

Artículo de Revisión | Review Article

DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA PATOLOGÍA PARKINSONIANA: EL ROL DEL HIPOCAMPO

Cognitive impairment in Parkinson's disease: the hippocampus role

HERRERA, MACARENA L¹; FALOMIR LOCKHART, E²; CRUZ, FRANCO J²; BELLINI, MARÍA J²; CLAUDIA BEATRIZ HEREÑÚ¹

¹Instituto de Farmacología Experimental de Córdoba (IFEC)- Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Córdoba, Argentina-CCT Córdoba- CONICET. ²Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP)- Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de La Plata, Argentina-CCT La Plata- CONICET

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. Es considerada de índole multifactorial debido a la multiplicidad de síntomas que experimentan los pacientes, los cuales pueden agruparse por su afección de las vías motoras y/o de las vías mesolímbicas. Si bien esta patología es conocida por sus déficits motores característicos, los pacientes también presentan una amplia variedad de síntomas no motores, como deterioro del aprendizaje y la memoria, depresión, problemas gastrointestinales, entre otros, que afectan severamente su calidad de vida. Estos síntomas no motores resultan de una disfunción de sistemas interconectados, que incluyen al cuerpo estriado, la neocorteza y el hipocampo y de los diferentes circuitos glutamatérgicos involucrados en la modulación de la plasticidad sináptica. Es por esto que la presente revisión busca profundizar el conocimiento actual en relación al deterioro cognitivo asociado a la patología parkinsoniana para lograr un mejor entendimiento de los cambios neuronales, a nivel molecular, químico y fisiológico, principalmente en el hipocampo. El conocimiento de estos mecanismos no motores participantes en la EP podrían resultar en un potencial enfoque de nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, aprendizaje, memoria, plasticidad sináptica

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that results from a progressive dopaminergic neuronal loss. It is considered a multifactorial condition due to the multiplicity of symptoms experienced by patients, which can be grouped by their disturbance in motor pathways and / or mesolímbic pathways. While this condition is known for its characteristic motor deficits, patients also have a wide variety of non-motor symptoms, such as impaired learning and memory, depression, gastrointestinal problems, among others, which severely affect their quality of life. These non-motor symptoms result from dysfunction of interconnected systems, including the striatum, the neocortex and the hippocampus and the different glutamatergic circuits involved in synaptic plasticity modulation. This review seeks to deepen the current knowledge regarding to cognitive impairment associated with parkinsonian pathology for a better understanding of the neural changes at molecular, chemical and physiological level, mainly in the hippocampus. Knowledge of these mechanisms involved in non-motor PD could result in potential new therapeutic strategies

Keywords: Parkinson's disease, learning, memory, synaptic plasticity

Correspondencia: Macarena Lorena Herrera

Correo electrónico: macarenalherrera@hotmail.com

mherrera.research@gmail.com

Fecha de recepción: 15/08/16

Fecha de aprobación: 12 /10/16

Fecha de publicación: 01/12/16

Autor (es). Acceso abierto 2016. Este artículo se distribuye bajo los términos de Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando otorgue un crédito apropiado al autor original y al origen, proporcione un enlace a La licencia de Creative Commons, e indicar si se realizaron cambios. La exención de Dedicación de dominio público de Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) se aplica a los datos facilitados en este artículo, a menos que se indique lo contrario.



INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente luego de la enfermedad de Alzheimer [1]. Es un desorden crónico y progresivo, originado por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (DA) de la vía nigroestriatal causando la aparición de múltiples síntomas, a medida progresa la enfermedad [2].

Se han descripto cuatro signos motores primordiales 1) temblor de reposo, 2) rigidez, 3) bradicinesia-hipocinesia e 4) inestabilidad postural, los cuales se complementan con otros signos-síntomas de naturaleza no motora como trastornos emocionales, alteraciones sensitivas, problemas de sueño, trastornos gastrointestinales, deterioro cognitivo y trastornos autonómicos [3]. Estos síntomas no motores resultan de una disfunción de sistemas interconectados, que incluyen al cuerpo estriado, la neocorteza y el hipocampo [4] [5].

Actualmente, la enfermedad de Parkinson es considerada de índole multifactorial debido a la multiplicidad de síntomas que experimentan los pacientes, por lo que es de gran importancia identificar el rol de las regiones cerebrales no motoras involucradas en dicha patología. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas que ocurre en la EP compromete varias regiones mesolímbicas [6], incluyendo el hipocampo, que está implicado crucialmente en eventos subyacentes a la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria [7] [8]. Existen indicios de una participación hipocampal en el EP [9] [10] y en estudios recientes, esta participación sería de tipo compensatoria en algunos de los síntomas cognitivos que padecen los pacientes con EP [11].

El objetivo de la presente revisión es profundizar en el conocimiento actual en relación al deterioro cognitivo observado en la EP para lograr un mejor entendimiento de los cambios neuronales –a nivel molecular, químico y fisiológico– principalmente en el hipocampo. El conocimiento de estos mecanismos no motores participantes en la EP podrían resultar en un potencial enfoque de nuevas estrategias terapéuticas que intenten compensar el déficit dopaminérgico nigroestriatal.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

En la presente recopilación bibliográfica se utilizó el motor de búsqueda de libre acceso PubMed, el cual utiliza la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Las palabras cargadas en el buscador fueron: enfermedad de Parkinson, hipocampo y plasticidad sináptica. Los artículos utilizados también fueron identificados a través de búsquedas en nuestra base de archivos de Mendeley tomando como criterios de selección la originalidad y relevancia a la temática de esta revisión.

DESARROLLO

Enfermedad de Parkinson

En 1817, James Parkinson describió en su ensayo “**Parálisis Agitante**” (*An essay on the shaking palsy*) la clínica de la enfermedad que años más tarde llevaría su nombre. Definió sus signos y síntomas como: “Movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia adelante y a una forma de caminar con pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados” [12].

Medio siglo más tarde, las contribuciones de neurólogos franceses permitieron una descripción más precisa del espectro clínico de la enfermedad [13]. Trousseau aportó el concepto de la rigidez muscular, definió la bradicinesia y puso énfasis en el deterioro intelectual y la pérdida de la memoria conforme avanzaba la enfermedad [14]. Posteriormente, Charcot diferenció el temblor parkinsoniano, la postura característica del enfermo, la tendencia a la propulsión y retropropulsión y la pérdida de equilibrio [15].

Actualmente, la EP se describe como un desorden caracterizado por una serie de cambios morfológicos en los ganglios basales, siendo los más relevantes la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas que proyectan desde la *sustancia nigra pars compacta* al estriado, con la pérdida progresiva de dichas neuronas. Además, esto se asocia con una disminución de los niveles de la enzima clave en la vía de síntesis de dopamina (tirosina hidroxilasa) y con una pérdida de marcadores presinápticos y postsinápticos dopaminérgicos. Dentro de estos últimos encontramos que, la [18F] FDOPA es considerada un marcador presináptico ya que la neurona lo utiliza para la síntesis de dopamina, mientras que [11C] NNC 112 es utilizado como marcador postsináptico por su alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D1 [16].

Las manifestaciones clínicas de la EP podrían asociarse a momentos evolutivos distintos en la progresión de la patología. En los estadios iniciales las alteraciones son originadas por disfunción del circuito córtico-estriopálido-tálamo-cortical sin lesión estructural; existiendo un desequilibrio en la neurotransmisión y en los patrones de actividad de las neuronas implicadas en este circuito, producto de la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* [17]. Por otro lado, en estadios avanzados se observan cambios morfofuncionales en el propio circuito o en sus proyecciones hacia otras regiones cerebrales, como modificación de la sensibilidad y densidad de receptores y cambios en la eficacia sináptica, entre otros [18].

Como fue mencionado, si bien esta enfermedad neurodegenerativa es conocida por sus síntomas motores característicos, los pacientes también presentan una amplia variedad de manifestaciones no motoras, como deterioro cognitivo y depresión [19] [20]. Sin tratamiento, la EP produce un acortamiento de la esperanza de vida y se calcula una expectativa de unos 20 años desde la aparición de los primeros signos motores cardinales de la enfermedad [21]. Estos hallazgos se correlacionan, con la degeneración de un 80% de las neuronas dopaminérgicas

de la vía nigroestriatal. Como consecuencia, es imperiosa la detección temprana de indicadores asociados a esta patología que permitan nuevas estrategias terapéuticas.

El hipocampo y su participación en la Enfermedad de Parkinson

El hipocampo es una estructura del lóbulo temporal medial involucrada en los procesos de aprendizaje y memoria [22], principalmente en los episodios de memoria declarativa. Por años, esta estructura no ha sido considerada como clave dentro de la patología parkinsoniana, con excepción de sus posibles implicaciones tardías en las fases de demencia. No obstante, datos recientes de estudios con modelos animales [23] [24] y humanos [25] [26] sugieren un papel clave que relacionan la transmisión dopaminérgica con la plasticidad sináptica hipocampal involucrada en procesos mnémicos. Como consecuencia, cualquier perturbación en esta relación podría estar involucrada en la génesis no sólo de demencia, sino también de otros aspectos neuropsiquiátricos de la enfermedad [27].

Interacción con la transmisión dopaminérgica

Otra cuestión de gran importancia es la fuente de dopamina en el hipocampo, de vital implicancia en la fisiopatología de la enfermedad y de posibles blancos en estrategias terapéuticas. La liberación de dopamina ocurre, a partir de los axones procedentes del área tegmental ventral, por lo que en el hipocampo dorsal, la fuente presináptica de dopamina es incierta ya que las terminales dopaminérgicas y los receptores D1 se encuentran separados uno del otro [27]. Es por esto que, Smith y sus colaboradores [28] postularon que las fibras noradrenérgicas podrían ser la fuente principal de la liberación de dopamina en el hipocampo dorsal y que en esta transmisión dopaminérgica estaría implicado el *locus coeruleus*. Este hallazgo se relaciona con el hecho de que la patología de Lewy con α -sinucleína inmunorreactiva se desarrolla en el *locus coeruleus* de pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica [29].

Los resultados de diversos estudios sugieren que un 50% de los pacientes con EP desarrolla demencia luego de 20 años de progresión de la enfermedad y cerca de un 80% sufre de alucinaciones. No obstante, un 20% de pacientes tempranos no tratados presenta deterioro cognitivo leve no amnésico [30]. Los pacientes parkinsonianos sin demencia exhiben un deterioro en la memoria ejecutiva, incluyendo la formación de conceptos, memoria de trabajo y planeamiento, atribuible a un déficit dopaminérgico dentro del bucle frontoestriatal [31] [5].

Por otro lado, el déficit dopaminérgico, en las etapas tempranas de la enfermedad, comienza en la parte dorsal del cuerpo estriado y avanza hacia el lado ventral. Las terapias restauradoras con dopamina involucrarían sólo el estriado dorsal afectado y demás estructuras de la vía nigroestriatal, dejando intacto el estriado ventral y las vías mesocorticales y mesolímbicas [32] [33]. Esto traería como consecuencia un deterioro potenciado de los procesos de aprendizaje y toma de decisiones [34] [35].

Otras funciones cognitivas, como la memoria visual espacial el aprendizaje asociativo condicional, parecerían no estar afectados por el tratamiento de reemplazo dopaminérgico con L-DOPA, lo que sugeriría la acción de sistemas no dopaminérgicos [5]. La disfunción hipocampal podría explicar la alta incidencia de demencia en los estadios avanzados de la EP, correlacionando la severidad del deterioro cognitivo con la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas en el hipocampo, principalmente en zona CA1-2 [36].

Diversos estudios de bioimágenes muestran una conexión entre la EP y ciertas anomalías en las estructuras del hipocampo. En la mayoría de las imágenes, el hipocampo exhibe una progresiva pérdida de volumen, principalmente en la zona anterior [37], esta atrofia hipocampal se encuentra presente en el estadio de demencia de la EP [38] y se asocia a un deterioro cognitivo [39].

Actividad sináptica en el deterioro cognitivo

Está descrito que, en el hipocampo, la dopamina modula propiedades de las membranas y la transmisión sináptica [40] [41], lo que podría afectar la memoria dependiente del hipocampo, el aprendizaje y comportamiento [22] [24] [7]. Estos procesos mnémicos estarían relacionados con una potenciación a largo plazo (LTP- *long-term potentiation*) inducida por estímulos eléctricos aferentes [8]. Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que la actividad sináptica dependiente de LTP en CA1 es mediada por la activación de los receptores D1/D5 en ratas de libre comportamiento y que ésta función reguladora por parte del complejo D1/D5 en la excitabilidad y plasticidad en CA1 podría verse afectada en condiciones de respuesta a estímulos de entrada y su activación en condiciones de novedad o recompensa [42]. Siguiendo esta hipótesis, el grupo de Hamilton [43] sugirió un papel clave de la dopamina en la plasticidad del giro dentado. Postularon que la activación de los receptores D1/D5 en las dendritas de las neuronas de esta región por administración de dopamina endógena, en asociación con una alta frecuencia de actividad de estas células, aumenta la posibilidad de que las sinapsis podrían estar sometidas a la potenciación a largo plazo y afectan la formación de la memoria espacial asociada a recompensa [27].

Cambios en la arquitectura glutamatérgica

Por otra parte, entre los factores claves involucrados en la regulación de las funciones cognitivas encontramos a los receptores de la modulación sináptica y la transmisión glutamatérgica, como los receptores AMPA y NMDA. La plasticidad sináptica que subyace a los procesos de aprendizaje y memoria a menudo implica el reclutamiento dependiente de la actividad de los receptores AMPA [44] [45], por lo tanto, la desregulación de estos receptores se encuentra relacionada a distintas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas [46]. Asimismo, cambios en la proporción de las subunidades de los receptores NMDA GluN2A/GluN2B en las neuronas espinales medianas se correlaciona con anomalías motoras observadas en modelos animales. Particularmente

en la EP, la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal resulta en profundos cambios funcionales y morfológicos de distintos circuitos neuronales, incluyendo las modificaciones en la arquitectura de la sinapsis glutamatérgica [47] [48] y la consecuente pérdida de la plasticidad sináptica estriatal [27]. Tanto en modelos neurotóxicos como genéticos de la EP, se observó una alteración en la transmisión glutamatérgica, la cual, podría afectar la potenciación a largo plazo en CA1 del hipocampo. Entre las alteraciones puede observarse una disminución en el radio de las subunidades NR2A/NR2B en receptores lo que afirma la necesidad de un correcto balance entre las subunidades NMDA para la actividad fisiológica de las sinapsis excitatorias hipocampales y para la expresión normal de las memorias dependientes de hipocampo [23]. Estos hallazgos sustentan, aún más, la posibilidad de que un deterioro de la potenciación a largo plazo dopamina-dependiente en hipocampo, sea la causa de los déficits cognitivos en pacientes parkinsonianos, involucrando una disfunción de complejos moleculares en las sinapsis glutamatérgicas

CONCLUSIONES

La presente revisión está orientada a contribuir con el entendimiento de la importancia del hipocampo en el deterioro cognitivo observado en distintos estadios de la patología parkinsoniana y de los mecanismos implicados en la actividad sináptica y la transmisión glutamatérgica. Sin embargo, futuras investigaciones experimentales y clínicas deberían estar enfocadas en aclarar cuestiones que pueden resultar importantes para el entendimiento de la enfermedad y su manejo como: los mecanismos de las distintas fases de liberación de dopamina en el hipocampo y cómo éstas afectan el comportamiento en condiciones fisiológicas y patológicas, ya que la liberación de dopamina fásica y tónica antes, durante y después de un evento pueden afectar la plasticidad hipocampal y la formación de la memoria episódica. Este tipo de memoria ha sido definida como un comportamiento adaptativo ya que la dopamina, mediante sus efectos en la plasticidad sináptica hipocampal, selecciona los procesos mnémicos que se forman y cómo éstos se representan, lo que permite a la memoria de experiencias previas regular determinado comportamiento [27].

Además, es importante dilucidar el rol de las distintas subregiones hipocampales en los síntomas de la EP. La disrupción de la conexión entre el giro dentado y CA1 contribuiría a la demencia observada en la EP. Existen localizaciones y funciones diferenciales de los receptores de dopamina en estas subregiones hipocampales, lo que podría contribuir a los efectos no motores adversos observados luego del tratamiento con levodopa y agonistas dopaminérgicos [27] [11].

Otra cuestión fundamental es detectar la relación entre los cambios patológicos de proteínas marcadoras claves de la patología y la disfunción hipocampal. Esto se relaciona con la caracterización de las diferencias y semejanzas de los cambios relacionados a estas proteínas claves en distintas áreas cerebrales como el estriado y el hipocampo y la asociación entre estas dos estructuras en la formación,

almacenamiento y compensación de la memoria [27].

Los posibles estudios generados sobre la interacción del hipocampo y la transmisión dopaminérgica y, como consecuencia, sobre los mecanismos que subyacen a las funciones cognitivas podrían tener una gran aplicación en estrategias terapéuticas para el tratamiento de la EP y sus variantes, a fin de mejorar la eficacia y minimizar los efectos colaterales de medicamentos prescritos en esta patología.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores no declaran ningún conflicto de interés

REFERENCIAS

- [1] Alves da Costa C, Paitel E, Vincent B, Checler F. Alpha-synuclein lowers p53 dependent apoptotic response of neuronal cells Abolishment by 6-hydroxydopamine and implication for Parkinson's disease. *J Biol Chem.* (2002); 277:50980–50984.
- [2] Braak H, Del Tredici K, Ru'b U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2003); 24:197–211.
- [3] Hayes M, Fung V, Kimber T, O'Sullivan J. Current concepts in the management of Parkinson's disease. *Med J* (2010); 144: 9-192
- [4] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* (2009) 132:2958–2969.
- [5] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* (2010); 9:1200–1213.
- [6] Prediger RD, Aguiar ASJ, Moreira EL, Matheus FC, Castro AA, Walz R, et al. The intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): A new rodent model to test palliative and neuro-protective agents for Parkinson's disease. *Curr Pharm Des*(2011); 17:489–507.
- [7] Shohamy D, Adcock RA. Dopamine and adaptive memory. *Trends Cogn Sci* (2010); 14: 464–72.
- [8] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Longterm potentiation in the hippocampus. *Nature* (1993); 361:31–39.
- [9] Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E. Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease. *Hippocampus.* (2013) Aug;23(8):720-8.
- [10] Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, Chander RJ, Ng A, Mak E, Au WL, Sitoh YY, Nadkarni N, Tan LC. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2014)20:1203–1208.
- [11] Nagano-Saito A, Habak C, Mejía-Constaín B, Degroot C, Monetta L, Jubault T, Bedetti C, Lafontaine AL, Chouinard S, Soland V, Pito A, Strafella AP, Monchi O. Effect of mild cognitive impairment on the patterns of neural activity in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2014)35:223–231.
- [12] Parkinson J. An essay on the shaking palsy, Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817.
- [13] Laurence-Tyler K A History of Parkinson's Disease. *Handbook of Parkinson's Disease.* (1992);1-34.
- [14] Trousseau A. Senile trembling and paralysis agitans. Lectures on clinical medicine delivered at the Hôtel-Dieu Paris., New Sydenham Society, London (1868); 440-450
- [15] Charcot JM, Leçons sur les maladies du système nerveux

faites à Salpêtrière. (1892); 155.

[16] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* (2003); 889:909-939.

[17] Marsden C, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*. (1994); 117: 877-897.

[18] Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Barto JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: Central pathophysiological mechanisms, part II., *Ann. Neurol.* (1988); 24: 372-378

[19] Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* (2008); 23:837-844.

[20] Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbisetar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2012) 25:208-214.

[21] Savica R, Rocca W, Ahlskog J. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* (2010); 798: 801-867

[22] Lisman J, Grace AA, Duzel E. A neoHebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci* (2011); 34: 536-547.

[23] Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* (2005); 46: 703-13

[24] Costa C, Sgobio C, Siliquini S, et al. Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 1884-99.

[25] Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* (2005); 45: 459-67

[26] Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* (2006); 442: 1042-45

[27] Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, Picconi B. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* (2013); 12: 811-21.

[28] Smith CC, Greene RW. CNS dopamine transmission mediated by noradrenergic innervation. *J Neurosci* (2012); 32: 6072-80.

[29] Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012); 84: 774-83.

[30] Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* (2009); 72: 1121-26.

[31] Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* (2009); 61: 502-10.

[32] Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* (2001); 11: 1136-43.

[33] Swinson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* (2000); 38: 596-612.

[34] Cools R, Lewis SJ, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* (2007); 32: 180-89.

[35] van Wouwe NC, Ridderinkhof KR, Band GP, van den Wildenberg WP, Wylie SA. Dose dependent dopaminergic modulation of reward-based learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* (2012); 50: 583-91.

[36] Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia

and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology* (1997); 49: 1570-76.

[37] Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. (2003) 18(7):784-90.

[38] Bouchard TP, Malykhin N, Martin WR, Hanstock CC, Emery DJ, Fisher NJ, Camicioli RM. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. (2008) 29(7):1027-39.

[39] Apostolova L, Alves G et al. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. (2012); 33(9):2113-24.

[40] Hammad H, Wagner JJ. Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* (2006); 316: 113-20.

[41] Kobayashi K, Suzuki H. Dopamine selectively potentiates hippocampal mossy fiber to CA3 synaptic transmission. *Neuropharmacology* (2007); 52: 552-61.

[42] Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* (2006); 26: 7723-29.

[43] Hamilton TJ, Wheatley BM, Sinclair DB, Bachmann M, Larkum ME, Colmers WF. Dopamine modulates synaptic plasticity in dendrites of rat and human dentate granule cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (2010); 107: 18185-90

[44] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. (2001); 294(5544):1030-8

[45] Malenka R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity *Annual Review of Neuroscience* (2002); 25: 103-12

[46] Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. (1994) 330(9):613-22.

[47] Sgambato-Faure V & Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. (2012); 6(1):69-86.

[48] Mellone M & Gardoni F. Modulation of NMDA receptor at the synapse: promising therapeutic interventions in disorders of the nervous system. *Eur J Pharmacol*. (2013); 719(1-3):75-83.