpływać na rozwinięcie zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Wnioski: W celu prawidłowego diagnozowania zaburzeń neuropsychiatrycznych u osób z chorobą Parkinsona należy posługiwać się narzędziami, np. w postaci skal, które zostały opracowane specjalnie dla tej grupy chorych. Aby zapobiec konsekwencjom wcześniej wymienionych jednostek chorobowych należy dążyć do opracowania metod wczesnego ich rozpoznawania, ustalenia czynników ryzyka oraz standaryzacji procesu leczenia. Niezwykle istotnym wydaje się być wnikliwa diagnostyka i opieka nad pacjentami z chorobą Parkinsona nie tylko na polu neurologicznym ale również psychiatrycznym.

Słowa kluczowe: depresja, zaburzenia lękowe, choroba Parkinsona, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia kontroli impulsów

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive, neurodegenerative disease that is characterized by a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the presence of Lewy bodies [1]. It is the second most common neurological disorder in the world and is characterized by the fastest growing number of patients. Currently it affects more than 6 million people worldwide and it is estimated that by 2040 this number will have increased to over 12 million [2].

PD is manifested by motor symptoms (resting tremor, muscle stiffness, bradykinesia) as well as non-motor symptoms. The latter include, first of all, neuropsychiatric symptoms, including: depression, anxiety, psychotic symptoms, hallucinations, delusions, cognitive dysfunctions [3,4]. Mental disorders that appear in the course of Parkinson's disease and associated with it etiopathologically are coded in the ICD-10 classification in chapter F06 as "Other mental disorders caused by brain damage or dysfunction and somatic disease" [5]. Non-motor symptoms (e.g. depression or sleep disturbances) may precede the onset of tremors or muscle stiffness. Neuropsychiatric symptoms may outweigh motor symptoms and also manifest themselves in full-blown depression, psychotic syndromes, and finally dementia [6]. Table 1 presents the prevalence of particular psychopathological syndromes in the course of Parkinson's disease. Characteristically, most patients experience mental health problems at some time, and in late-stage Parkinson's disease they are common [7–9]. A research conducted among patients in the early, untreated stages of PD showed that the prevalence of neuropsychiatric disorders among them was up to 56% [6]. Whereas a research, which included patients in the late stages of this disease, revealed that in 92.2% of patients at least one psychopathological symptom was present, and in 75.5% of patients it was clinically significant [10].

Tab.1 The prevalence of mental disorders among people with PD.

Mental disorder	The prevalence
Dementia	30% ^[136] -83% ^[137]
Mild cognitive impairment	18.9% ^[23] -30% ^[20]
Psychotic disorders	6% ^[138] -60% ^[139,140]
Depressive disorders	2.7%-90% ^[141]
Anxiety disorders	6%-55% ^[142]
Sleep disorders	30%-80% ^[143]
Impulse control disorders	6%-43% ^[144]

The presence of psychiatric disorders among patients with PD is associated with a decreased quality of life, increased burden for care givers and increased risk of placing the patient in the nursing home [11–14]. However, studies showed that neuropsychiatric symptoms are often unrecognized and untreated due to factors, such as: lack of understanding of mental health problems, problems with access to mental healthcare and lack of proper recognition of psychiatric problems by clinicians [15–17]. Strategies used to treat neuropsychiatric symptoms during the course of PD include: adjustment of dopaminergic medication, use of psychotropic medication and psychological and behavioral interventions [18]. The treatment of neuropsychiatric symptoms, which accompany this disease, is complicated. Small amount of research concerning this issue is also a problem when it comes to management of these symptoms among patients [19].

Aim and method

The aim of the study was to review the literature and present the characteristics of neuropsychiatric disorders occurring in people suffering from PD. The focus was set on depressive disorders, psychotic disorders, cognitive disorders, anxiety disorders, sleep disorders and impulse control disorders. The literature available on the PubMed

platform from 1986 to 2022 was reviewed using the following keywords: Parkinson's disease, depression, anxiety disorders, psychotic disorders, sleep disorders, cognitive disorders, impulse control disorders. Original studies, reviews, meta-analyses and internet sources were analyzed.

Cognitive impairment

Cognitive dysfunctions are one of the most common non-motor symptoms in PD (Tab. 1). Cognitive decline affects both executive, visual-spatial, attention and memory functions [20]. The spectrum of cognitive impairment includes subjective cognitive impairment (SCD), mild cognitive impairment (MCI) and Parkinson's disease with dementia (PDD). It is estimated that dementia may affect up to 30% of Parkinsonian patients, and its percentage increases with duration of the disease [21]. It has been proven that PD predisposes up to a 6-fold higher risk of developing dementia compared to people without Parkinsonism of a similar age [22]. In a multicenter study, MCI was found in 25.8% of patients with PD, with participants most frequently presenting memory problems (13.3%; CI 11.6–15.3), followed by visual-spatial disturbances (11.0%; CI 9, 4–13.0), slightly less frequently executive function disorders (10.1%; 8.6–11.9) [23]. It should be taken into consideration that the data presented above may be underestimated, as in the long-term study in Sydney, dementia occurred in 83% of patients 20 years after the diagnosis of PD [24]. It is estimated that the average duration of dementia is 10 years from the diagnosis of PD [20].

In addition to the presence of Lewy bodies in the cortical and limbic systems, the presence of amyloid and tau plaques, vascular and neuroinflammatory changes and neurotransmitter abnormalities, there are reports of the influence of diabetes-related pathways on cognitive impairment in patients with PD [25]. In one study, the risk ratio of PD among people with type 2 diabetes was 1.85 (CI 1.23–2.80) compared to people without diabetes (38), while another study showed that insulin resistance was much more common among patients with PDD compared with Parkinsonism without dementia (the odds ratio of the increased risk of dementia correlated with insulin resistance was 1.5) [26]. Due to the above, taking into account the fact that it has a beneficial effect on neurodegeneration and improves cognitive abilities and memory after the use of anti-diabetic drugs, clinical trials are currently conducted, which may result in the implementation of new therapies in the treatment of PDD [25].

Noteworthy is the similarity between Lewy body dementia (DLB) and PDD. Despite the fact that they are manifested by a decrease in cognitive functions

and symptoms of Parkinsonism, a slightly different cognitive profile was shown [21]. In the case of PDD, a more significant decrease in executive functions can be observed, in the case of DLB, memory impairment and language dysfunction [27]. According to the principle, the diagnosis of DLB is considered if dementia precedes the symptoms of PD or occurs within a year. In other cases the diagnosis of PDD is made [28].

Non-pharmacological treatment includes transcranial direct current stimulation (tDCS), rTMS, deep brain stimulation (DBS), cognitive interventions and physical exercises [21]. Particularly with regard to the application of cognitive training, reports on its effectiveness are inconclusive. One of the meta-analyses did not show a beneficial effect of cognitive training on the improvement of cognitive abilities among patients with MCI in PD or PDD, emphasizing the need for further research [29]. Interestingly, some physical exercise has a beneficial effect on global cognitive functions, processing speed, maintaining attention and mental flexibility in patients with Parkinsonism [30].

In pharmacological treatment, cholinesterase inhibitors have found application. A study from 2004 showed moderate statistically significant improvement in dementia associated with PD in patients taking rivastigmine, and the efficacy was similar to that seen in the Alzheimer's disease treatment trials. Treatment with rivastigmine resulted in increased frequency of nausea, vomiting and tremors compared to placebo [31]. This drug has been registered by the FDA and EMA (European Medicines Agency) as a therapy for mild and moderate PDD [21]. Opinions are divided on the use of memantine. Although, based on one of the studies, it was found that its use may be beneficial among patients with PDD [32], in another, there were no statistically significant differences between the drug and placebo groups [33]. It should also be noticed that there was a correlation between the use of anticholinergic drugs and the deterioration of cognitive functions in the course of PD. In one study involving 8 years of follow-up, a median decrease in the MMSE scale of 6.5 points was reported among people taking anticholinergic drugs, compared with a median decrease of 1 point among patients not taking these drugs [34].

Psychotic disorders

In the course of PD, psychotic symptoms are also observed, the course of which is in some way characteristic of this disease. Their frequency is estimated from 6% to even 60% (Tab. 1) [35–37]. In the early stages of PD, the so-called passage hallucinations dominate, which are manifested by a short-term sensation of a moving object in the field of view, illusions and hallucinations about the presence of a person nearby patients. Visual

hallucinations, which may affect 22-38% of patients [38], prevail at a later stage. They manifest mainly by short-term perception of known or unknown people or animals, especially at night, in silence, when the lighting is scant. These symptoms often occur at least once a week. Especially in older patients, visual hallucinations may be accompanied by both auditory and tactile hallucinations, very rarely olfactory and illusions [39,40]. Pareidolia has also been reported more frequently [41]. Slightly rarer psychotic symptoms in patients with PD are delusions, most often related to infidelity [39]. It should be taken into consideration that the pathophysiology of the symptoms described above is multifactorial. Dopaminergic drugs used in the PD treatment may affect the manifestation of psychotic symptoms, but in some patients some of them occur before the start of therapy. Therefore, structural and neurochemical changes in the central nervous system should also be considered the causes of psychotic disorders in Parkinsonism [42].

Patients with PD psychotic disorders were more likely to die than those with Parkinsonism without psychotic symptoms. There was also a strong correlation between cognitive impairment and dementia and the occurrence of psychotic symptoms [38,43]. Moreover, older patients and people suffering from sleep disorders in the course of Parkinsonism also exhibit psychotic symptoms more often [38,44]. On the other hand, people with PD, who experienced visual hallucinations earlier, were more likely to develop dementia and had reduced criticism about the experienced psychotic symptoms [45]. The onset of psychotic symptoms is associated with more frequent placement of patients in nursing homes [46].

Starting the treatment for psychotic symptoms, the first thing that should be considered is reducing the dose of anti-Parkinson's drugs to the lowest possible level. In addition, it is suggested to avoid polypharmacy and to use short-acting levodopa if possible. In the absence of improvement, the use of atypical antipsychotics is a reasonable solution [40,42]. The efficacy of clozapine has been proven [47-49], but it should be noted that its use is limited due to the need to monitor blood counts due to the risk of agranulocytosis and the occurrence of other side effects, such as sedation, weight gain, constipation, urinary incontinence or an adverse effect on the cardiovascular system [50]. Several studies have shown worsening of symptoms associated with PD as a result of the use of clozapine [48,49], but it has been assumed that clozapine does not significantly worsen motor symptoms in PD [51]. Pimavanserin, selective reverse agonist of the 5-HT_{2A} receptors, which was first approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of Parkinson psychotic disorders, is also highly effective [52,53]. Two studies reported a reduction in the incidence of psychotic

symptoms compared to placebo [54,55]. Importantly, no serious side effects were observed during the use of the drug, apart from a slight prolongation of the QT interval. Confusion and peripheral edema are the most common side effects [53,56]. Pimavanserin does not interact with levodopa and carbidopa [53]. Despite emerging reports of an increased risk of mortality in elderly people with dementia associated with the use of pimavanserin [57-59], its usage does not negatively affect the risk of death compared to other atypical antipsychotics [60]. Moreover, pimavanserin did not worsen motor activity, unlike other antipsychotic drugs [46]. Non-pharmacological methods should also be considered in the treatment of psychotic symptoms in the course of PD. A statistically significant reduction in psychotic symptoms and depression after electroconvulsive therapy has been demonstrated [61]. It is also recommended to provide the patient with adequate circadian rhythms, ensure that the sensory organs function as well as possible, and use cognitive strategies to make the patient aware of the disorder psychotic [40].

Depressive disorders

Depressive disorders are one of the most common mental disturbances which accompany PD [62]. The prevalence of depressive disorders among patients with this disease according to literature varies between 2.7% and 90% (Tab. 1). Possible causes of these differences could be: characteristics of the researched group, method of diagnosis, type of depressive disturbances taken into account in the research and applied statistical methods. In a meta-analysis conducted by Jennifer S.A.M. et al., the authors were determining the prevalence of depressive disorders among patients with PD taking into account different places of the research and different approaches to diagnosis. The overall prevalence of major depression in patients with this disease was 17%, mild depression - 22%, and the incidence of dysthymia was 13%. In turn, clinically significant depressive symptoms, independent of the presence of depressive disorders defined by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), were present in 35% of patients [3]. Depressive disorders could occur during every stage of PD [63]. A research which included patients in early, untreated stages of this disease showed that 14% of them showed clinically significant depressive symptoms [64]. Depressive disorders are also a risk factor of PD and could precede the emergence of motor symptoms by many years [65]. It was also proven that depressive disorders were present in patients on average 10.2 ($\pm$ 9.7) years before obtaining the diagnosis of PD [66]. Moreover, at the moment of diagnosis, 9.2% of patients had a history of depressive disorders, comparing to 4.0% of people from the control group [67]. Depressive disorders could also occur in the late stage of PD, for

example in a research by Hommel et al., the prevalence at this stage of the disease was 34.5% [10].

Several risk factors of depressive disorders during the course of PD were identified, such as: female gender, younger age, long duration of the disease, akinetic-hypertonic type of the disease, motor disability, higher kinetic disturbances and higher muscle stiffness, right-sided dominance of symptoms, presence of other neuropsychiatric symptoms, other neuropsychiatric comorbidities, past history of neuropsychiatric problems, higher doses of levodopa, sleep disturbances and restless legs syndrome (RLS) [43,68–78].

The etiology of depressive disorders among patients with PD is multifactorial and consists of reaction to chronic disease which leads to disability and/or neuropathological processes including abnormalities in central monoamine neurotransmitters (dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems) [79,80]. A research carried out among 245 patients with PD, which compared patients with depression to healthy individuals, showed that depression which accompany this disease is probably caused rather by neuropathological changes in the central nervous system than environmental and psychological factors [77]. It was demonstrated that depressive disorders in PD are associated with decreased volume of hippocampus and amygdala, as well as with increased metabolism in the amygdala [81–83]. A double-sided decrease in the local cerebral blood flow in medial prefrontal cortex is often observed in patients with PD and depression [84]. Moreover, depression in patients with PD could be associated with a decrease of volume of grey matter and white matter in the orbitofrontal cortex, temporal area and limbic system [85–87].

Depressive disorders in patients with PD is characterized by increased dysphoria, irritability and pessimism about the future, whereas feelings of inadequacy and guilt are at a low level [88]. The fact that many depressive symptoms overlap symptoms of PD could be a diagnostic problem. These are: fatigue, low energy, psychomotor retardation, hypomimia, deterioration of intellectual abilities, problems with concentration, decreased appetite and insomnia [62,89]. Decreased appetite and early morning awakenings are definitely more common among patients with PD with comorbid depressive disorders. Symptoms such as bradykinesia, fatigue or insomnia are common, but have a small differentiating value [88]. Moreover, alexitymia, defined as inability to identify, understand and name emotions with words, is common among individuals with depression and PD, because it affects 18–24% of cases [90]. Symptoms of depression in PD are more common and severe in phases of disability (“off” phase) than in phases of functionality (“on” phase) [91]. In order to avoid the underdiagnosing

of depression among patients with PD, a working group of National Institute of Health recommends an approach in which the overlapping somatic symptoms are treated as traits of depressive disturbances and not only as symptoms of PD itself. [92]. The occurrence of depressive disorders in PD is associated with an increased risk of complications in the late stages of PD, such as dementia, falls and care giver distress [93,94].

One of the biggest challenges in treating depressive disorders accompanying PD is not only diagnosing the issue, but also treating depression until remission is achieved. However, only 20–25% of patients with depression in PD obtain antidepressant treatment and nursing care [16]. Still, there is a lack of guidelines concerning the treatment of depression among patients with PD, because it is hard to consolidate results of existing research into concrete recommendations [95]. Latest randomized clinical studies have proven the efficacy of tricyclic antidepressants (TCA), citalopram and venlafaxine, whereas results concerning the effectiveness of paroxetine were contradictory [96,97]. Liu et al., Troeung et al. and Bomasang-Layno et al. in their meta-analyses confirmed higher efficacy of TCA than selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the treatment of depression in patients with PD [98–100]. However, the use of SSRI is associated with smaller risk of occurrence and lower severity of side effects and lower mortality rate compared to TCA [95]. Among non-pharmacological methods of treatment of depression in PD there are: psychotherapy, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and electroconvulsive therapy. Psychotherapy is a good option for patients with PD, who do not want to take antidepressant drugs or have contraindications to using them [95]. To date, only two randomized controlled studies concerning the use of cognitive-behavioral therapy in depression in PD were published and both showed a significant advantage of psychotherapy over placebo with huge effects and high response rates to therapy [101,102]. Current meta-analyses provided evidence that the use of rTMS was associated with higher effectiveness than placebo. The therapeutic effect was close to SSRI. Moreover, rTMS showed an additional benefit which was an improvement in motor functions among subjected patients [103]. The electroconvulsive therapy (ECT) could be considered in patients with PD with treatment-resistant depression [95]. Borisovskaya et al. [104] analyzed the treatment of 116 patients in a systematic review of PD patients undergoing electroconvulsive therapy and reported improvement in 93% of patients. Additionally, 83% of patients showed improvement in motor symptoms. However, there were side effects: 27% of patients experienced delirium, 9% experienced transient confusion and 1 patient died of a

heart attack.

Anxiety disorders

Despite the undoubted level of disability that may result from anxiety disorders, their occurrence in the course of PD has not received as much attention in the literature as it is in the case of depressive disorders. Anxiety disorders may appear in up to 40% of patients with PD (in the form of generalized anxiety disorders, panic attacks and social phobia), and up to 80% of people affected by these symptoms also suffer from depressive disorders. As for the time of occurrence, the symptoms of anxiety disorders can most often occur in the course of non-motor fluctuations, in particular during moments of "switch-off" or at specific times of the day (e.g. late afternoon or early evening). Importantly, these symptoms often precede the onset of the first symptoms of PD itself, even up to 20 years earlier. However, their pathogenesis and etiology are not known unequivocally. The Parkinson Anxiety Scale (PAS) may be helpful in assessing anxiety disorders in the course of PD, as other similar scales are not specific for this disease [105]. PAS is highly sensitive and specific for its use as a screening or diagnostic tool. It includes subscales for persistent anxiety, episodic anxiety and avoidance behavior [106].

In anxiety disorders in the course of PD, antidepressants from the group of SSRI and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) are used as first-line drugs. It should be noted, however, that there are no relevant clinical trials in this topic that would unequivocally confirm the effectiveness of these groups, as the results of already conducted studies often remain inconclusive [96,97]. It should be noted, however, that apart from the commonly used SSRIs and SNRIs, there is a group of patients in whom anxiety disorders result in disability in everyday life, hence the use of benzodiazepines (e.g. lorazepam, alprazolam or clonazepam), which due to their side effects in sedation, gait disturbances or cognitive impairment should be considered with great caution [107]. It is also recommended to use non-pharmacological approaches in the form of, for example, cognitive behavioral psychotherapy (CBT) [108].

Sleep disorders

Sleep disorders are an important group of neuropsychiatric diseases occurring in PD, as they may affect up to 90% of patients (Tab. 1), significantly reducing the quality of life, often leading to a decrease in cognitive abilities [109,110]. The most common sleep disorders include: insomnia associated with disturbances of both sleep initiation and maintenance, hypersomnia, sleep fragmentation, nightmares, sleep-related movement disorders (e.g. RLS, delayed or accelerated non-rapid

eye movement (NREM) or rapid eye movement (REM) sleep syndrome or also REM sleep behavior disorder (RBD)) [110,111]. It is worth noting that the last of these conditions may be a prodromal symptom of the developing neurodegenerative process, and in combination with affective disorders and olfactory disorders - specifically of PD [111].

Regarding the therapeutic potential of sleep disorders, they will depend on etiology and are primarily based on adjustments to the primary treatment of PD (primarily Parkinsonian sleep disorders, RLS or periodic limb movement syndrome during sleep), albeit in some cases states, it can be assisted by other means. Thus, in the case of RBD, clonazepam finds its application in clinical practice despite the lack of unequivocal results of randomized clinical trials, similarly, melatonin [112,113] or eszopiclone [114] can be used. A major problem in patients with PD may be excessive daytime sleepiness, where the use of caffeine [115], modafinil [116–118] or methylphenidate [119].

Impulse control disorders

Among impulse control disorders (ICDs) that are encountered in the course of PD, one can distinguish primarily compulsive gambling, shopping, sexual behavior or compulsive food consumption [120,121]. The aspect of the above-mentioned disorders remains important as attention is drawn to their increased incidence in treated patients compared to de novo patients who have not received any therapy so far. Moreover, it is worth noting that patients are often not aware of or even hide their disorders, either because they are not aware of their harmfulness or perceive them as something embarrassing [121,122]. However, the scale of the problem cannot be ignored, as the incidence of ICD in patients with PD is as high as 14%, with up to 29% of them having two or more disorders [123]. Additionally, the 5-year cumulative risk of their occurrence is even 46% [124].

There are three groups of risk factors for the development of ICD in patients with PD. The first are factors related to the patient's medical history and family history, i.e. alcoholism or gambling in the family or occurring in the patient, personality traits related to impulsivity, the occurrence of depression and / or anxiety disorders, but also young age and male gender [120,123,125]. The second group includes the use of high doses of levodopa [123], amantadine [126], monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors [127] and the compulsive use of dopaminergic drugs [128]. The third group of risk factors includes disorders related to neurotransmission. One can distinguish neurobiological features such as dopamine dysregulation syndrome (DDS) [129,130], lower accessibility of the dopamine transporter in the striatum

[29] and specific polymorphisms of single nucleotides (e.g. serotonin 2A receptor, κ or μ opioid receptors and dopamine decarboxylase) [131].

As the occurrence of ICD may not occur for many years after the initiation of treatment against PD, long-term monitoring of the patient for these disorders is advisable [132]. Very often, their appearance is the result of discontinuation of dopaminergic therapy with a subsequent increase in the dose of levodopa [133].

There is still no consensus on the treatment of ICD in patients with PD. For this purpose, numerous therapeutic approaches are used, including both antidepressants and antipsychotics, although at present, to the best of the authors' knowledge, there are no randomized clinical trials that would confirm their effectiveness in this indication. The only exception among therapeutic options, which clearly reduces the severity of ICD symptoms, is deep brain stimulation with postoperative dose reduction of dopaminergic drugs [134,135].

Conclusions

Neuropsychiatric disorders such as depressive disorders, psychotic disorders, cognitive disorders, anxiety disorders, sleep disorders, and impulse control disorders are not infrequently associated with PD. Of the above, depression, anxiety disorders, and sleep disorders can precede motor dysfunction in PD by many years. Their

diagnosis in people with PD is associated with an increased incidence of complications such as dementia (depressive disorders, psychotic disorders, sleep disorders), falls and stress in caregivers (depressive disorders), and even death (psychotic disorders). The neuropsychiatric symptoms associated with PD, such as depressed mood, decreased energy, or changes in sleep rhythm, are often the reason why the above-mentioned disorders are not diagnosed. In the correct diagnostic process, a useful tools are scales dedicated specifically to patients with PD, such as the PAS for the diagnosis of anxiety disorders. The review included proposals for new therapeutic approaches. The insufficient number of studies on the treatment of neuropsychiatric disorders associated with PD and the lack of consolidation of their results into specific recommendations result in difficulties in selecting an effective treatment. This is a problem of great importance in the daily clinical practice of psychiatrists. Cognitive interventions in PD patients have beneficial effects in people with depression, psychotic and anxiety disorders, but their effect is inconclusive in dementia and impulse control disorders. As a neurodegenerative disease, PD remains in the domain of neurology. However, people with PD who simultaneously experience neuropsychiatric disorders may benefit not only from cooperation with a neurologist, but also with a group of specialists such as psychiatrists, psychotherapists, and psychologists.

Wstęp

Choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się utratą neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz obecnością ciał Lewy'ego [1]. Jest drugą najczęstszą chorobą neurologiczną na świecie oraz charakteryzuje się najszybciej zwiększającą się liczbą pacjentów. Aktualnie dotyka ponad 6 milionów ludzi na całym świecie i szacuje się, że do 2040 roku liczba ta wzrośnie do ponad 12 milionów [2].

PD manifestuje się objawami motorycznymi (drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa, spowolnienie) oraz pozamotorycznymi. Do tych ostatnich należą przede wszystkim objawy neuropsychiatryczne, między innymi: depresja, lęk, objawy psychotyczne halucynacje, urojenia, dysfunkcje poznawcze [3,4]. Zaburzenia psychiczne, które pojawiają się w przebiegu choroby Parkinsona i związane z nią etiopatogenetycznie są kodowane w klasyfikacji ICD-10 w rozdziale F06 jako „Inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu i chorobą somatyczną” [5]. Objawy pozamotoryczne (np. depresja, czy zaburzenia snu) może wyprzedzić pojawienie się drżenia czy sztywności mięśniowej. Objawy neuropsychiatryczne mogą

przeważać nad symptomami motorycznymi i przejawiać się również pełnoobjawowymi zespołami depresyjnymi, psychotycznymi czy w końcu otępieniem [6]. W tabeli nr 1 przedstawiono częstość występowanie poszczególnych zespołów psychopatologicznych w przebiegu choroby Parkinsona. Charakterystyczne jest to, że większość pacjentów w pewnym jej okresie doświadcza problemów psychicznych, a w późnym stadium choroby Parkinsona są one powszechne [7–9]. Badanie przeprowadzone wśród osób będących we wczesnych, nieleczonych stadiach

Tab.1 Częstość występowania zaburzeń psychicznych występujących u osób chorobą Parkinsona

Zaburzenie psychiczne	Częstość występowania
Otępienie	30% ^[136] -83% ^[137]
Łagodne zaburzenia poznawcze	18.9% ^[23] -30% ^[20]
Zaburzenia psychotyczne	6% ^[138] -60% ^[139,140]
Zaburzenia depresyjne	2.7%-90% ^[141]
Zaburzenia lękowe	6%-55% ^[142]
Zaburzenia snu	30%-80% ^[143]
Zaburzenia kontroli impulsów	6%-43% ^[144]

PD wykazało, że częstość współwystępowania u nich zaburzeń neuropsychiatrycznych wynosiła aż do 56% [6]. Z kolei badanie obejmujące pacjentów w późnych stadiach tej choroby wykazało, że u 92.2% występował przynajmniej jeden objaw psychopatologiczny, a u 75.5% badanych był on istotny klinicznie [10].

Obecność zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów z PD wiąże się z obniżoną jakością życia chorego, zwiększonym obciążeniem dla opiekunów oraz zwiększonym ryzykiem umieszczenia chorego w placówce opiekuńczej [11–14]. Mimo tego badania wykazały, że zaburzenia neuropsychiatryczne często są nierozpoznawane oraz nieleczone z powodu czynników takich, jak brak pełnego zrozumienia problemów psychicznych, problemy z dostępem do opieki oraz brak prawidłowego wykrywania przez klinicystów [15–17]. Do strategii ich leczenia w PD zalicza się dostosowanie leczenia dopaminergicznego, użycie leczenia psychotropowego oraz interwencji behawioralne i psychologiczne [18]. Leczenie zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszących tej chorobie jest skomplikowane. Nie pomaga w tym również mała ilość badań dotyczących tego zagadnienia [19].

Cel i metoda

Celem pracy było dokonanie przeglądu literatury oraz przedstawienie charakterystyki zaburzeń neuropsychiatrycznych występujących u osób z PD. Skupiono się na zaburzeniach depresyjnych, zaburzeniach psychotycznych, zaburzeniach funkcji poznawczych, zaburzeniach lękowych, zaburzeniach snu oraz zaburzeniach kontroli impulsów. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego na platformie PubMed do 2022 roku używając słów kluczy: choroba Parkinsona, depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze, zaburzenia kontroli impulsów.

Zaburzenia poznawcze

Dysfunkcje poznawcze są jednymi z najczęstszych symptomów pozamotorycznych występujących w przebiegu PD (Tab.1). Spadek zdolności poznawczych dotyczy zarówno funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych, dotyczących uwagi oraz pamięci [20]. Spektrum zaburzeń poznawczych obejmuje subiektywny spadek poznawczy (ang. subjective cognitive impairment, SCI), łagodne zaburzenia poznawcze (ang. mild cognitive impairment, MCI) oraz otępienie (ang. Parkinson's disease with dementia, PDD). Szacuje się, że otępienie może dotyczyć nawet 30% pacjentów z parkinsonizmem, a ich odsetek wzrasta wraz z czasem trwania choroby [21]. Dowiedziono, iż PD predysponuje nawet do 6-krotnie większego ryzyka zachorowania na demencję w porównaniu z osobami bez parkinsonizmu w podobnym

wieku [22]. W jednym z wieloośrodkowych badań wykazano występowanie MCI u 25.8% pacjentów z PD, przy czym uczestnicy najczęściej prezentowali problemy z pamięcią (13.3%; CI 11,6–15,3), następnie zaburzenia dotyczące funkcji wzrokowo-przestrzennych (11,0%; 9,4–13,0), nieco rzadziej zaburzenia funkcji wykonawczych (10,1%; 8,6–11,9) [23]. Należy mieć na uwadze, że przedstawione powyżej dane mogą być niedoszacowane, bowiem w długookresowym badaniu z Sydney demencja wystąpiła u 83% pacjentów po 20 latach od rozpoznania PD [24]. Szacuje się, iż średni czas wystąpienia otępienia wynosi 10 lat od rozpoznania PD [20].

Oprócz występowania ciał Lewy'ego w układzie korowym i limbicznym, obecności blaszek amyloidowych oraz tau, zmian naczyniowych, neurozapalnych czy nieprawidłowości neuroprzekazników pojawiają się doniesienia dotyczące wpływu szlaków związanych z cukrzycą na zaburzenia funkcji poznawczych wśród pacjentów z PD [25]. W jednym z badań uzyskano współczynnik ryzyka wystąpienia PD wśród osób chorujących na cukrzycę typu 2 wynoszący 1,85 (CI 1,23–2,80) w porównaniu do osób bez cukrzycy (38), z kolei inne badanie dowiodło znacznie częstszą insulinooporność wśród pacjentów z PDD w porównaniu z parkinsonizmem bez otępienia (iloraz szans zwiększonego ryzyka otępienia skorelowanego z insulinoopornością wyniósł 1,5) [26]. W związku z powyższym, biorąc również pod uwagę fakt wywierania korzystnego wpływu na neurodegenerację, poprawę zdolności poznawczych oraz pamięci po zastosowaniu leków przeciwcukrzycowych, aktualnie trwają badania kliniczne, co być może poskutkuje wdrożeniem nowych terapii w leczeniu PDD [25].

Na uwagę zasługuje fakt podobieństwa między otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB) a otępieniem w PDD. Pomimo, że objawiają się one spadkiem funkcji poznawczych oraz objawami PD wykazano nieco inny profil poznawczy [21]. W przypadku PDD da się zaobserwować znaczniejszy spadek funkcji wykonawczych, w przypadku DLB z kolei osłabienie pamięci oraz zaburzenia funkcji językowych [27]. Stosując przyjętą zasadę uznaje się postawienie diagnozy DLB, jeśli otępienie poprzedza objawy PD lub występuje w ciągu roku od jego wystąpienia, w innych przypadkach stawia się rozpoznanie PDD [28].

W leczeniu pozafarmakologicznym zastosowanie znalazły przeczaszkowa stymulacja stałoprądowa (tDCS- transcranial direct current stimulation), rTMS, głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation, DBS), interwencje poznawcze oraz ćwiczenia fizyczne [21]. Szczególnie w odniesieniu do zastosowania treningu poznawczego doniesienia dotyczące jego skuteczności są niejednoznaczne. W jednej z metaanaliz nie wykazano korzystnego wpływu wykorzystania treningu

poznawczego na poprawę zdolności poznawczych wśród pacjentów z MCI w PD lub PDD, podkreślając konieczność prowadzenia dalszych badań [29]. Co ciekawe, niektóre ćwiczenia fizyczne wywierają korzystny wpływ na globalne funkcje poznawcze, szybkość przetwarzania, podtrzymanie uwagi oraz elastyczność umysłową pacjentów z PD [30].

W leczeniu farmakologicznym zastosowanie znalazły inhibitory cholinesterazy. W badaniu przeprowadzonym w 2004 roku uzyskano umiarkowaną, istotną statystycznie poprawę PDD wśród pacjentów przyjmujących rywastygminę, ponadto skuteczność okazała się być podobna do odnotowanej w badaniach dotyczących leczenia choroby Alzheimera. Terapia rywastygminą skutkowała zwiększoną częstością nudności, wymiotów oraz drżenia w porównaniu z placebo [31]. Lek ten został zarejestrowany przez FDA oraz Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) jako terapia łagodnego oraz umiarkowanego PDD [21]. W kwestii stosowania memantyny zdania są podzielone. Chociaż na podstawie jednego z badań stwierdzono, iż jej stosowanie może być korzystne wśród pacjentów z PDD [32], w innym nie odnotowano istotnie statystycznych różnic między grupami otrzymującymi lek a placebo [33]. Należy również mieć na uwadze fakt, iż odnotowano korelację między stosowaniem leków antycholinergicznymi a pogorszeniem funkcji poznawczych w przebiegu PD. W jednym z badań obejmujących 8-letnią obserwację odnotowano medianę spadku w skali MMSE na poziomie 6,5 punktu wśród osób stosujących leki antycholinergiczne w porównaniu z medianą spadku o 1 punkt wśród pacjentów nie przyjmujących tych leków [34].

Zaburzenia psychiatryczne

W przebiegu PD obserwuje się również objawy psychiatryczne, których przebieg jest w pewien sposób charakterystyczny dla tej choroby. Ich częstość szacuje się od 6% do nawet 60% (Tab. 1) [35–37]. We wczesnym etapie PD dominują tak zwane omamy przejścia, objawiające się krótkotrwałym wrażeniem przemieszczającego się obiektu w polu widzenia, iluzje oraz omamy dotyczące obecności osoby w pobliżu chorego. Halucynacje wzrokowe, które mogą dotyczyć od 22-38% pacjentów [38], przeważają natomiast w późniejszym etapie. Manifestują się głównie krótkotrwałym dostrzeganiem znanych lub nieznanymi osób czy też zwierząt, szczególnie w nocy, w ciszy, gdy oświetlenie jest znikome. Objawy te często występują co najmniej raz w tygodniu. Szczególnie u starszych pacjentów, halucynacjom wzrokowym mogą towarzyszyć halucynacje słuchowe, dotykowe, niezwykle rzadko węchowe oraz iluzje [39,40]. Odnotowano również częstsze występowanie pareidolii [41]. Nieco rzadszymi objawami psychiatrycznymi u pacjentów z PD są urojenia,

najczęściej dotyczące niewierności [39]. Należy mieć na uwadze fakt, iż patofizjologia opisywanych wyżej objawów jest wieloczynnikowa. Stosowane w leczeniu PD leki dopaminergiczne mogą wpływać na ujawnianie się objawów psychiatrycznych, jednak u części pacjentów niektóre z nich występują już przed rozpoczęciem terapii. W związku z powyższym za przyczyny zaburzeń psychiatrycznych w parkinsonizmie należy również uznać zmiany strukturalne oraz neurochemiczne w ośrodkowym układzie nerwowym [42].

Wśród pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi w przebiegu PD odnotowano większe prawdopodobieństwo zgonu w porównaniu z osobami z parkinsonizmem bez objawów psychiatrycznych. Wykazano również silną korelację między upośledzeniem funkcji poznawczych i otępieniem a występowaniem objawów psychiatrycznych [38,43]. Ponadto, starsi pacjenci oraz osoby z zaburzeniami snu w przebiegu parkinsonizmu również częściej prezentują objawy psychiatryczne [38,44]. Z kolei osoby chorujące na PD, u których omamy wzrokowe występowały wcześniej, częściej zapadały na otępienie oraz miały zmniejszony krytycyzm dotyczący doznawanych objawów psychiatrycznych [45]. Wystąpienie objawów psychiatrycznych wiąże się z częstszym umieszczaniem pacjentów w domach opieki [46].

Rozpoczynając leczenie objawów psychiatrycznych należy przede wszystkim zredukować dawkę leków przeciwparkinsonowskich do możliwie najniższej. Ponadto sugeruje się unikanie polipragmazji oraz w miarę możliwości stosowanie lewodopy w postaci krótkodziałającej. W przypadku braku poprawy, rozsądnym rozwiązaniem jest stosowanie atypowych leków przeciwpsychiatrycznych [40,42]. Udowodniono skuteczność kłozapiny [47–49], przy czym należy zwrócić uwagę, iż jej zastosowanie jest ograniczone ze względu na konieczność kontrolowania morfologii krwi z uwagi na ryzyko wystąpienia agranulocytozy oraz występowanie innych działań niepożądanych, jak sedacja, przyrost masy ciała, zaparcia, nietrzymanie moczu czy niekorzystne oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy [50]. Kilka badań wykazało pogorszenie objawów towarzyszących PD wskutek stosowania kłozapiny [48,49], przyjęto jednak, iż kłozapina nie pogarsza istotnie objawów motorycznych w PD [51]. Pimawanseryna, selektywny odwrotny agonista receptorów serotonergicznymi 5-HT_{2A}, który jako pierwszy został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) do leczenia zaburzeń psychiatrycznych towarzyszących parkinsonizmowi również cechuje się wysoką skutecznością [52,53]. W dwóch badaniach odnotowano zmniejszenie częstości występowania objawów psychiatrycznych w porównaniu z placebo [54,55]. Co istotne, nie zaobserwowano

poważnych działań niepożądanych występujących podczas stosowania leku poza nieznacznym wydłużeniem odstępu QT. Za najczęstsze działania niepożądane można uznać splątanie oraz obrzęki obwodowe [53,56]. Pimawanseryna nie wchodzi w interakcje z lewodopą i karbidopą [53]. Pomimo pojawiających się doniesień dotyczących zwiększonego ryzyka śmiertelności wśród osób starszych z demencją związanego ze stosowaniem pimawanseryny [57–59], jej wykorzystanie nie wpływa negatywnie na ryzyko zgonu w porównaniu do innych atypowych leków przeciwpsychotycznych [60]. Co więcej, pimawanseryna nie pogarszała motoryki, w przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych [46]. W leczeniu objawów psychotycznych w przebiegu PD należy również rozważyć zastosowanie metod pozafarmakologicznych. Wykazano istotną statystycznie redukcję objawów psychotycznych oraz depresji po zastosowaniu terapii elektrowstrząsowej [61]. Zalecane jest również zapewnienie pacjentowi odpowiednich rytmów dobowych, zadbanie o to, by narządy zmysłów funkcjonowały prawidłowo w jak największym stopniu oraz stosowanie strategii poznawczych mających na celu uświadomienie pacjenta o występowaniu zaburzeń psychotycznych [40].

Zaburzenia depresyjne

Zaburzenia depresyjne są jednymi z najczęstszych zaburzeń psychicznych towarzyszących PD [62]. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych u osób z tą chorobą podawana w literaturze waha się pomiędzy 2.7% a nawet 90% (Tab. 1). Prawdopodobnymi przyczynami tych różnic mogą być m.in. charakter badanej grupy, sposób ustalenia diagnozy, rodzaj zaburzeń depresyjnych branych pod uwagę w badaniu oraz stosowane metody statystyczne. W metaanalizie autorstwa Jennifer S.A.M. i wsp. określano częstość występowania zaburzeń depresyjnych u pacjentów z PD biorąc pod uwagę różne miejsca przeprowadzenia badania oraz odmienne podejścia do diagnozy. Ogólna częstość dużej depresji u pacjentów z tą chorobą wyniosła 17%, częstość łagodnej depresji – 22%, a częstość dystymii – 13%. Z kolei klinicznie znaczące objawy depresyjne, niezależne od obecności zaburzeń depresyjnych zdefiniowanych przez DSM (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), obecne były u 35% chorych [3]. Zaburzenia depresyjne mogą pojawić się w każdej fazie PD [63]. Badanie, które objęło pacjentów we wczesnych, nieleczonych stadiach tej choroby wykazało, że 14% z nich posiadało klinicznie znaczące symptomy depresyjne [64]. Zaburzenia depresyjne są również czynnikiem ryzyka PD i mogą poprzedzić wystąpienie objawów motorycznych o wiele lat [65]. Wykazano, że zaburzenia te były obecne u pacjentów średnio o 10.2 ($\pm$ 9.7) lat przed otrzymaniem diagnozy PD [66]. Ponadto,

w momencie diagnozy PD, 9.2% pacjentów posiadało historię zaburzeń depresyjnych, w porównaniu z 4.0% osób z grupy kontrolnej [67]. Zaburzenia depresyjne mogą również wystąpić w późnym stadium PD, np. w badaniu Hommela i wsp. ich częstość w tym stadium wynosiła 34.5% [10].

Do czynników ryzyka wystąpienia depresji towarzyszącej PD należą: płeć żeńska, młodszy wiek, dłuższy czas trwania choroby, postać akinetyczno-hipertoniczna choroby, niepełnosprawność ruchowa, większe zaburzenia ruchowe i większa sztywność, przewaga symptomów po prawej stronie ciała, obecność innych symptomów neuropsychiatrycznych, neuropsychiatryczne choroby towarzyszące, obecność problemów psychiatrycznych w przeszłości, wyższe dzienne dawki lewodopy, zaburzenia snu oraz zespół niespokojnych nóg (ang. restless leg syndrome, RLS) [43,68–78].

Etiologia zaburzeń depresyjnych u pacjentów z PD jest wieloczynnikowa, na którą składa się reakcja na przewlekłą, prowadzącą do inwalidztwa chorobę oraz/lub procesy neuropatologiczne obejmujące nieprawidłowości w ośrodkowych systemach neuroprzekazników monoaminowych (układzie dopaminergicznym, noradrenergicznym i serotonergicznym) [79,80]. Badanie przeprowadzone u 245 pacjentów z PD, w którym porównano osoby z depresją do osób zdrowych wskazywało, że depresja towarzysząca PD prawdopodobnie spowodowana była raczej przez zmiany neuropatologicznymi w centralnym układzie nerwowym niż czynnikami środowiskowymi i psychologicznymi [77]. Wykazano, że zaburzenia depresyjne w PD wiążą się ze zmniejszeniem objętości hipokampa oraz ciała migdałowatego oraz ze zwiększonym metabolizmem w ciele migdałowatym [81–83]. Obustronny spadek miejscowego przepływu mózgowego w przyśrodkowej korze przedczołowej jest często obserwowany u pacjentów z PD i depresją [84]. Ponadto, okazuje się, że depresja u osób z PD mogą być związana ze zmniejszeniem objętości istoty szarej oraz istoty białej w korze oczodołowo-czołowej, okolicy skroniowej oraz w układzie limbicznym [85–87].

Zaburzenia depresyjne u osób z PD charakteryzują się podwyższonym poziomem dysforii, rozdrażnieniem oraz pesymizmem dotyczącym przyszłości, natomiast poczucie nieadekwatności i poczucie winy są na niskim poziomie [88]. Problemem diagnostycznym może być to, że wiele objawów depresyjnych nakłada się na objawy PD. Są to: zmęczenie, spadek energii, spowolnienie psychoruchowe, hipomimia, pogorszenie funkcji intelektualnych, zaburzenia koncentracji uwagi, spadek apetytu oraz bezsenność [62,89]. Zmniejszony apetyt oraz wcześniejsze budzenie się rano są zdecydowanie częstsze u osób z PD

ze współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi. Objawy takie jak spowolnienie psychoruchowe, zmęczenie czy bezsenność są częste, ale mają małą wartość różnicującą [88]. Ponadto aleksytymia, definiowana jako niezdolność do rozumienia oraz nazwania za pomocą słów swoich własnych emocji, jest częsta u osób z depresją i PD, ponieważ dotyka 18-24% przypadków [90]. Symptomy depresyjne w przebiegu PD są częstsze oraz cięższe w fazach niesprawności (faza "off"), niż w fazach sprawności (faza "on") [91]. Aby uniknąć niedodiagnozowania depresji u pacjentów z PD, grupa robocza National Institute of Health rekomenduje podejście, w którym pokrywające się symptomy somatyczne traktowane są jak cechy zaburzeń depresyjnych, a nie tylko symptomy samej PD. [92]. Występowanie zaburzeń depresyjnych w PD jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem komplikacji w późnym stadium PD, takimi, jak demencja, upadki oraz stres u opiekunów [93,94].

Jednym z największych wyzwań w przypadku zaburzeń depresyjnych towarzyszących PD pozostaje nie tylko zdiagnozowanie ale również leczenie depresji aż do uzyskania remisji. Jednak tylko 20-25% pacjentów z depresją w przebiegu PD otrzymuje leczenie przeciwdepresyjne oraz opiekę pielęgniarską [16]. Nadal brakuje określonych wytycznych dotyczących leczenia u pacjentów z PD, ponieważ ciężko skonsolidować dotychczasowe wyniki badań w konkretne rekomendacje [95]. Ostatnie randomizowane badania kliniczne dowiodły skuteczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (ang. tricyclic antidepressants, TCA), citalopramu oraz wenlafaksyny, natomiast dowody na skuteczność paroksetyny były sprzeczne [96,97]. Liu i wsp., Troeung i wsp. oraz Bomasang-Layno i wsp. w swoich meta-analizach potwierdzili wyższą skuteczność TCA od inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) w leczeniu depresji u pacjentów z PD [98-100]. Jednak stosowanie SSRI wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia i mniejszym nasileniem skutków ubocznych oraz niższym wskaźnikiem śmiertelności w porównaniu do TCA [95]. Do nefarmakologicznych metod leczenia depresji u pacjentów z PD należą: psychoterapia, powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. repetitivetranscranial magnetic stimulation, rTMS) oraz terapia elektrowstrząsowa. Psychoterapia jest dobrą opcją dla pacjentów z PD, którzy nie chcą przyjmować leków przeciwdepresyjnych, bądź posiadają przeciwwskazania do ich przyjmowania [95]. Do tej pory opublikowano jedynie dwa randomizowane kontrolowane badania dotyczące użycia terapii poznawczo-behawioralnej w depresji w przebiegu PD i obydwa wykazały znaczącą przewagę psychoterapii nad placebo z dużymi efektami i wysokimi wskaźnikami odpowiedzi na terapię [101,102].

Aktualne metaanalizy dostarczyły dowodów na to, że stosowanie rTMS wiązało się z większą skutecznością w porównaniu do placebo. Efekt terapeutyczny był zbliżony do SSRI. Ponadto rTMS wykazała dodatkową korzyść w postaci poprawy funkcji ruchowych u poddanych niej pacjentów [103]. Terapia elektrowstrząsowa (ECT) może być rozważana u pacjentów z PD z depresją lekooporną [95]. Borisovskaya i wsp. [104] w systematycznym przeglądzie dotyczącym pacjentów z depresją towarzyszącą PD poddanych terapii elektrowstrząsowej analizowali leczenie 116 pacjentów donosili o poprawie u 93% pacjentów. Dodatkowo, 83% pacjentów wykazało poprawę w zakresie objawów ruchowych. Pojawiły się jednak efekty uboczne: u 27% pacjentów wystąpiło majaczenie, u 9% przejściowe splątanie, a 1 pacjent zmarł z powodu zawału serca [104].

Zaburzenia lękowe

Mimo niewątpliwego poziomu niepełnosprawności, jaki może wynikać z zaburzeń lękowych, ich występowaniu w przebiegu PD nie poświęcono tak dużej uwagi w literaturze, jak ma to miejsce w przypadku zaburzeń depresyjnych. Zaburzenia lękowe pojawić się mogą nawet u 40% pacjentów z PD (w postaci uogólnionych zaburzeń lękowych, ataków paniki oraz fobii społecznej), przy czym nawet u 80% osób dotkniętych tymi objawami współistnieją także zaburzenia depresyjne. Co do czasu występowania, objawy zaburzeń lękowych wystąpić mogą najczęściej w przebiegu fluktuacji poza motorycznych, w szczególności w trakcie momentów "wyłączenia" albo w konkretnych momentach dnia (np. późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem). Co istotne, nierzadko objawy te znacznie poprzedzają wystąpienie pierwszych symptomów samej PD, gdyż poprzedzać je mogą o nawet 20 lat. Nie znana jest jednak jednoznacznie ich patogeneza i etiologia. Do oceny zaburzeń lękowych w przebiegu PD pomocna może się okazać skala Parkinson Anxiety Scale (PAS), gdyż inne podobne skale nie są specyficzne dla tej choroby [105]. PAS wykazuje się dużą czułością i swoistością dla użycia jej jako narzędzie przesiewowe lub diagnostyczne. Zawiera podskale dla trwałego lęku, lęku epizodycznego oraz zachowań unikających [106].

W zaburzeniach lękowych w przebiegu PD wykorzystuje się leki przeciwdepresyjne z grup SSRI oraz SNRI jako leki pierwszego rzutu. Zaznaczyć należy jednak, iż brakuje w tym temacie odpowiednich badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających skuteczność wymienionych grup, gdyż wyniki badań już przeprowadzonych nierzadko pozostają nierozstrzygujące [96,97]. Zaznaczyć należy jednak iż poza powszechnie stosowanymi SSRI oraz SNRI, istnieje grupa pacjentów, u których zaburzenia lękowe skutkują niepełnosprawnością w życiu codziennym, stąd też u nich zastosowanie

znalazły benzodiazepiny (np. lorazepam, alprazolam albo klonazepam), które ze względu na swoje skutki uboczne w postaci sedacji, zaburzeń chodu czy też upośledzenia zdolności poznawczych, powinny być stosowane z dużą ostrożnością [107]. Zaleca się również stosowanie podejść nefarmakologicznych w postaci np. psychoterapii poznawczo-behawioralnej (ang. cognitive-behavioral therapy, CBT) [108].

Zaburzenia snu

Zaburzenia snu są istotną grupą schorzeń neuropsychiatrycznych występujących w PD, gdyż dotyczyć mogą nawet do 90% chorych (Tab. 1), istotnie obniżając jakość życia, nierzadko prowadząc do obniżenia się zdolności poznawczych [109,110]. Wśród najczęściej występujących zaburzeń snu zalicza się m.in. bezsenność związaną zarówno z rozpoczęciem jak i podtrzymaniem snu, hipersomnie, fragmentację snu, koszmary senne, zaburzenia ruchowe związane ze snem, w tym RLS, zespół opóźnionej albo przyspieszonej fazy snu non-REM albo REM bądź też zaburzenia zachowania podczas snu REM (ang. rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) [110,111]. Warto zwrócić uwagę, iż ostatni z wymienionych stanów może stanowić objaw prodromalny rozwijającego się procesu neurodegeneracyjnego, zaś w połączeniu z zaburzeniami afektywnymi i zaburzeniami węchu - konkretnie PD [111].

Jeżeli chodzi o możliwości terapeutyczne zaburzeń snu, zależą one będą od etiologii i pierwotnie opierają się na dostosowaniu leczenia podstawowego PD (przede wszystkim w przebiegu zaburzeń snu związanych z PD, zespołu niespokojnych nóg czy zespołu okresowych ruchów kończyn w czasie snu), aczkolwiek w niektórych stanach może ono być wspomagane innymi środkami. Tak też, w przypadku RBD swoje zastosowanie w praktyce klinicznej znajduje klonazepam mimo braku jednoznacznych wyników randomizowanych badań klinicznych, podobnie zastosowana może być melatonina [112,113] bądź eszopiklon [114]. Dużym problemem u pacjentów z PD może być nadmierna senność w ciągu dnia, gdzie celowe wydaje się być wykorzystanie kofeiny [115], modafinilu [116–118] bądź metylofenidatu [119].

Zaburzenia kontroli impulsów

Wśród ICD (ang. impulse control disorder, ICD), które spotykane są w przebiegu PD przede wszystkim wyróżnić można kompulsywny hazard, zakupy, zachowania seksualne czy kompulsywne spożywanie pokarmów [120,121]. Aspekt wymienionych zaburzeń pozostaje o tyle istotny, iż zwraca się uwagę na zwiększone ich występowanie u chorych leczonych w porównaniu do osób z chorobą rozpoznaną de novo, nie poddawanych dotychczas żadnej terapii. Ponadto, warto zaznaczyć, iż

pacjenci często nie są świadomi bądź wręcz ukrywają występujące u nich zaburzenia, gdyż albo nie mają świadomości ich szkodliwości albo postrzegają je jako coś wstydlivego [121,122]. Skala problemu pozostaje jednak niemożliwa do zignorowania, gdyż częstość występowania ICD u pacjentów chorych na PD wynosi nawet 14%, przy czym nawet u 29% z nich występują dwa lub więcej zaburzenia [123]. Dodatkowo, 5-letnie kumulatywne ryzyko ich wystąpienia wynosi nawet 46% [124].

Wyróżnia się trzy grupy czynników ryzyka wystąpienia ICD u pacjentów z PD. Pierwszą z nich stanowią czynniki związane z historią chorobową oraz rodzinną pacjenta, to jest alkoholizm lub hazard w rodzinie, bądź też występujące u chorego, cechy osobowości związane z impulsywnością, występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych ale także młody wiek i płeć męska [120,123,125]. Do drugiej grupy zalicza się stosowanie wysokich dawek lewodopy [123], amantadyny [126], inhibitorów monoaminooksydazy B (ang. monoamine oxidase B, MAO-B) [127] oraz kompulsywne stosowanie leków dopaminergicznych [128]. Trzecia grupa czynników ryzyka uwzględnia zaburzenia związane z neuroprzeżywalnością. Wyróżnia się tutaj cechy neurobiologiczne, takie jak zespół dysregulacji dopaminy (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) [129,130], mniejsza dostępność transportera dopaminowego w prążkowiu [29] oraz określone polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (np. receptora serotoninowego 2A, receptorów opioidowych κ albo μ oraz dekarboksylazy dopaminowej) [131].

Ponieważ wystąpienie ICD może nie wystąpić przez wiele lat od rozpoczęcia leczenia PD, wskazane jest długoterminowe monitorowanie pacjenta w kierunku występowania tych zaburzeń [132]. Bardzo często ich pojawienie się jest rezultatem przerwania leczenia dopaminergicznego z następczym zwiększeniem dawki lewodopy [133].

Wciąż brak jest konsensusu co do leczenia ICD u pacjentów z PD. W tym celu wykorzystuje się liczne podejścia terapeutyczne, spośród których wyróżnia się zarówno leki przeciwdepresyjne jak i przeciwpsychotyczne, choć na obecną chwilę według najlepszej wiedzy autorów brakuje randomizowanych badań klinicznych, które potwierdzałyby ich skuteczność w tych wskazaniach. Jedynym wyjątkiem wśród opcji terapeutycznych, który jednoznacznie zmniejsza nasilenie objawów ICD pozostaje DBS z pooperacyjnym zmniejszeniem dawki leków dopaminergicznych [134,135].

Podsumowanie

Zaburzenia neuropsychiatryczne takie jak zaburzenia

depresyjne, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia poznawcze, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu oraz zaburzenia kontroli impulsów nierzadko współwystępują z PD. Spośród powyższych zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia snu mogą poprzedzać zaburzenia funkcji motorycznych w PD nawet o wiele lat. Ich diagnoza u osób z PD wiąże się ze zwiększonym występowaniem powikłań w postaci demencji (zaburzenia depresyjne, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia snu), upadków oraz stresu u opiekunów (zaburzenia depresyjne), a nawet zgonu (zaburzenia psychotyczne). Symptomy neuropsychiatryczne towarzyszące PD takie jak obniżenie nastroju, spadek energii, lub zmiany rytmu snu nierzadko są powodem braku diagnozy wyżej wymienionych zaburzeń. W prawidłowym procesie diagnostycznym użytecznym narzędziem są skale dedykowane specyficznie pacjentom z PD, jak np. Parkinson Anxiety Scale w celu rozpoznania zaburzeń lękowych. W przeglądzie uwzględniono propozycje nowych metod terapeutycznych. Niedostateczna ilość badań na temat leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszących PD oraz brak konsolidacji ich wyników w konkretne rekomendacje skutkują trudnościami w doborze skutecznego leczenia. Stanowi to poważny problem w codziennej praktyce klinicznej zarówno neurologów jak i psychiatrów. Interwencje poznawcze u pacjentów z PD przynoszą korzystne efekty u osób z depresją, zaburzeniami psychotycznymi oraz lękowymi, ich działanie jest jednak niejednoznaczne w przypadku otępienia oraz zaburzeń kontroli impulsów. PD będąc chorobą neurodegeneracyjną pozostaje w domenie neurologii. Osoby z PD, które doświadczają jednocześnie zaburzeń neuropsychiatrycznych mogą jednak odnieść korzyści nie tylko ze współpracy z neurologiem, ale również z zespołem specjalistów takich jak psychiatrzy, psychoterapeuci oraz psycholodzy.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

1. TTansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*. 2022;1.
2. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S3–8.
3. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183–9.
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235–45.
5. RSK - Klasyfikacja ICD-10 wyniki wyszukiwania [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/10/011/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdydi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw/F06>
6. Szatmari S, Illigens BMW, Siepmann T, Pinter A, Takats A, Bereczki D. Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:815–26.
7. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(15):2175–86.
8. Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJE, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RTCM, et al. Nonmotor symptoms in nursing home residents with Parkinson's disease: prevalence and effect on quality of life. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(10):1714–21.
9. Coelho M, Marti MJ, Sampaio C, Ferreira JJ, Valdeoriola F, Rosa MM, et al. Dementia and severity of parkinsonism determines the handicap of patients in late-stage Parkinson's disease: the Barcelona-Lisbon cohort. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):305–12.
10. Hommel ALAJ, Meinders MJ, Lorenzl S, Dodel R, Coelho M, Ferreira JJ, et al. The Prevalence and Determinants of Neuropsychiatric Symptoms in Late-Stage Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(5):531–42.
11. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt 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(1):36–42.
12. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521886/>
13. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(3):494–9.
14. 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;48(8):938–42.
15. Dobkin RD, Rubino JT, Friedman J, Allen LA, Gara MA, Menza M. Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2013;26(2):105–16.
16. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16(3):178–83.
17. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464–74.
18. [Neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease] - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197101/>
19. Molina Ruiz RM, Evans AH, Velakoulis D, Looi JCL. A guide to management of neuropsychiatric manifestations of Parkinson's disease. *Australas Psychiatry*. 2016;24(6):534–7.
20. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 2017 13:4. 2017;13(4):217–31.
21. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1. 2021;7(1):1–21.
22. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;56(6):730–6.
23. Aarsland D, Brønnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*.

- 2010;75(12):1062.
24. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008;23(6):837-44.
25. Green H, Tsitsi P, Markaki I, Aarsland D, Svenningsson P. Novel Treatment Opportunities Against Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with an Emphasis on Diabetes-Related Pathways. *CNS Drugs*. 2019;33(2):143.
26. Bosco D, Plastino M, Cristiano D, Colica C, Ermio C, de Bartolo M, et al. Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;315(1-2):39-43.
27. Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(20):e2076-87.
28. Weintraub D, Mamikonyan E. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(9):998-1018.
29. Goldman JG, Sieg E. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(2):365-77.
30. da Silva FC, Iop RDR, de Oliveira LC, Boll AM, de Alvarenga JGS, Filho PJB, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PLoS One*. 2018;13(2).
31. 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;351(24):2509-18.
32. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):613-8.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):969-77.
34. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
35. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2016;76(11):1093-118.
36. Panchal SC, Ondo WG. Treating Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease Psychosis. *Current Psychiatry Reports*. 2018;20(1):1-10.
37. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, de Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Movement Disorders*. 2010;25(6):763-6.
38. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):12-7.
39. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0028>. 2017;7(6):365-76.
40. Segal GS, Xie SJ, Paracha SUR, Grossberg GT. Psychosis in Parkinson's Disease: Current Treatment Options and Impact on Patients and Caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(4):274-9.
41. ffytche DH, Aarsland D. Psychosis in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:585-622.
42. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs & Aging*. 2008;25(8):665-82.
43. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology*. 2004;63(2):293-300.
44. Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, Montimurro J, et al. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(12):2190.
45. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(8):996-1001.
46. Mathis M v., Muoio BM, Andreason P, Avila AM, Farchione T, Atrakchi A, et al. The US Food and Drug Administration's Perspective on the New Antipsychotic Pimavanserin. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):7210.
47. He T, Arkinson P, Tudy S, Roup G. Low-Dose Clozapine for the Treatment of Drug-Induced Psychosis in Parkinson's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903113401003>. 2008;340(10):757-63.
48. Pollak P, Destee A, Tison F, Pere JJ, Bordiex I, Agid Y, et al. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The Lancet*. 1999;353(9169):2041-2.
49. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689-95.
50. Review and Management of Clozapine Side Effects | Psychiatrist. com [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/neurology/review-management-clozapine-side-effects/>
51. Borek LL, Friedman JH. Treatment of Parkinson's disease psychosis. *Med Int Rev*. 2017;27(109):266.
52. Horn S, Richardson H, Xie SX, Weintraub D, Dahodwala N. Pimavanserin versus quetiapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;69:119-24.
53. Patel RS, Bhela J, Tahir M, Pisati SR, Hossain S. Pimavanserin in Parkinson's Disease-induced Psychosis: A Literature Review. *Cureus*. 2019;11(7).
54. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):533-40.
55. Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. *J Clin Invest*. 2013;123(12):4986.
56. Howland RH. Pimavanserin: An Inverse Agonist Antipsychotic Drug. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2016;54(6):21-4.
57. Hwang YJ, Alexander GC, An H, Moore TJ, Mehta HB. Risk of Hospitalization and Death Associated With Pimavanserin Use in Older Adults With Parkinson Disease. *Neurology*. 2021;97(13):e1266-75.
58. Markham A. Pimavanserin: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(10):1053-7.
59. QuarterWatchTM (includes data from Quarter 3, 2018) Focus on Three Psychoactive Drugs: Gabapentin, Pregabalin, and Pimavanserin | Institute For Safe Medication Practices [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.ismp.org/resources/quarterwatchtm-includes-data-quarter-3-2018-focus-three-psychoactive-drugs-gabapentin>
60. Brown JD, Cicali B, Henriksen C, Malaty I, Okun MS, Armstrong MJ. Comparative pharmacovigilance assessment of mortality

- with pimavanserin in Parkinson disease-related psychosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(6):785–90.
61. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, et al. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*. 2021;36(1):50–8.
 62. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(12).
 63. Findley L, Eichhorn T, Janca A, Kazenwadel J, Baker M, Currie-Gnjesda D, et al. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*. 2002;17(1):60–7.
 64. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(7):919–27.
 65. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15 Suppl 1(SUPPL. 1):21–5.
 66. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):653–8.
 67. Leentjens AFG, van den Akker M, Metsemakers JFM, Lousberg R, Verhey FRJ. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*. 2003;18(4):414–8.
 68. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):23–8.
 69. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997;54(5):625–30.
 70. Wichowicz HM, Stawek J, Derejko M, Cubała WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry*. 2006;21(8):516–20.
 71. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sahe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(1):29–33.
 72. Riedel O, Klotzsch J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010;257(7):1073–82.
 73. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178(1):27–8.
 74. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):972–83.
 75. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(7):597–602.
 76. Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):196–201.
 77. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(6):895–9.
 78. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord*. 2003;18(2):181–5.
 79. Mayeux R, Stern Y, Williams JBW, Cote L, Frantz A, Dyrenfurth I. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1986;143(6):756–9.
 80. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011;8(1):35–47.
 81. van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord*. 2015;30(2):245–52.
 82. Surdhar I, Gee M, Bouchard T, Coupland N, Malykhin N, Camicioli R. Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(7):809–13.
 83. Huang C, Ravdin LD, Nirenberg MJ, Piboolnurak P, Severt L, Maniscalco JS, et al. Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35(3–4):183–96.
 84. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *British Journal of Psychiatry*. 1994;165(3):333–9.
 85. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*. 2008;23(1):42–6.
 86. Kostić VS, Agosta F, Petrović I, Galantucci S, Špica V, Ječmenica-Lukic M, et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(10):857–63.
 87. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T, et al. Depression in Parkinson's disease. Diffusion tensor imaging study. *J Neurol*. 2007;254(9):1170–3.
 88. Forrester AW, Preziosi TJ, Robinson RG, Starkstein SE. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):869–73.
 89. Assogna F, Pellicano C, Savini C, Macchiusi L, Pellicano GR, Alborghetti M, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2020;18(4):277.
 90. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C. Prevalence and characteristics of alexithymia in Parkinson's disease. *Psychosomatics*. 2010;51(1):22–8.
 91. Assogna F, Palmer K, Pontieri FE, Pierantozzi M, Stefani A, Gianni W, et al. Alexithymia is a non-motor symptom of Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(2):133–41.
 92. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, et al. A Validation Study of Depressive Syndromes in Parkinson's Disease. 2007;
 93. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119–22.
 94. Yapici Eser H, Bora HA, Kuruoğlu A. Depression and Parkinson disease: prevalence, temporal relationship, and determinants. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):499–503.
 95. Starkstein SE, Brockman S. Management of Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):470.
 96. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(16):1229–36.
 97. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009;72(10):886–92.
 98. Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, Yan P, Sun S. Comparative Efficacy and Acceptability of Antidepressants in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76651.

99. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8(11).
100. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):833–42.
101. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1066–74.
102. Calleo JS, Amspoker AB, Sarwar AI, Kunik ME, Jankovic J, Marsh L, et al. A Pilot Study of a Cognitive-Behavioral Treatment for Anxiety and Depression in Patients With Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(3):210–7.
103. Xie CL, Chen J, Wang XD, Pan JL, Zhou Y, Lin SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurol Sci*. 2015;36(10):1751–61.
104. Borisovskaya A, Bryson WC, Buchholz J, Samii A, Borson S. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(2):161–76.
105. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord*. 2011;26(3):484–92.
106. Moraes-Ferreira R, Alves WMG da C, Brandao-Rangel MAR, Abrahim O, Pimentel CP, Correa-Sousa E, et al. Parkinson Anxiety Scale: A Validation Study for the Brazilian Population. *J Mov Disord*. 2020;13(3):199.
107. Weintraub D, Caspell-Garcia C, Simuni T, Cho HR, Coffey CS, Aarsland D, et al. Neuropsychiatric symptoms and cognitive abilities over the initial quinquennium of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(4):449–61.
108. Reynolds GO, Saint-Hilaire M, Thomas CA, Barlow DH, Cronin-Golomb A. Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease. *Behav Modif*. 2020;44(4):552–79.
109. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging*. 2002;19(10):733–9.
110. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010;25(6):704–9.
111. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century (e-Pub ahead of print)(CME). *Neurology*. 2010;75(6):494.
112. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005;6(5):459–66.
113. Medeiros CAM, Carvalhedo De Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, Sales De Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2007;254(4):459–64.
114. Menza M, Dobkin RDF, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord*. 2010;25(11):1708–14.
115. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;79(7):651–8.
116. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1636–9.
117. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(3):287–93.
118. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G PW. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002;25(8):905–9.
119. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22(14):2070–6.
120. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1089–96.
121. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969–73.
122. Papay K, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Lyons KE, Pahwa R, et al. Patient versus informant reporting of ICD symptoms in Parkinson's disease using the QUIP: Validity and variability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(3):153.
123. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589–95.
124. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189–201.
125. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011;69(6):986–96.
126. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010;68(6):963–8.
127. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):841–5.
128. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423–8.
129. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*. 2006;59(5):852–8.
130. Ray NJ, Miyasaki JM, Zurowski M, Ko JH, Cho SS, Pellicchia G, et al. Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: a [11C] FLB-457 and PET study. *Neurobiol Dis*. 2012;48(3):519–25.
131. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F, et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1106–11.
132. Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, Asgharnejad M, Bauer

- L, Grieger F, et al. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1556–65.
133. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75–80.
134. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013;80(9):792–9.
135. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1463–77.
136. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1. 2021;7(1):1–21.
137. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008;23(6):837–44.
138. Panchal SC, Ondo WG. Treating Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease Psychosis. *Current Psychiatry Reports* 2018 20:1. 2018;20(1):1–10.
139. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2016;76(11):1093–118.
140. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, de Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Movement Disorders*. 2010;25(6):763–6.
141. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183–9.
142. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, et al. Anxiety and Depression in Patients with Parkinson's Disease. *Internal Medicine*. 2013;52(5):539–45.
143. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes OB, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(4):352–8.
144. Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India*. 2018;66(4):967.

Corresponding author

Julita Szarpak

e-mail: julita.szarpak@gmail.com

Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

Otrzymano: 12.09.2022

Zrecenzowano: 04.10.2022

Przyjęto do druku: 21.11.2022