



# **Contribution des facteurs de risque vasculaires dans le développement de troubles cognitifs et de démence dans la maladie de Parkinson idiopathique**

**Thèse**

**Maxime Doiron**

**Doctorat en Psychologie**  
Philosophiæ doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Maxime Doiron, 2017

# **Contribution des facteurs de risque vasculaires dans le développement de troubles cognitifs et de démence dans la maladie de Parkinson idiopathique**

**Thèse**

**Maxime Doiron**

Sous la direction de :

Martine Simard, directrice de recherche

## Résumé

Chez les aînés autrement en santé, les facteurs de risque vasculaires (FRV), tels que l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, sont d'importants facteurs de risque pour les troubles cognitifs, les symptômes psychologiques et comportementaux ainsi que la démence. Néanmoins, il y a actuellement peu de connaissances quant aux conséquences des maladies cérébro-vasculaires et des FRV dans la maladie de Parkinson idiopathique (MP). Les troubles d'ordre neuropsychologique ont un impact considérable sur la qualité de vie des patients et de leurs proches et constituent un aspect important du tableau clinique de la MP. Par conséquent, il est crucial d'identifier les facteurs y prédisposant. Les FRV offrent plusieurs pistes d'interventions intéressantes, puisqu'ils peuvent être modifiés et traités.

Ainsi, cette thèse avait pour objectifs principaux d'étudier si les FRV contribuaient aux troubles cognitifs et la démence associés à la MP, et dans l'affirmative, de préciser le profil neuropsychologique des patients MP présentant des FRV. La thèse se divise en six chapitres, chacun adressant un objectif particulier. Le Chapitre 1 introduit les principaux concepts de la problématique et présente les particularités de l'étude des conséquences neurocognitives des FRV dans le contexte spécifique de la MP. Le Chapitre 2 est une recension systématique des écrits qui a permis de faire état des connaissances actuelles sur la question, en plus de soulever les limites des études antérieures afin de guider les travaux subséquents de cette thèse doctorale. Le Chapitre 3 présente une analyse transversale incluant 139 patients MP et montre que la sévérité de l'histoire de tabagisme est associée à un fonctionnement cognitif global inférieur, même chez les patients ayant cessé de fumer, et ce, indépendamment de l'âge et du niveau d'éducation. Le Chapitre 4 présente une étude empirique basée sur la banque de données longitudinale du *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), et conclut que le nombre d'années avec un diagnostic d'hypertension artérielle ainsi qu'une pression différentielle élevée ont des effets délétères sur les mesures de mémoire épisodique et de fluidité verbale sémantique. Le Chapitre 5 détaille la dernière étude empirique de la thèse et expose les effets dommageables du fardeau vasculaire total sur les fonctions exécutives et la mémoire épisodique, à la fois dans un groupe de patients MP et un groupe de participants contrôles. Enfin, le Chapitre 6 se veut une synthèse, une mise à jour et une réflexion critique des résultats obtenus dans le cadre des travaux de cette thèse.

# Abstract

Vascular risk factors (VRFs) such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and smoking are important risk factors for cognitive impairment, psychiatric disorders and dementia in otherwise healthy older adults. However, there is little knowledge about the influence of cerebrovascular diseases and VRFs on cognition in idiopathic Parkinson's disease (PD). Cognitive impairment and dementia are an important part of the clinical presentation of PD and have a considerable impact on the quality of life of the patients and their caregivers. Therefore, it is crucial to identify potential risk factors for neuropsychological disorders in PD. VRFs offer many possibilities for intervention in clinical settings, since they can be modified and treated.

Thus, the main objectives of this dissertation were to study whether VRFs contribute to cognitive impairment and dementia associated with PD, and if so, to specify the neuropsychological profile of MP patients with VRFs. The dissertation is divided into six chapters, each addressing a particular objective. Chapter 1 introduces the main concepts of the problem and presents the specific challenges of the study of the neurocognitive consequences of VRFs in the specific context of PD pathology and treatment. Chapter 2 is a systematic and critical review of the literature that presents the current knowledge on this issue, in addition to identifying and discussing the limits of the previous studies to guide the subsequent work of this dissertation. Chapter 3 presents a cross-sectional analysis including 139 PD patients that shows that the severity of smoking history is associated with lower global cognitive functioning, even in patients who quit smoking, and regardless of age and level of education. Chapter 4 presents an empirical study based on the longitudinal database of the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI), and concludes that the number of years with a diagnosis of hypertension and high pulse pressure have deleterious effects on measures of episodic memory and semantic fluency. Chapter 5 presents the last empirical study of this dissertation and shows that a higher vascular burden is independently associated with worse performance on executive functions and episodic memory, both in a group of PD patients and a group of otherwise healthy controls. Finally, Chapter 6 presents a summary, an update and a critical discussion of the results obtained over the last five years.

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract .....	4
Table des matières.....	5
Liste des annexes.....	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures .....	10
Liste des abréviations .....	11
Remerciements .....	14
Avant-propos .....	15
<b>Chapitre 1: Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
1.1 Problématique .....	1
1.1.1 Contexte et Survol de la Problématique.....	1
1.2 Symptômes cognitifs et psychiatriques de la maladie de Parkinson .....	4
1.2.1 Trouble cognitif léger associé à la MP (MP-TCL).....	5
1.2.2 Démence associée à la MP (MP-DÉM) .....	8
1.2.3 Présentation des profils cognitifs dans la MP.....	10
1.2.4 Présentation des symptômes neuropsychiatriques dans la MP.....	16
1.3 Substrats neurobiologiques de l'atteinte cognitive .....	18
1.3.1 Systèmes de neurotransmetteurs .....	19
1.3.2 Changements morphologiques et fonctionnels et cognition.....	21
1.3.3 Neuropathologie et Cognition.....	23
1.4 Maladies cérébro-vasculaires dans la population générale.....	28
1.4.1 Maladies cérébro-vasculaires .....	28
1.4.2 Facteurs de risque vasculaires dans la population générale .....	30
1.5 Particularités inhérentes à la MP et à son traitement .....	34
1.6 Objectifs et structure de la thèse .....	37
<b>Chapitre 2: Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review..</b>	<b>41</b>
1.1 Résumé .....	42
2.1 Abstract .....	43
2.2 Introduction.....	44
2.3 Method .....	46
2.4 Results .....	46
2.4.1 Search Results.....	46
2.4.2 Design and sample size of the studies.....	47
2.4.3 Participants characteristics .....	47
2.4.4 Vascular risk factors.....	49
2.4.5 Medication.....	54
2.4.6 Cognition and VRF.....	54
2.5 Conclusion.....	60
2.5.1 Homocysteine and Cognition .....	60
2.5.2 Smoking and Cognition in PD .....	63
2.5.3 Heart disease and cognition in PD.....	65
2.5.4 Other Vascular Risk Factors and Cognition in Parkinson's Disease .....	65
2.5.5 Limitations of the reviewed articles .....	66
2.5.6 Recommendations for future studies .....	68
2.6 References .....	69
2.7 Tables.....	82
<b>Chapitre 3: Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease.....</b>	<b>93</b>

3.1	Résumé .....	94
3.2	Abstract .....	95
3.3	Introduction.....	96
3.4	Methods.....	97
3.5	Results .....	98
3.6	Discussion.....	99
3.7	Conclusions.....	101
3.8	Acknowledgements and Disclosure Statement .....	101
3.9	References.....	102
3.10	Tables.....	105
<b>Chapitre 4: The Influence of Vascular Risk Factors on Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease</b> .....		<b>109</b>
4.1	Résumé .....	110
4.2	Abstract .....	111
4.3	Introduction.....	112
4.4	Objectives.....	113
4.5	Methods.....	113
4.5.1	Participants .....	113
4.5.2	Protocol.....	114
4.5.3	Tests and Questionnaires .....	114
4.5.4	Vascular Risk Factors Assessment.....	115
4.5.5	Statistical Analyses .....	115
4.6	Results .....	116
4.6.1	Demographics and Clinical Profiles .....	116
4.6.2	Vascular Risk Factors .....	116
4.7	Discussion .....	119
4.8	Acknowledgements .....	121
4.9	Authors' Roles .....	121
4.10	Financial disclosures .....	121
4.11	References .....	123
4.12	Tables.....	127
4.13	Figures .....	132
<b>Chapitre 5: Vascular risk factors and cognition in healthy elderly and patients with Parkinson's disease</b> .....		<b>133</b>
5.1	Résumé .....	134
5.2	Abstract .....	135
5.3	Introduction.....	136
5.4	Objectives.....	137
5.5	Methods.....	137
5.5.1	Participants .....	137
5.5.2	Neuropsychological Assessment .....	137
5.5.3	Vascular Risk Factors Assessment.....	138
5.5.4	Statistical Analyses .....	138
5.6	Results .....	139
5.6.1	Demographics.....	139
5.6.2	Frequency of Vascular Risk Factors .....	139
5.6.3	Exploratory Correlations and Composite Z-Scores Means .....	139
5.6.4	Multivariate Model.....	140
5.6.5	Univariate Models .....	141
5.6.6	Additional Analyses in the Parkinson's Disease Cohort.....	141
5.7	Discussion .....	143

5.7.1	Objective 1 .....	143
5.7.2	Objective 2 .....	144
5.7.3	Objective 3 .....	144
5.7.4	Limitations .....	145
5.7.5	Conclusions .....	145
5.8	Acknowledgments .....	146
5.9	References .....	147
5.10	Tables .....	150
5.11	Figures .....	156
<b>Chapitre 6:</b>	<b>Discussion générale .....</b>	<b>159</b>
6.1	Résumés .....	159
6.1.1	Résumé du chapitre de livre: « Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition : A Critical Review » .....	159
6.1.2	Résumé du premier article: «Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease» .....	161
6.1.3	Résumé du deuxième article: «The Influence of Vascular Risk Factors on Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease » .....	162
6.1.4	Résumé du troisième article: «Vascular risk factors and cognitive impairment in healthy elderly and Parkinson's disease » .....	164
6.2	Principaux constats et contributions théoriques .....	166
6.2.1	Constat n° 1 – Prévalence relative des FRV .....	166
6.2.2	Constat n° 2 – Corrélats neuropsychologiques des FRV .....	167
6.2.3	Constat n° 3 – Vulnérabilité des patients MP-FRV .....	168
6.2.4	Constat n° 4 – FRV et cognition dans le contexte de la MP de novo .....	168
6.2.5	Constat n° 5 – Tabagisme et cognition dans la MP .....	168
6.2.6	Constat n° 6 – Durée de la maladie et traitement des symptômes moteurs .....	169
6.3	Convergences et conciliation des résultats de la thèse avec la nouvelle littérature .....	169
6.3.1	Mise à jour, synthèse et réflexion sur l'hypertension.....	170
6.3.2	Mise à jour, synthèse et réflexion sur l'hyperhomocystéinémie .....	173
6.3.3	Mise à jour, synthèse et réflexion sur le tabagisme .....	174
6.3.4	Mise à jour, synthèse et réflexion sur les autres FRV .....	175
6.4	Modèle intégratif des altérations cognitives et neuropsychiatriques survenant dans le contexte de la MP, de la présence de FRV et du vieillissement .....	177
6.5	Considérations cliniques .....	179
6.5.1	Dépistage précoce et gestion des troubles d'ordre neuropsychologique .....	180
6.5.2	Évaluation et contrôle adéquat des FRV et de leur traitement.....	181
6.5.3	Promotion de saines habitudes de vie .....	182
6.6	Limites de la thèse et perspectives de recherches futures.....	185
6.6.1	Autres limites de la thèse .....	185
6.6.2	Autres perspectives de recherches futures .....	187
6.7	Conclusion générale.....	190
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>192</b>
	<b>Annexe A .....</b>	<b>247</b>
	<b>Annexe B .....</b>	<b>248</b>

## Liste des annexes

Annexe A – Critères diagnostiques consensuels du MP-TCL de la Movement Disorders Society ..... 247

Annexe B – Critères diagnostiques consensuels de la MP-DÉM de la Movement Disorders Society ..... 248



# Liste des tableaux

## Chapitre 1

Tableau 1 - Principales lésions cérébro-vasculaires associées aux troubles cognitifs .....	40
--------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Chapitre 2

Table 1 - Study Design and Participant's Characteristics .....	82
Table 2 - Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease .....	85
Table 3 - Vascular Risk Factors and their Measurements .....	87
Table 4 - Cognitives Measures, Cognitive Results and Other Key Results .....	89

## Chapitre 3

Table 1 - Demographics and clinical characteristics of Parkinson's disease (PD) patients .....	105
Table 2 - Frequencies of vascular risk factors in never and ever smokers .....	106
Table 3 - Bivariate Pearson's Correlations between the MMSE, demographics and clinical variables .....	107
Table 4 - Multiple linear regression on the MMSE scores of past and current smokers (enter method) .....	108

## Chapitre 4

Table 1 - Demographics and clinical profiles of the sample at baseline and at the 24-month follow-up .....	127
Table 2 - Exploratory Pearson's Correlations between Patients Characteristics and Cognitive Z-scores at Baseline .....	129
Table 3 - Exploratory Pearson's Correlations between Patients Characteristics and Cognitive Z-scores at the 24-month Follow-Up .....	130
Table 4 - Summary of the Mixed Models with a Significant Effect of Hypertension and/or Pulse Pressure .....	131

## Chapitre 5

Table 1. Demographics, clinical features and vascular risk factors. ....	150
Table 2. Pearson correlations between norm-referenced tests scores and vascular risk factors across the whole sample .....	152
Table 3. Stepdown analysis of the covariate, main effects and interaction effects .....	153
Table 4. Partial correlations controlling for age, education, disease duration and LEDD in the Parkinson's disease group. ....	154

# Liste des figures

## Chapitre 4

Figure 1 - Frequency of vascular risk factors in PD patients at baseline (n=367) and at 24 months (n=310). Obesity was defined as a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Heart diseases combined coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation and myocardial infarction. .... 132

## Chapitre 5

Figure 1. Comparison of the age- and education-adjusted marginal means (95% confidence interval) for executive functions (panels A-B) and episodic memory (panels C-D) according to the number of vascular risk factors (VRFs), in 92 healthy controls and 52 patients with Parkinson's disease. \* Bonferroni-corrected  $p \leq .006$ ; \*\* Bonferroni-corrected  $p \leq .001$ . .... 158

## Liste des abréviations

ADL	Activities of daily living
AF	Atrial fibrillation
AVC	Accident vasculaire cérébral
BFR	Benton Face Recognition
BFRT	Benton Facial Recognition Test
BJLO	Benton Judgment of Line Orientation
BNT	Boston Naming Test
CC	Case-control
CD	Cognitive Decline
CDR	Cognitive Drug Research
CDT	Clock Drawing Test
CIVIC	Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition
COMT	Cathécol O-Méthyl Transférase
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
DM	Diabetes mellitus
DP	Diastolic pressure
FAB	Frontal Assessment Battery
FRV	Facteurs de risque vasculaires
GDS	Geriatric Depression Scale
H&Y	Hoehn & Yahr
HCs	Healthy controls
Hcy	Homocystéine
HD	Heart disease
HDL	High-density lipoprotein
HHcy	Hyperhomocystéinémie
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDL	Low-density lipoprotein
LEDD	Levodopa equivalent daily dose
LNS	Letter-Number Sequencing
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MP	Maladie de Parkinson
MP-CN	Maladie de Parkinson, cognitivement normal
MP-DÉM	Démence associée à la maladie de Parkinson
MP-FRV	Maladie de Parkinson avec facteurs de risque vasculaires
MP-TCL	Trouble cognitif léger associé à la maladie de Parkinson
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Magnetic resonance imaging

NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PD	Parkinson's disease
PDD	Parkinson's disease with dementia
PPMI	Parkinson's Progression Markers Initiative
ROCF	Rey-Osterrieth-Complex-Figure
SAS	Starkstein Apathy Scale
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
TIA	Transient ischemic attacks
TMT	Trail Making Test
UKPDSBRC	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Research Centre
UPDRS	Unified Parkinson's disease Rating Scale
VRF	Vascular risk factors

*À Julie, pour ton amour, ton soutien  
et tes encouragements.*

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier la Dre Martine Simard, ma directrice de thèse, qui m'a supporté inconditionnellement tout au long de cette aventure qu'a été mon doctorat en psychologie. Elle a su m'offrir de judicieux conseils tout en démontrant un grand respect de mes intérêts de recherche et de mes ambitions professionnelles. Je suis très reconnaissant des efforts qu'elle a déployés pour m'offrir toutes les opportunités nécessaires au succès de ma formation. Sa passion est véritablement inspirante.

Au cours de mon doctorat, j'ai aussi eu la chance de côtoyer plusieurs scientifiques exemplaires qui m'ont transmis des connaissances inestimables. Parmi eux, j'aimerais remercier Dre Sonia Goulet et Dr Nicolas Dupré, membres de mon comité de thèse, qui m'ont permis d'enrichir mes travaux de thèses par leur expertise et leurs connaissances. Je désire également remercier Dre Mélanie Langlois et Pierre Provencher pour leur contributions à mon étude de thèse. Je tiens aussi à remercier le Dr Sébastien Tremblay et son équipe du laboratoire Co-DOT, qui m'ont appris les rudiments de la recherche, alors que je n'étais qu'au baccalauréat. Merci au Dr Mark S. George et au Dre Lisa McTeague pour m'avoir accueilli pendant 4 mois au Brain Stimulation Lab (MUSC), à Charleston.

L'ensemble de mes travaux de thèse n'aurait pas été possible sans l'implication bénévole de chaque participant et de leurs proches. Je tiens à remercier ces gens pour leur générosité et leur confiance. Je suis extrêmement reconnaissant du temps qu'ils m'ont accordé, malgré les défis personnels que chacun devait affronter quotidiennement.

Je voudrais également souligner la généreuse contribution financière des organismes subventionnaires qui ont su reconnaître la pertinence de mes travaux : la Société Parkinson du Canada, les Instituts de recherche en santé du Canada, le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement, l'École de Psychologie et l'Association des étudiants aux Cycles Supérieurs en Psychologie de l'Université Laval.

Pour conclure, j'aimerais remercier mes parents, Louise et Bertin, pour leur soutien et leurs encouragements lors de ces nombreuses années d'études. Leur aide a été inestimable et je leur serais toujours reconnaissant. Enfin, je remercie ma conjointe, Julie, grâce à qui j'ai trouvé la force de continuer dans les moments plus difficiles. Merci d'avoir été si compréhensive lorsque je travaillais jusqu'aux petites heures du matin. Attentionnée, patiente et compréhensive, je ne pouvais espérer mieux comme partenaire de vie.

## Avant-propos

Le présent ouvrage est une thèse par articles composée de six chapitres : une introduction générale rédigée en français (chapitre 1), un article de recension systématique des écrits (chapitre 2), trois articles empiriques (chapitres 3, 4 et 5) et une discussion générale rédigée en français (chapitre 6). Tous les manuscrits sont présentés dans la version originale dans laquelle ils ont été publiés, acceptés ou soumis, mais la mise en forme a été modifiée.

Le chapitre 2 de cette thèse est une revue critique de la littérature, rédigée en anglais et publiée en mode «open access» ou accès libre en avril 2012, en tant que chapitre de livre: Chapter 14: Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review. In L. Miguel Martins (Ed.) *Neurodegeneration* (pp.323-362). Croatie: InTech. doi: 10.5772/34638. Les auteurs, dans l'ordre, sont Maxime Doiron et Martine Simard (École de Psychologie, Université Laval).

Le chapitre 3 est un article empirique rédigé en anglais présentement sous presse dans le journal *Aging and Mental Health*, et publié en ligne depuis le 28 septembre 2015 (doi: 10.1080/13607863.2015.1090393). Les auteurs, dans l'ordre, sont Maxime Doiron, Nicolas Dupré (Faculté de Médecine, Université Laval), Mélanie Langlois (CHU de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus), Pierre Provencher (CHU de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus) et Martine Simard.

Le chapitre 4 est un article empirique rédigé en anglais utilisant les données américaines du *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), qui sera soumis au journal *BMC Neurology*, à l'été 2016. Les auteurs, dans l'ordre, sont Maxime Doiron, Mélanie Langlois, Nicolas Dupré et Martine Simard.

Le chapitre 5 de cette thèse est un article rédigé en anglais qui sera soumis au journal *International Psychogeriatrics* à l'été 2016. Les auteurs, dans l'ordre, sont Maxime Doiron, Mélanie Langlois, Nicolas Dupré, Pierre Provencher et Martine Simard.

En tant qu'auteur principal de ces manuscrits, j'ai effectué les revues de littérature, développé les questions de recherche, analysé les données, élaboré la discussion et rédigé les manuscrits, le tout sous la supervision de Martine Simard, ma directrice de thèse. Tous les coauteurs ont révisé les manuscrits et fourni des commentaires pour enrichir les discussions.

# Chapitre 1: Introduction générale

## 1.1 Problématique

### 1.1.1 Contexte et Survol de la Problématique

La maladie de Parkinson idiopathique (MP) est une pathologie neurodégénérative qui affecte plus de 100 000 Canadiens et 25 000 Québécois, ce qui en fait la seconde en importance après la maladie d'Alzheimer (Parkinson Society Canada, 2014). L'Agence de la santé publique du Canada et Santé Canada font état d'une incidence d'environ 10 nouveaux cas chaque jour, la majorité chez les personnes âgées de 65 ans et plus (Public Health Agency of Canada, 2014). La MP est traditionnellement reconnue par ses quatre symptômes moteurs cardinaux, soient les tremblements au repos, la rigidité, la bradykinésie et l'instabilité posturale. Ceux-ci sont principalement la conséquence d'une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* et de la présence de corps et de neurites de Lewy (Dickson, 2012; Jellinger, 2012c).

Il est maintenant généralement reconnu que la MP est en fait une pathologie multisystémique complexe caractérisée par une myriade de symptômes non moteurs qui font partie intégrante de sa présentation clinique (Jellinger, 2012c). En effet, la fréquence des symptômes psychologiques et comportementaux comme la dépression, l'apathie, et l'anxiété, ainsi que les problèmes cognitifs et la démence, est nettement plus élevée dans le contexte de la MP que dans le vieillissement normal (Monastero et al., 2012; Palavra, Naismith, & Lewis, 2013), y compris pour les patients de novo n'ayant initié aucun traitement (Aarsland, Brønnick, Larsen, Tysnes, & Alves, 2009; Weintraub et al., 2015). Cette sphère de symptômes représente un enjeu clinique considérable pour la préservation de l'autonomie fonctionnelle, l'espérance de vie, la qualité de vie, la prise en charge et le traitement des patients, leur impact excédant parfois même les complications liées aux symptômes moteurs (Gallagher, Lees, & Schrag, 2010; Lawson et al., 2014; Leroi, McDonald, Pantula, & Harbishettar, 2012; Tagliati, Chaudhuri, & Pagano, 2014).

Cependant, les mécanismes sous-tendant les changements neurocognitifs et neuropsychiatriques dans la MP ne sont toujours pas bien compris (Halliday, Leverenz, Schneider, & Adler, 2014; Jellinger, 2012b; Monchi, Hanganu, & Bellec, 2016). Les troubles cognitifs, la démence ainsi que les symptômes neuropsychiatriques survenant dans le



contexte de la MP ont jusqu'à présent été le plus fréquemment imputés, ou du moins associés aux substrats neurobiologiques suivants :

- à la contribution majeure de la pathologie à corps et neurites de Lewy, des agrégats intracytoplasmiques d'alpha-synucléine, initialement concentrés dans le tronc cérébral, qui progressent vers les aires limbiques et les hautes aires associatives du néocortex;
- à la contribution additionnelle, possiblement même synergique, de la pathologie de type Alzheimer, c'est-à-dire à la progression des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires au niveau cortical;
- aux déséquilibres neurochimiques, dont les perturbations dopaminergiques initiales au niveau du putamen et du noyau caudé dorsal qui s'étendent éventuellement vers la partie ventrale du striatum (voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique), et les perturbations cholinergiques qui semblent être un vecteur principal de la progression vers la démence;
- et à la contribution plus controversée de la maladie cérébrovasculaire, sur laquelle repose le rationnel biologique motivant les questions de recherche principales de cette thèse doctorale.

Les deux dernières décennies de recherche en neurosciences ont permis de mieux saisir le rôle des maladies cérébrovasculaires, et des facteurs de risque vasculaire (FRV) associés, dans la neuropathogénèse des troubles cognitifs et de la démence chez les personnes âgées autrement en santé (Gorelick et al., 2011; Li et al., 2011; Vasquez & Zakzanis, 2015; Wiederkehr, Laurin, Simard, Verreault, & Lindsay, 2009). Les FRV et les maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, les cardiopathies, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, l'obésité et la sédentarité contribueraient au déclin cognitif dans le contexte du vieillissement en compromettant le système neurovasculaire et par conséquent, la perfusion et le métabolisme cérébral (de la Torre, 2012). Lorsque présents en milieu de vie, les FRV ont effectivement un effet délétère sur la cognition des aînés, indépendamment de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (Akinyemi, Mukaetova-Ladinska, Attems, Ihara, & Kalaria, 2013; Sahathevan, Brodtmann, & Donnan, 2012). Les FRV constituent un facteur de risque important pour la progression de la maladie d'Alzheimer, la démence mixte et la démence

vasculaire (Gorelick et al., 2011; Jellinger, 2013; Sahathevan et al., 2012). Une récente méta-analyse incluant 54 564 participants répartis sur 19 études rapporte leur effet néfaste sur plusieurs fonctions cognitives, notamment au niveau des fonctions exécutives (DeRight, Jorgensen, & Cabral, 2015). Cependant, ce profil d'anomalies neuropsychologiques est semblable aux dysfonctions cognitives couramment observées dans la MP, ce qui complique définitivement l'analyse de la contribution relative de la maladie cérébrovasculaire par rapport aux processus neurodégénératifs de cette maladie.

Par conséquent, les rares études ayant examiné le rôle des FRV dans la pathogenèse des troubles cognitifs et de la démence dans le contexte spécifique de la MP ont rapporté des résultats contradictoires, et leur portée est réduite par des limites méthodologiques considérables (Doiron & Simard, 2012; Haugarvoll, Aarsland, Wentzel-Larsen, & Larsen, 2005; Jellinger, 2012b; Jones et al., 2014; Rektor et al., 2009; Slawek et al., 2008). Plusieurs facteurs contradictoires inhérents au traitement et aux mécanismes neuropathologiques de la MP, qui seront élaborés davantage dans les prochaines sections, compliquent l'étude du lien entre FRV et cognition dans cette maladie. En effet, la MP est une pathologie fréquemment associée à une dénervation sympathique cardiaque concomitante substantielle (Amino et al., 2005; Goldstein et al., 2000; K. K. Wong et al., 2012), et conséquemment, certains auteurs ont rapporté une plus faible occurrence de FRV chez les patients avec MP par rapport aux participants sans FRV (Scigliano et al., 2006). Hors, plusieurs patients souffrant de MP ont un style de vie sédentaire qui favorise l'apparition de de FRV, en raison de la perte de mobilité inhérente à la maladie (van Eijkeren et al., 2008; van Nimwegen et al., 2011). Le traitement des symptômes moteurs à l'aide de la levodopa est également associé à une modulation neurosympathique défavorable à l'apparition de FRV (Scigliano, Ronchetti, Girotti, & Musicco, 2009), mais aussi à l'augmentation de l'homocystéine qui, quant à elle, représente un important facteur de risque cardiovasculaire (Zoccolella, dell'Aquila, Specchio, Logroscino, & Lamberti, 2010). Le tabagisme est également un cas particulier, puisque plusieurs études indépendantes ont associé celui-ci à un risque plus faible de développer la MP, indépendamment du biais de survie (Ritz et al., 2007), probablement dû à un effet neuroprotecteur local de la nicotine (Parain et al., 2003; Thiriez et al., 2011). En contrepartie, le tabagisme est considéré dans la population générale comme un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ainsi que pour les troubles cognitifs et la démence (Peters et al., 2008). Enfin, les études portant sur la prévalence des maladies cérébrovasculaires dans le

contexte de la MP ont obtenu des résultats très contradictoires (Becker, Jick, & Meier, 2010; Ghebremedhin et al., 2010; Nataraj & Rajput, 2005).

Considérant l'ensemble de ces éléments, cette thèse doctorale s'inscrit dans une démarche visant à mieux caractériser la contribution des facteurs de risque vasculaire dans le développement de troubles cognitifs et de démence dans la maladie de Parkinson. Puisque ces facteurs sont modifiables, ou peuvent être évités par des changements dans les habitudes de vie, il est crucial de déterminer si la pathologie vasculaire contribue aux dysfonctions cognitives, au-delà des problèmes découlant des processus neurodégénératifs inhérents à la MP, en comparant le profil neuropsychologique de patients avec et sans FRV. En l'absence d'un traitement curatif, la recherche permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches aidants est cruciale pour diminuer le fardeau social et économique que représente la MP dans une population vieillissante (Gallagher et al., 2010). L'identification précoce des individus à risque de développer des troubles cognitifs et une démence associés à la MP constitue ainsi un enjeu clinique majeur.

Afin que le lecteur puisse mieux comprendre la démarche intellectuelle de cette thèse, les prochaines sections traiteront d'abord des troubles cognitifs et de la démence dans le contexte de la MP en détaillant davantage les critères diagnostiques, l'épidémiologie, les profils neuropsychologiques et neuropsychiatriques et les substrats neurobiologiques. La présentation du substrat neuropathologique et neurochimique inhérent à la MP est essentielle pour mieux comprendre l'effet additif délétère potentiel, sur le cerveau des patients MP, de la présence des facteurs de risque vasculaires. Il est également important de connaître les symptômes cliniques variés de même que les altérations cognitives de la MP car les facteurs de risque vasculaires pourront avoir des effets sur ces différents profils. Ensuite, une synthèse sur l'impact des FRV et des maladies cérébrovasculaires sur le fonctionnement cognitif dans la population générale sera présentée, pour mieux permettre de contraster les données qui seront présentées à ce sujet chez les patients MP, dans les chapitres 3, 4 et 5. Cette synthèse sera suivie par une discussion critique des particularités de l'hypothèse vasculaire dans le contexte de la MP. Enfin, les objectifs et la structure de la thèse seront énoncés.

## 1.2 Symptômes cognitifs et psychiatriques de la maladie de Parkinson

### 1.2.1 Trouble cognitif léger associé à la MP (MP-TCL)

#### 1.2.1.1 Critères diagnostiques

En janvier 2012, un groupe de travail de la *Movement Disorder Society* (MDS) publia le premier ensemble de critères diagnostiques consensuels pour le trouble cognitif léger adapté à la réalité de la MP (MP-TCL), ainsi que des recommandations pour l'évaluation neuropsychologique de ces patients (Annexe A) (Litvan et al., 2012). Des lignes directrices sont spécifiées afin de permettre deux niveaux d'évaluation diagnostique, en fonction des ressources et du temps disponibles. Essentiellement, le diagnostic de MP-TCL de niveau I repose sur la présence d'un trouble cognitif objectivé par une échelle cognitive globale, ou par au moins deux tests cognitifs lorsqu'une batterie brève est administrée, et sur la préservation de l'autonomie fonctionnelle. Cette évaluation abrégée est recommandée pour les milieux cliniques ne pouvant se permettre une évaluation exhaustive de niveau II. Le diagnostic de MP-TCL de niveau II est recommandé en milieu de recherche, ou pour une évaluation plus exhaustive en clinique (niveau II). Pour satisfaire aux critères de niveau II, une batterie neuropsychologique complète, constituée d'au moins deux tests pour chacun des cinq domaines cognitifs (l'attention/la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire épisodique et les habiletés visuospatiales), doit révéler une atteinte dans au moins deux tests au sein d'un même domaine (TCL-domaine simple), ou une atteinte sur au moins deux tests appartenant chacun à un domaine cognitif différent (TCL-domaines multiples). L'atteinte cognitive pour les deux niveaux d'évaluation est définie par un critère de performance flexible de 1.0 à 2.0 écarts-types sous la moyenne selon les normes, ou par un déclin significatif par rapport au fonctionnement prémorbide, objectivé par une évaluation sérielle (Litvan et al., 2012). Pour satisfaire au diagnostic de MP-TCL, il est primordial que les déficits cognitifs ne soient pas suffisamment prononcés pour altérer de façon marquée l'indépendance fonctionnelle, ce qui constitue un des éléments essentiels du diagnostic différentiel avec la démence associée à la MP (MP-DÉM) (Emre et al., 2007).

La validation de ces critères est présentement au cœur des efforts du Groupe de travail de la MDS pour la validation du critère du MP-TCL, qui cherche à établir ses caractéristiques dans un large échantillon composite de plus de 5 500 patients, impliquant 25 cliniques des troubles du mouvement dans 12 pays (Geurtsen et al., 2014); il existe donc actuellement très peu d'information sur la validité clinique de ces critères (Geurtsen et al., 2014). Une

équipe de chercheurs qui ont suivi 123 patients MP sur une période de cinq ans, pour un total de 274 évaluations neuropsychologiques, rapportent une bonne fidélité interjuges des critères consensuels du MP-TCL, avec un kappa de Cohen = 0.91,  $p < .001$ ; 95% IC = 0.87–0.96) (Broeders et al., 2013). L'accord intra-juge, mesurée en réévaluant aléatoirement et à l'aveugle 33% des dossiers après un délai de deux semaines, variait d'une valeur de kappa de Cohen égale à 0.85 pour le premier juge et 0.96 pour le second (Broeders et al., 2013).

En dépit d'un manque de validation, cet ensemble de critères consensuels représente néanmoins une amélioration par rapport à l'utilisation des critères classiques du trouble cognitif léger définis par Petersen dans le but de diagnostiquer une phase prodromique de la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999). Les présents critères étant définis dans le contexte spécifique de la MP idiopathique, ils ne mettent pas l'accent sur une altération des fonctions mnésiques. Enfin, la nécessité d'une atteinte sur au moins deux tests réduit significativement le risque de faux positifs (Litvan et al., 2012). Par ailleurs, l'étude des biomarqueurs de l'atteinte cognitive dans la MP est une priorité majeure qui pourrait conduire, dans le futur, à une révision des critères actuels, qui ne se prononcent pas encore sur les indicateurs potentiels du MP-TCL (Litvan et al., 2012).

#### *1.2.1.2 Données épidémiologiques*

La prévalence du trouble cognitif léger secondaire à la MP (MP-TCL) serait considérablement élevée et affecterait en moyenne 25-30% de l'ensemble des patients diagnostiqués avec la MP (Litvan et al., 2011). Puisque les critères consensuels du MDS pour le MP-TCL ne furent publiés qu'en 2012, les estimations de la prévalence du MP-TCL au sein de l'ensemble des patients antérieures à cette date se sont appuyés en majorité sur les critères originaux ou modifiés du trouble cognitif léger de Petersen (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). Les données de prévalence de ces études antérieures sont caractérisées par de grandes fluctuations, avec des estimations variant de 18.9% (Aarsland et al., 2009) jusqu'à 53.8% (Monastero et al., 2012) dans les études transversales, et de 52.8% à 57.1% dans les études longitudinales (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007).

Il existe comparativement moins de données épidémiologiques utilisant les critères diagnostiques consensuels du MDS publiés en 2012 (Litvan et al., 2012), et la majorité des

études se sont concentrées sur des cohortes excluant les patients rencontrant les critères de la MP-DÉM. En bref, les données épidémiologiques du MP-TCL basées sur les plus récents critères de la MDS (Litvan et al., 2012) sont également caractérisées par de grandes fluctuations, avec des estimations variant de 20% jusqu'à 63% (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Federico et al., 2015; Wood et al., 2016), ce qui est semblable à ce qui fut rapporté avant la publication des critères consensuels. Plusieurs facteurs liés à l'opérationnalisation et à l'application des critères consensuels semblent influencer considérablement les estimations de prévalence. L'exhaustivité de l'évaluation neuropsychologique (niveau I ou II), l'utilisation de points de coupures différents, l'inclusion ou non des plaintes cognitives et du niveau de fonctionnement prémorbide dans l'algorithme décisionnel sont tous des facteurs pouvant substantiellement influencer les estimations (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Federico et al., 2015; Wood et al., 2016). De plus, les études ayant rapporté les plus fortes proportions de MP-TCL avaient généralement des échantillons de patients plus âgés, moins éduqués, avec une plus longue durée de maladie et une plus grande sévérité du parkinsonisme (Biundo et al., 2013; Federico et al., 2015; Pedersen et al., 2013). Néanmoins, la forte prévalence de troubles cognitifs en l'absence de démence demeure préoccupante chez les patients MP-TCL nouvellement diagnostiqués et n'ayant pas encore initié de traitement (Aarsland et al., 2009; Broeders et al., 2013; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Pedersen et al., 2013). Ces données soulignent ainsi l'importance des travaux inclus dans cette thèse.

#### *1.2.1.3 Conversion vers la démence*

Encore une fois, il existe peu d'études prospectives sur la valeur pronostique des récents critères du MP-TCL de la MDS en ce qui concerne la conversion vers la MP-DÉM et les suivis longitudinaux sont pour l'instant très courts (moins de 5 ans), mais une proportion considérable de patients souffrant d'un MP-TCL évolueraient éventuellement vers la démence.

Une étude menée par Pedersen et collaborateurs rapporte que sur une période de 3 ans (n = 182), 27% des patients avec un diagnostic initial de MP-TCL ont progressé vers une MP-DÉM, comparativement à 0.7% des patients sans MP-TCL (Pedersen et al., 2013). Ceci correspond à une sensibilité de 90.9% et une spécificité de 84.2%, et un risque relatif de 39.2 (IC 95% = 5.2 – 296.5, p < .001) de présenter une démence après trois ans chez les patients avec un diagnostic de MP-TCL (Pedersen et al., 2013). Cependant, ces résultats sont basés sur une évaluation de niveau I et furent subséquemment critiqués (Copeland et

al., 2013). Une nouvelle étude rapporte que les patients ayant initialement un diagnostic de MP-TCL avaient 22.5 fois plus de chances de développer une MP-DÉM après 4.4 années (Anang et al., 2014). Dans l'étude de Broeders et collaborateurs (2013), 14.0% des patients MP-TCL initiaux ont progressé vers une MP-DÉM après 3 ans, comparativement à 3.8% des patients sans déficits cognitifs au temps de base. Par rapport au niveau de base, 28.8% des patients initialement cognitivement intacts avaient développé un MP-TCL (Broeders et al., 2013). Dans l'ensemble, 33% des patients initialement diagnostiqués avec un MP-TCL (n = 43) ont converti vers la MP-DÉM après 5 ans. Enfin, l'étude plus récente de Wood et collaborateurs (2016) rapporte un taux de conversion vers la démence de 21% sur 4 ans chez les participants initialement diagnostiqués avec un MP-TCL. Un point de coupure de 1.5 écart type et l'utilisation plus restrictive du critère de deux tests déficitaires au sein d'un même domaine produisait de loin la plus grande validité prédictive de la conversion vers la démence, avec 51% des participants répondant à ces critères plus spécifiques ayant converti vers une MP-DÉM après 4 ans (Wood et al., 2016).

## 1.2.2 Démence associée à la MP (MP-DÉM)

### 1.2.2.1 Critères diagnostiques

Les critères diagnostics consensuels du MDS ainsi que des recommandations pour l'évaluation neuropsychologique de la MP-DÉM furent publiées en 2007 (Annexe B) (Emre et al., 2007). Pour satisfaire à ces critères, le syndrome de démence doit se développer dans le contexte d'une MP déjà établie (Gibb & Lees, 1988; Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992) et est caractérisé par un début insidieux et une progression lente. Au niveau cognitif, la démence se définit essentiellement comme une atteinte dans plus d'un domaine cognitif et représente un déclin par rapport au niveau de fonctionnement prémorbide du patient. Il est primordial que les déficits cognitifs soient suffisamment sévères pour perturber l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, indépendamment du handicap imputable aux symptômes moteurs ou aux autres symptômes neurovégétatifs (Emre et al., 2007). Les caractéristiques comportementales supportant le diagnostic de MP-DÉM sont l'apathie, les changements dans la personnalité et l'humeur, les hallucinations, les délires et les troubles du sommeil (principalement somnolence diurne excessive).

Certains éléments peuvent mettre en doute le diagnostic de MP-DÉM, par exemple lorsque l'intervalle de temps entre le développement des symptômes moteurs et des symptômes cognitifs est inconnu (p.ex. un des principaux diagnostics différentiels est la démence à

corps de Lewy), ou lors de la présence d'anomalies pouvant causer des troubles cognitifs, mais jugés comme n'étant pas la cause de la démence. Les critères d'exclusion systématiques sont la manifestation des symptômes cognitifs et comportementaux uniquement dans le contexte d'autres conditions, dont la confusion imputable à l'intoxication par une substance ou à une anomalie systémique, ou à la dépression majeure selon le DSM-IV. Certaines anomalies cérébrovasculaires, des signes neurologiques focaux ou des lésions cérébrovasculaires majeures en imagerie, peuvent exclure le diagnostic de MP-DÉM s'ils ont une relation clairement définie avec le développement de la démence.

À l'instar des critères de MP-TCL, il existe deux niveaux d'évaluation de la MP-DÉM, la différence majeure étant l'exhaustivité de la batterie neuropsychologique. Dans l'évaluation de niveau I, seul le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) est nécessaire (MMSE < 26) et le patient doit démontrer des difficultés dans au moins deux des quatre sous-tests. Cependant, ce test n'est pas suffisamment sensible aux déficits exécutifs fréquemment rencontrés dans la MP et donc, l'évaluation de niveau I a été fortement critiquée, car elle peut contribuer à une sous-estimation des déficits cognitifs (Federico et al., 2015; Hoops et al., 2009; Isella et al., 2014). Quant à l'évaluation de niveau II, une étude publiée en 2011, incluant un échantillon de 239 patients souffrant de MP, s'est penchée sur la sensibilité et la spécificité des critères du MDS par rapport aux critères du DSM-IV (Martinez-Martin et al., 2011). Les auteurs rapportent une bonne entente entre les deux ensembles de critères (kappa de Cohen = 0.72), mais les critères de la MDS s'avèrent plus sensibles que ceux du DSM-IV, avec une prévalence relative de 36.5% et de 33.1%, respectivement. Le fait que les critères de la MDS ne requièrent pas une atteinte au niveau de la mémoire épisodique est probablement la cause de cette divergence (Martinez-Martin et al., 2011).

#### 1.2.2.2 Données épidémiologiques

L'utilisation des critères diagnostiques consensuels de la MP-DÉM dans les études d'épidémiologie ne semble pas encore très répandue, plusieurs études utilisant encore des critères dérivés du DSM-IV ou de sa version révisée (Riedel et al., 2010; Savica et al., 2013; Williams-Gray et al., 2013). Il semble qu'une seule étude longitudinale ait utilisé les critères consensuels, à la fois pour la MP-DÉM et pour la MP-TCL, et celle-ci révèle que 34% des 80 patients MP sans démence à l'évaluation initiale ont évolué vers une MP-DÉM après 4.4 ans, avec un risque de conversion de 22.5 fois supérieur dans le groupe de patients initialement diagnostiqués MP-TCL (Anang et al., 2014).



Ces estimations sont compatibles avec les études n'ayant pas utilisé les critères consensuels, et les mêmes critiques formulées à l'égard des données du MP-TCL s'appliquent. En effet, une étude ayant suivi des patients dès leur diagnostic de MP rapporte des taux cumulatifs de 26% de démence après 3 ans, 28% après 5 ans ainsi qu'environ 48% après 15 ans (Hely, Morris, Reid, & Trafficante, 2005; Reid et al., 1996), alors que 60% des patients ont développé une MP-DÉM sur 12 ans (Hobson & Meara, 2004) et 78.2% sur 8 ans dans d'autres études (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sørensen, 2003). D'autres études rapportent une prévalence cumulative de 48% à 78%, avec une moyenne de 75% après 15 ans et 83% après 20 ans (Aarsland et al., 2010; Hely et al., 2005; Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008; Jellinger, 2012c). L'incidence de la MP-DÉM oscillerait entre 95.3 et 112.5 cas pour 1000 patients-année, soit environ 10% de la population parkinsonienne qui convertirait vers une démence par année (Emre et al., 2007; Jellinger, 2012a).

En somme, les patients souffrant de MP sont particulièrement à risque de développer une démence au cours de la maladie comparativement aux aînés autrement en santé, ce qui souligne l'importance d'identifier rapidement les signes précoces et les facteurs de risque du déclin cognitif. Pour mieux saisir la complexité et les particularités de la problématique à l'étude, il est important de présenter les profils cognitifs et neuropsychiatriques fréquemment associés à la MP.

### 1.2.3 Présentation des profils cognitifs dans la MP

#### 1.2.3.1 *Fonctions exécutives*

Les fonctions exécutives sont en fait un hyperonyme regroupant un ensemble d'habiletés nécessaires pour tout comportement complexe, volontaire et autonome orienté vers un but, ce qui englobe plusieurs processus, dont la planification, l'initiation, la flexibilité mentale, la mise à jour, l'inhibition, et l'autorégulation. Le phénotype dysexécutif est prédominant chez les patients MP souffrant de troubles cognitifs et de démence et il est associé à des perturbations des circuits fronto-sous-corticaux (Barone et al., 2011; Halliday et al., 2014; Janvin, Larsen, Salmon, et al., 2006; Jellinger, 2012a).

Les fonctions exécutives semblent être affectées selon un gradient suivant la sévérité du statut cognitif, notamment au niveau :

- de la planification, dans le MP-TCL comparativement à des participants contrôles en santé (Mamikonyan et al., 2009; Muslimovic et al., 2005; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2007), dans le MP-TCL comparativement aux patients MP-CN (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013), et plus sévèrement dans la MP-DÉM comparativement aux patients MP-TCL (Biundo et al., 2014);
- de l'initiation de tâches, de la capacité à changer de stratégie, d'autorégulation et d'autosurveillance, tels que mesurée par des tests de fluidité verbale lexicale, dans le MP-TCL comparativement à des participants contrôles en santé (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004; Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008; Muslimovic et al., 2005; Uc et al., 2009; Williams-Gray et al., 2007), dans le MP-TCL comparativement aux patients MP-CN (Broeders et al., 2013; Galtier, Nieto, Lorenzo, & Barroso, 2016) et plus sévèrement atteinte dans la MP-DÉM comparativement aux patients MP-TCL (Biundo et al., 2014; Henry & Crawford, 2004; Starkstein & Sabe, 1996);
- de la flexibilité mentale et du contrôle de l'inhibition, dans le MP-TCL comparativement à des participants contrôles en santé (Bohnen et al., 2006; Grace et al., 2005; Lima et al., 2008; W. R. W. Martin, Wieler, Gee, & Camicioli, 2009; Matteau, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2012; Muslimovic et al., 2007; Uc et al., 2009), dans le MP-TCL comparativement aux patients MP-CN (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013) et plus sévèrement dans la MP-DÉM comparativement aux patients MP-TCL (Domellöf, Ekman, Forsgren, & Elgh, 2015; Meireles & Massano, 2012);
- de la conceptualisation ou de la capacité d'abstraction, dans le MP-TCL comparativement à des participants contrôles en santé (Lima et al., 2008; Muslimovic et al., 2005), et dans le MP-TCL comparativement aux patients MP-CN (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013) et plus sévèrement dans la MP-DÉM comparativement aux patients MP-TCL (Janvin, Larsen, Salmon, et al., 2006; Matteau et al., 2012).

### *1.2.3.2 Attention et mémoire de travail*

Selon le modèle le plus récent de Baddeley, la mémoire de travail peut être décrite selon quatre composantes nécessaires au stockage à court terme et à la manipulation

d'informations lors de l'accomplissement de tâches (Baddeley, 2000). Le modèle de Baddeley comporte deux composantes de stockage, soit la boucle phonologique qui encode l'information verbale et le calepin visuospatial qui traite l'information non verbale. La troisième composante est l'administrateur central, un gestionnaire responsable de coordonner et de distribuer les ressources attentionnelles entre les deux composantes précédentes, en fonction des demandes de la tâche, ainsi que de résister aux interférences. Enfin, le buffer épisodique est la dernière composante ajoutée au modèle original de Baddeley, aussi sous le contrôle de l'administrateur central. Le buffer épisodique est un système d'intégration impliqué dans les représentations multidimensionnelles à court terme (p.ex. mémoire récente d'une scène de film) et contribue à relier la mémoire de travail à la mémoire à long terme.

Des déficits de l'attention et de la mémoire de travail ont été fréquemment rapportés dans l'ensemble du continuum des troubles cognitifs associés à la MP, mais cette catégorie est parfois combinée à la catégorie des fonctions exécutives, en raison de leur forte dépendance commune à l'intégrité du lobe frontal et des circuits frontaux sous-corticaux, et d'un élément théorique et cognitif commun : l'administrateur central de la mémoire de travail permettant entre autres de réaliser les activités exigeant une division de l'attention entre plusieurs tâches (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Jellinger, 2012b). Une proportion importante de patients MP présente des altérations spécifiques au niveau de l'attention et de la mémoire de travail, qui se manifeste même de manière précoce, au niveau:

- du balayage et de la poursuite visuelle dans la MP-TCL comparativement à des participants contrôles en santé (Bohnen et al., 2006; Lima et al., 2008; W. R. W. Martin et al., 2009; Matteau et al., 2012; Muslimovic et al., 2005), dans le MP-TCL comparativement aux patients MP-CN (Broeders et al., 2013), et enfin avec une sévérité plus marquée dans la MP-DÉM (Matteau et al., 2012),
- du temps de réaction, particulièrement accentué dans les tâches complexes et dans la MP-DÉM (Ballard et al., 2002; Kutukcu, Marks, Goodin, & Aminoff, 1998; Riekkinen, Kejonen, Jäkälä, Soininen, & Riekkinen, 1998; Watson & Leverenz, 2010)
- des fluctuations attentionnelles, davantage prononcées dans la MP-DÉM (Ballard et al., 2002),

- de la capacité de la mémoire verbale à court terme (codage phonologique + contrôle articulatoire) tels que mesurés par les test de l'empan de chiffres à l'envers, avec une préservation relative de l'empan à l'endroit dans le MP-TCL, mais pas dans la MP-DÉM (Mamikonyan et al., 2009; Muslimovic et al., 2005; Uc et al., 2009),
- des tâches de manipulations verbales et non verbales simultanées en mémoire de travail (double tâche, administrateur central), avec des déficits prononcés dès le stade de MP-TCL lorsque comparés à des patients MP-CN (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Galtier et al., 2016).

### 1.2.3.3 *Mémoire épisodique*

La mémoire épisodique est un modèle théorique du fonctionnement d'un système de la mémoire à long terme (division déclarative) impliquant les processus d'encodage, de rétention, de consolidation et de récupération d'informations en lien avec un contexte spécifique (Tulving & Markowitsch, 1998; Tulving, 1972, 1984, 2002). Les déficits enregistrés sur les tests de mémoire épisodique par les patients MP ont été traditionnellement décrits comme des atteintes de nature exécutive, plutôt que purement mnésique (i.e. affectant l'encodage, la rétention et la consolidation, processus sous-tendus en bonne partie par le cortex temporal médian). En effet, les altérations typiquement observées dans la MP toucheraient plus spécifiquement l'activation des stratégies de récupération en mémoire (Barone et al., 2011; Jellinger, 2012a; Litvan et al., 2011; Palavra et al., 2013). La performance du patient MP typique dans les tâches de mémoire épisodique est donc caractérisée par des difficultés en condition de rappel libre, qui s'améliorent en rappel indicé, et un fonctionnement généralement intact en reconnaissance (Jellinger, 2012a; Palavra et al., 2013). Ainsi de nombreuses études évaluant le rappel libre rapportent une performance inférieure aux données normatives dans la MP dès le stade de MP-TCL, en modalité verbale (Aarsland et al., 2009; Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; W. R. W. Martin et al., 2009) et en mémoire non verbale (Galtier et al., 2016; Janvin, Larsen, Aarsland, et al., 2006; Muslimovic et al., 2005, 2007), y compris lorsque comparés aux patients MP-CN (Galtier et al., 2016; Wood et al., 2016). Cependant, la progression vers la MP-DÉM contribue à la détérioration marquée de l'ensemble des fonctions mnésiques et donc, à l'émergence de déficits au niveau du rappel indicé (Higginson, Wheelock, Carroll, & Sigvardt, 2005; Matteau et al., 2012) et de la reconnaissance (Compta et al., 2009; Higginson et al., 2005; Noe et al., 2004; Whittington, Podd, & Kan, 2000).

#### 1.2.3.4 *Habiletés visuospatiales*

Les fonctions visuospatiales sont impliquées dans la perception et l'analyse des objets dans l'espace, dans l'orientation dans l'espace, dans l'organisation des éléments visuels en une représentation cohérente et dans l'imagerie mentale. Les habiletés visuospatiales sollicitent deux circuits de traitement visuel issus du cortex extrastrié : la voie occipito-temporale – ou ventrale, le circuit du « quoi » qui analyse la forme des objets – et la voie occipito-pariétale, ou dorsale, le circuit du « où » qui analyse les propriétés spatiales des objets (Haxby et al., 1991; Ungerleider & Haxby, 1994). La voie dorsale pourrait elle-même être décrite en sous-division dorso-dorsale et ventro-dorsale en ce qui concerne l'aspect de l'orientation des actions (Binkofski & Buxbaum, 2013).

Un nombre croissant d'études rapportent qu'une proportion importante de patients MP ont des déficits visuospatiaux dès le stade de MP-TCL, et plus prononcés encore dans la MP-DÉM (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Galtier et al., 2016; Jellinger, 2012a), ce qui suggère que la MP n'est pas peut-être pas uniquement caractérisée par des déficits fronto-sous-corticaux, mais pourrait aussi impliquer des perturbations dans le fonctionnement des circuits corticaux postérieurs. En effet, les patients souffrant de MP exhibent des déficits au niveau :

- des habiletés de perception et d'analyse visuospatiales comme la reconnaissance visuelle telle que mesurée par le jugement d'orientation de lignes (Broeders et al., 2013; Galtier et al., 2016; Janvin, Larsen, Aarsland, et al., 2006; W. R. W. Martin et al., 2009; Muslimovic et al., 2005, 2007; Uc et al., 2009), et la reconnaissance de visages non familiers (Pereira et al., 2009);
- et de la construction visuospatiale (apraxie constructive) telle qu'évaluée par la copie de l'horloge (Muslimovic et al., 2005) ou la copie de figures (Biundo et al., 2014; Grace et al., 2005; Mamikonyan et al., 2009).

#### 1.2.3.5 *Langage*

Les fonctions cognitives sous-jacentes au langage sont généralement préservées dans l'ensemble du continuum des troubles cognitifs dans la MP (Aarsland et al., 2010; Emre et al., 2007; Litvan et al., 2011; Monastero et al., 2012), mais l'expression verbale des patients MP est caractérisée par la dysprosodie et la dysarthrie, des pathologies davantage motrices. Néanmoins, certaines études rapportent une performance inférieure chez les patients MP-

TCL par rapport aux participants MP sans troubles cognitifs au niveau des habiletés expressives du langage oral, tels que les capacités d'initiation / de production et d'accès au registre lexical en mémoire sémantique mesurés par les tests de fluidité verbale sémantique (Biundo et al., 2014; Galtier et al., 2016; Lima et al., 2008; Mamikonyan et al., 2009; Matteau et al., 2012), ainsi que la dénomination (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Galtier et al., 2016). La compréhension de phrases complexes pourrait également être atteinte dans le MP-TCL (Galtier et al., 2016). Le même profil d'atteintes et de préservations des fonctions du langage est retrouvé chez les patients MP-DÉM (Compta et al., 2009).

#### *1.2.3.6 Synthèse des profils cognitifs associés à la MP*

Le profil neuropsychologique des patients souffrant de MP a été typiquement caractérisé par la prédominance d'un phénotype dysexécutif de nature frontostriatale, mais la présentation cognitive des patients s'avère considérablement plus hétérogène que ce qui fut initialement suggéré, y compris dans les stades précoces du déclin cognitif (Dubois et al., 2007; Jellinger, 2012b; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010; Litvan et al., 2011; Meireles & Massano, 2012). Le profil neuropsychologique de la MP pourrait également impliquer l'intégrité des circuits et régions postérieurs et les patients peuvent exhiber des atteintes au niveau des fonctions visuospatiales (Galtier et al., 2016).

Actuellement, il existe relativement peu d'études qui comparent directement le profil cognitif des patients MP cognitivement normaux (MP-CN) avec celui des patients MP-TCL et/ou MP-DÉM (Biundo et al., 2014; Broeders et al., 2013; Galtier et al., 2016) en utilisant les critères et les recommandations d'évaluation de la MDS. La plupart des autres études ne rapportent que les données qui ont trait aux domaines cognitifs sous forme de scores composites (Goldman et al., 2013; Litvan et al., 2012; Pedersen et al., 2013), ou comparent plutôt le profil cognitif de patients MP-TCL et/ou MP-DÉM par rapport à des participants contrôles en santé (Lima et al., 2008; Mamikonyan et al., 2009; Muslimovic et al., 2007; Uc et al., 2009). Ce dernier point est particulièrement important, car le syndrome moteur inhérent à la MP rend impossible l'isolation de la composante cognitive de la composante motrice dans une mauvaise performance à un test donné, notamment ceux sollicitant des efforts moteurs ou avec une forte pression temporelle et ne possédant aucune mesure de contrôle moteur (Jellinger, 2012a). Aussi, il faut se souvenir que les batteries neuropsychologiques utilisées dans la MP sont souvent incomplètes et que les habiletés langagières et visuospatiales sont généralement sous-évaluées (Jellinger, 2013).

#### 1.2.4 Présentation des symptômes neuropsychiatriques dans la MP

Plusieurs symptômes psychologiques et comportementaux sont observés chez les patients MP dans une proportion significativement plus grande que dans la population générale, notamment au niveau des symptômes de la dépression, de l'apathie, de l'anxiété, des symptômes psychotiques et des troubles du sommeil. Ces symptômes seraient intimement reliés au fonctionnement cognitif des patients. En effet, le diagnostic de MP-DÉM est associé à une forte prévalence de symptômes neuropsychiatriques co-morbides, dont la dépression (58%), l'apathie (54%), l'anxiété (49%) et les hallucinations (44%), comme en témoigne une étude chez 537 patients MP déments évalués avec l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI) (Aarsland et al., 2007). Ces données mettent en relief l'importance de considérer le contexte neuropsychiatrique pour interpréter prudemment les atteintes cognitives observées dans la MP.

##### 1.2.4.1 *Dépression et symptômes dépressifs*

Approximativement 40% (de 7 à 90%) des patients diagnostiqués avec la MP souffriraient d'un syndrome dépressif co-morbide, selon des données transversales (Leentjens, 2004; McDonald, Richard, & DeLong, 2003; Schrag et al., 2007; Williams et al., 2012). De ces 40%, la moitié rencontreraient les critères de la dépression majeure et l'autre moitié, de la dysthymie (Cummings, 1992). Plusieurs aspects du spectre des troubles dysthymiques représentent d'importants défis au niveau de l'évaluation clinique, neuropsychologique et neuropsychiatrique dans le contexte de la MP, car : 1) les symptômes dépressifs peuvent affecter significativement la cognition (Norman, 2002; Tröster et al., 1995); 2) les symptômes physiques de la MP chevauchent plusieurs critères des échelles de dépression, rendant difficile la discrimination entre les symptômes physiques tributaires de la dépression ou intrinsèques à la MP (p.ex. fatigue et perte d'énergie, insomnie, diminution de l'expression faciale, bradyphrénie, anxiété, apathie); et enfin, 3) les symptômes de l'apathie fréquemment observés dans la MP chevauchent aussi les symptômes dépressifs (Schrag et al., 2007). En outre, l'évaluation des symptômes dépressifs est d'autant plus difficile lorsque les patients MP montrent des signes d'altérations cognitives (Schrag et al., 2007).

##### 1.2.4.2 *Apathie*

L'apathie accompagne fréquemment le tableau clinique des patients MP (Jankovic, 2008; Leentjens et al., 2008b). Elle est caractérisée, entre autres, par une altération de la motivation et des comportements orientés vers un but, ainsi qu'un manque d'effort, d'intérêt et de réactivité émotionnelle aux événements à valence positive et négative. Selon une revue de

littérature, l'apathie a été observée chez 17% à 70% des patients MP (Leentjens et al., 2008b). Elle est associée à une altération cognitive plus marquée ainsi qu'à un déclin substantiel dans les activités de la vie quotidienne (Leentjens et al., 2008b). Bien que l'apathie puisse être une partie intégrante d'une condition comme la dépression ou la démence, les symptômes apathiques peuvent constituer un syndrome indépendant et une entité nosologique en soi (Isella et al., 2002; Kirsch-Darrow et al., 2006; Leentjens et al., 2008b). Comme pour la dépression, plusieurs de ces symptômes chevauchent ceux associés à la pathologie parkinsonienne.

#### *1.2.4.3 Anxiété*

L'anxiété est significativement plus fréquente chez les patients souffrant de MP, et la prévalence des symptômes anxieux s'étendrait de 5.3% à 40%, même si moins d'individus rencontreraient tous les critères d'un trouble anxieux franc (Walsh & Bennett, 2001). Le trouble panique serait le trouble anxieux le plus prévalent avec une fréquence oscillant entre 13 et 30%, suivi du trouble d'anxiété généralisé avec une prévalence pouvant atteindre jusqu'à 11% (Leentjens et al., 2008a). Enfin, l'anxiété serait associée à une diminution de la qualité de vie dans la MP (Leentjens et al., 2008a).

#### *1.2.4.4 Symptômes psychotiques*

Les symptômes psychotiques, dont les délires, et surtout les hallucinations visuelles, peuvent affecter jusqu'à 20-40% des patients MP et représentent un facteur précipitant pour l'institutionnalisation (Papapetropoulos & Mash, 2005). Les traitements chroniques avec des agents dopaminergiques seraient responsables d'une proportion importante de tels symptômes (Papapetropoulos & Mash, 2005), mais la psychose peut se développer aussi en association avec les troubles cognitifs, les troubles de l'humeur, les fluctuations *on-off* et dans le cadre d'un delirium (Ferreri, Agbokou, & Gauthier, 2006). Les symptômes psychotiques sont plutôt rares dans les stades précoces de la pathologie parkinsonienne (seulement 2-6% expérimentent des hallucinations non reliées à la médication) (Gelb, Oliver, & Gilman, 1999). La présence d'hallucinations visuelles combinées à un syndrome de démence survenant dans la première année du diagnostic de MP est d'ailleurs le principal critère de diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy (Bonanni, Thomas, & Onofri, 2006).



#### 1.2.4.5 *Troubles du sommeil*

Enfin, les troubles du sommeil sont également préoccupants chez plusieurs patients MP (prévalence de 60-98%) (Adler & Thorpy, 2005) et peuvent être tributaires de la pathologie elle-même, de la médication ou des conditions comorbides, comme les troubles de l'humeur (Ferreri et al., 2006). Plusieurs troubles dysomniques et parasomniques affligent les patients MP, dont l'insomnie et la fragmentation du sommeil, le syndrome des jambes sans repos, la somnolence diurne excessive et la fatigue, des crises narcoleptiques et des perturbations du sommeil paradoxal. Ces dernières s'avèrent d'ailleurs une condition observée rétrospectivement chez près d'un tiers des patients et pourraient constituer un état prodromique de la MP (Jankovic, 2008). La fatigue peut considérablement compliquer l'évaluation neuropsychologique du patient souffrant de MP.

#### 1.2.4.6 *Troubles du contrôle des impulsions*

Les troubles du contrôle des impulsions sont une classe de troubles psychiatriques caractérisée par l'impulsivité et la désinhibition, comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs et la boulimie. Ces symptômes psychologiques et comportementaux sont de en plus reconnus comme une partie importante de la présentation clinique des patients MP et toucheraient de 6 à 16% des patients (Callesen, Scheel-Krüger, Kringelbach, & Møller, 2013). Les symptômes émergeraient le plus souvent suite à l'initiation d'un traitement avec un agoniste dopaminergique ou d'une augmentation du dosage, mais pourraient affecter aussi les patients *de novo* (Weintraub, Papay, Siderowf, & Parkinson's Progression Markers Initiative, 2013). Les troubles du contrôle des impulsions dans la MP seraient associés à des déficits au niveau de l'apprentissage, des fonctions exécutives (p.ex. prise de décision, régulation comportementale) et de la mémoire de travail (Callesen et al., 2013; Weintraub et al., 2013).

### **1.3 Substrats neurobiologiques de l'atteinte cognitive**

La question des substrats neurobiologiques et des marqueurs neuropathologiques associés au MP-TCL, à la MP-DÉM et aux symptômes psychiatriques discutés ci-haut est l'objet d'un important débat. Il est important de présenter les principales hypothèses au lecteur afin de mieux comprendre le rationnel biologique motivant la démarche intellectuelle de cette thèse. Les études clinico-pathologiques et les données de neuroimagerie suggèrent que les mécanismes qui sous-tendent potentiellement les altérations neurocognitives dans la MP

sont hétérogènes et peuvent varier substantiellement d'un patient à l'autre (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012b; Kehagia et al., 2010).

### 1.3.1 Systèmes de neurotransmetteurs

Un nombre croissant d'études soutiennent que le déséquilibre des systèmes de neurotransmetteurs serait la clé des dysfonctions cognitives précoces observées dans les cas de MP-TCL, avant même la progression de plusieurs marqueurs neuropathologiques et de patrons de neurodégénération francs qui sont inhérents à la maladie (Halliday et al., 2014; Kehagia et al., 2010; Narayanan, Rodnitzky, & Uc, 2013; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Ray & Strafella, 2012). Le MP-TCL pourrait donc être la manifestation d'une altération neurochimique fonctionnelle, parfois même sans changements structurels observables (Halliday et al., 2014; Hanganu, Provost, & Monchi, 2015).

#### 1.3.1.1 *Dopamine*

Les déficits dopaminergiques furent l'objet des premières études visant à déterminer les bases neurochimiques des troubles cognitifs associés à la MP (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). En effet, la quasi-omniprésence d'un profil dysexécutif, même chez les patients en début de maladie, est cohérente avec une perturbation des aires préfrontales, qui entretiennent une relation fonctionnelle étroite avec les noyaux gris centraux, via les boucles fronto-sous-corticales impliquant notamment le striatum (Alexander et al., 1986). La mort progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire, qui exerce normalement une modulation inhibitrice de l'activité des neurones striataux cholinergiques, entraîne une diminution de la concentration en dopamine au striatum, ce qui a pour conséquence d'induire un état hypercholinergique (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, Jellinger, & Seitelberger, 1973; Cools, 2006; Hanganu et al., 2015; Jellinger, 2012c; Rolls, 1994). Cela entraîne une série de perturbations dans la signalisation neurochimique normale : il y a alors renforcement de la signalisation inhibitrice du striatum vers le globus pallidus interne, et par conséquent, augmentation de l'inhibition pallido-thalamique et enfin, réduction du feedback thalamocortical (Alexander et al., 1986; Hanganu et al., 2015).

Plusieurs études supportent que la réduction en dopamine soit d'abord restreinte au putamen et au noyau caudé dorsal, mais s'étend éventuellement à la partie ventrale du striatum et affecte les voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique (Hanganu et al., 2015). Ce patron temporel de perte dopaminergique striatale, mésocorticale et mésolimbique pourrait expliquer en partie l'évolution des symptômes cognitifs au cours de

la maladie (Halliday et al., 2014; Hanganu et al., 2015; Jellinger, 2012b; Narayanan, Land, Solder, Deisseroth, & DiLeone, 2012). Une étude de tomographie par émission de positons montre d'ailleurs une réduction en dopamine corticale significativement plus importante dans les cas de MP avec démence, appuyant le rôle du système mésocortical (Ito et al., 2002). De plus, une autre étude d'imagerie moléculaire a rapporté que la libération de dopamine au niveau du cortex orbitofrontal lors d'un test de flexibilité mentale (tri de cartes de Montréal) chez les participants contrôles n'avait pas lieu chez les patients MP avec déficits cognitifs, ce qui supporte aussi le rôle de la déplétion dopaminergique mésocorticale dans l'étiologie des troubles dysexécutifs dans la MP (Ko et al., 2013).

De telles perturbations des voies dopaminergiques déstabilisent le traitement neuronal au sein des boucles fronto-striatales et furent associées à un ensemble de dysfonctions exécutives incluant, entre autres, la mémoire de travail (Lewis et al., 2003), la prise de décision, l'action et la planification dirigé vers un but (Balleine & O'Doherty, 2010; Hanganu et al., 2015), l'alternance et la flexibilité cognitive (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Monchi et al., 2004).

### *1.3.1.2 Acétylcholine*

Bien que la dopamine soit au cœur des premiers symptômes cognitifs, le système cholinergique semble être le vecteur principal de la progression vers la MP-DÉM, et cela concorderait avec la dégénération des neurones du noyau basal de Meynert et du noyau pédonculopontin observées chez les patients avec démence (Halliday et al., 2014; Hanganu et al., 2015; Kehagia et al., 2010). Bien que la dégénération des neurones Ch4 du noyau basal de Meynert et des neurones Ch5 du noyau pédonculopontin soient fréquemment observées dans les cas de MP avancés (Bohnen & Albin, 2011; Yarnall, Rochester, & Burn, 2011), l'étendue de la dénervation est significativement plus élevée chez les patients souffrant également de MP-DÉM (Halliday et al., 2014). Cette perte neuronale entraîne une réduction de la choline acétyltransférase préfrontale et est significativement reliée à la sévérité de l'atteinte cognitive (Mattila et al., 2001). Plusieurs études de neuroimagerie corroborent la perte majeure d'acétylcholine corticale dans la MP-DÉM (Yarnall et al., 2011). Dans les cas de MP-TCL, la perte cholinergique corticale est associée à une baisse de performance sur des tests d'attention, des fonctions exécutives et du rappel libre en mémoire épisodique (Bohnen et al., 2006, 2012), mais ne serait présente que dans environ

36% des cas de MP-TCL (Bohnen et al., 2012). Des données récentes de tomographie par émission de positons confirment une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase corrélée avec la performance sur des tests de mémoire de travail et de fonctions exécutives, chez des patients MP-TCL par rapport à des contrôles, et chez les patients MP-DÉM par rapport aux patients MP-TCL (Bohnen et al., 2015). En outre, les études cliniques sur l'administration de médicaments anticholinergiques rapportent un effet délétère sur le fonctionnement cognitif dans la MP (Crispo et al., 2016; Ehrt, Broich, Larsen, Ballard, & Aarsland, 2010), notamment au niveau des fonctions exécutives (Bédard et al., 1999), alors que les inhibiteurs des cholinestérases semblent au contraire avoir des effets bénéfiques dans la MP-DÉM, selon une revue Cochrane (Rolinski, Fox, Maidment, & McShane, 2012).

#### *1.3.1.3 Autres systèmes de neurotransmetteurs.*

La majorité des études s'intéressant aux bases moléculaires des troubles cognitifs dans la MP se sont concentrées sur les systèmes dopaminergiques et cholinergiques (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012b; Kehagia et al., 2010; Monchi et al., 2016). Néanmoins, des lésions marquées des neurones noradrénergiques du locus coeruleus (notamment groupe A6), qui projettent vers le mésencéphale et dans l'ensemble du néocortex, sont courantes dans la MP-DÉM (Del Tredici & Braak, 2013). L'administration d'atomoxetine, un inhibiteur de la recapture de la norépinephrine, a démontré des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives et l'attention dans un essai clinique ouvert (Marsh, Biglan, Gerstenhaber, & Williams, 2009).

Le rôle des perturbations des voies sérotoninergiques originant des noyaux du raphé dans les symptômes cognitifs (Halliday et al., 2014) et dépressifs (Frisina, Haroutunian, & Libow, 2009) de la MP n'est pas bien compris. Cependant, une dégénération variable des neurones sérotoninergiques B5 et B8 des noyaux du raphé médians (Kerenyi et al., 2003) qui projettent vers le néocortex et l'hippocampe a été rapportée dans les cas avancés de MP et MP-DÉM.

#### *1.3.2 Changements morphologiques et fonctionnels et cognition.*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale a permis de révéler de façon répétée un patron d'atrophie diffuse de la matière grise bilatérale répandue dans les lobes frontaux, temporaux et occipitaux, avec des changements moins prononcés dans les lobes pariétaux, chez les patients souffrant de MP-DÉM par rapport à des participants sans démence (Beyer, Janvin, Larsen, & Aarsland, 2007; Burton, McKeith, Burn, Williams, &

O'Brien, 2004; Duncan, Firbank, O'Brien, & Burn, 2013; Hattori et al., 2012; Melzer et al., 2012; Nagano-Saito et al., 2005; Summerfield et al., 2005). La MP-DÉM fut également associée à l'atrophie du noyau caudé, (Almeida et al., 2003; Burton et al., 2004), du putamen, (Burton et al., 2004; Duncan et al., 2013) et du thalamus (Burton et al., 2004; Summerfield et al., 2005). L'hippocampe serait relativement plus atrophié dans la MP-DÉM par rapport aux patients cognitivement intacts et/ou avec MP-TCL (Beyer et al., 2007; Burton et al., 2004; Camicioli et al., 2003; Tam, Burton, McKeith, Burn, & O'Brien, 2005), et cette atrophie serait corrélée avec la performance en mémoire épisodique (Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg, & Rinne, 2004; Camicioli et al., 2003). Il semble aussi que certaines structures limbiques comme le cortex entorhinal, (Goldman et al., 2012; Kenny, Burton, & O'Brien, 2008), l'amygdale (Bouchard et al., 2008; Junqué et al., 2005) et le cortex cingulaire antérieur (Beyer et al., 2007; Summerfield et al., 2005) soient atrophiées dans la MP-DÉM, mais pas chez les participants MP sans démence. Les études d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) rapportent des indices d'anisotropie fractionnelle significativement réduites chez les participants MP-DÉM par rapport aux participants MP cognitivement intacts, un indicateur d'une perturbation étendue des grands faisceaux de fibres de la matière blanche. Ces altérations sont corrélées avec des mesures de cognition globale et touchent : 1) le faisceau longitudinal supérieur qui associe le lobe frontal, au pariétal, occipital et puis temporal inférieur, 2) le faisceau longitudinal inférieur qui relie les lobes temporaux et occipitaux, 3) le faisceau fronto-occipital inférieur qui relie les régions latérales et ventrolatérales des lobes frontaux et occipitaux, 4) le faisceau unciné qui relie les lobes frontaux et temporaux, 5) le cingulum qui lie le cortex cingulaire au complexe hippocampique, et 6) le corps calleux reliant les deux hémisphères cérébraux (Duncan et al., 2013; Hattori et al., 2012; Matsui et al., 2007).

Certaines études dénotent que les patients MP-TCL présentent un patron d'atrophie cérébrale globalement similaire aux patients MP-DÉM (Duncan et al., 2013; Melzer et al., 2012; S. K. Song et al., 2011), mais d'autres études n'ont pas trouvé de différences significatives entre les patients MP-TCL et cognitivement normaux (Apostolova et al., 2012; Dalaker et al., 2010; Hattori et al., 2012). Cependant, il est possible que l'estimation de l'épaisseur corticale soit une mesure plus sensible des changements morphologiques précoces, puisque d'autres études ont rapporté une perte de tissus significativement plus importante au niveau des lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux chez les patients MP-TCL par rapport aux cognitivement normaux (Bouchard et al., 2008; Pereira et

al., 2012). Dans la MP-TCL, l'atrophie du cortex préfrontal a été significativement associée à une augmentation du temps de réaction (Brück et al., 2004), alors qu'une perte du volume du cortex orbitofrontal a été reliée à un déficit en prise de décision et reconnaissance des émotions (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Certaines études ont rapporté une réduction de l'anisotropie fractionnelle au niveau des aires frontales chez les patients MP sans démence (Karagulle Kendi, Lehericy, Luciana, Ugurbil, & Tuite, 2008). L'atrophie hippocampique a été également associée avec des résultats déficitaires aux mesures de mémoire épisodique verbale dans le MP-TCL (Brück et al., 2004; Melzer et al., 2012; Weintraub et al., 2011).

Comparativement à des participants en santé (i.e. sans MP), les patients MP cognitivement normaux n'afficheraient pas de patrons d'atrophie corticale significatifs selon les techniques d'IRM structurale (Melzer et al., 2012; S. K. Song et al., 2011; Weintraub et al., 2011). En effet, des techniques d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) seraient possiblement plus appropriés pour détecter les changements précoces s'opérant dans le contexte du développement du MP-TCL, notamment au niveau des circuits fronto-striataux et méso-hippocampiques (Duncan et al., 2013). Somme toute, les comparaisons directes entre les études sont substantiellement limitées par l'hétérogénéité des groupes de patients à l'étude, avec des variations importantes au niveau de l'âge, de la durée de la maladie et des profils cognitifs (Duncan et al., 2013).

### 1.3.3 Neuropathologie et Cognition.

#### 1.3.3.1 Pathologie à corps de Lewy.

La présence de corps et de neurites de Lewy, initialement localisés dans le tronc cérébral et qui progressent éventuellement vers le néocortex et les structures limbiques, est une caractéristique histologique fréquemment observée dans la MP (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012c). La présence de ces anomalies a été identifiée comme le principal facteur associé à la sévérité de l'atteinte cognitive dans plusieurs études, avec près de 60% des cas de MP-DÉM présentant des corps de Lewy diffus ou transitionnels (Apaydin, Ahlskog, Parisi, Boeve, & Dickson, 2002; Hurtig et al., 2000; Irwin et al., 2012; Mattila, Rinne, Helenius, Dickson, & Røyttä, 2000). Les patients atteints de MP-DÉM pourraient présenter jusqu'à dix fois plus de corps de Lewy corticaux et limbiques par rapport aux patients sans démence (Apaydin et al., 2002). Cette association relativement robuste entre l' $\alpha$ -synucléinopathie corticale et limbique avec la démence est rapportée comme étant

indépendante de la présence concomitante de plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires (Aarsland, Perry, Brown, Larsen, & Ballard, 2005; Kempster, O'Sullivan, Holton, Revesz, & Lees, 2010; Mattila et al., 2000; Sabbagh et al., 2009). En effet, une étude rapporte d'ailleurs que la présence de corps de Lewy, particulièrement au niveau des gyri frontaux et cingulaires, corrèle avec la sévérité des troubles neurocognitifs, même en l'absence de pathologie de type Alzheimer (Mattila et al., 2000).

Cependant, les données sur la présentation de la pathologie à corps et à neurites de Lewy dans le contexte de troubles cognitifs légers dans la MP sont beaucoup plus rares (Halliday et al., 2014; Monchi et al., 2016). Une équipe a rapporté que trois patients MP-TCL sur un total de quatre avaient des corps de Lewy corticaux (Aarsland et al., 2005). Deux autres équipes ont étudié la distribution des corps de Lewy à l'aide du *Unified staging system for Lewy body disorders* (ULBSS) (Beach et al., 2009) chez un total de 16 patients présentant un MP-TCL (Adler et al., 2010; Jellinger, 2010). Les deux équipes rapportent en tout 5 cas avec prédominance de corps de Lewy dans le tronc cérébral (stade 2a), 8 cas à prédominance du tronc cérébral et du système limbique (stade 3) et 3 cas à prédominance néocorticale (stade 4), ce qui souligne l'hétérogénéité de la localisation et de la sévérité de la synucléinopathie au sein des troubles cognitifs non démentiels. Il faut noter que l'étendue des plaques amyloïdes était associée avec un diagnostic de MP-TCL amnésique dans la seconde étude (Adler et al., 2010).

### 1.3.3.2 Pathologie de type Alzheimer.

Le rôle de la pathologie de type Alzheimer dans la neuropathogenèse des troubles cognitifs et de la démence dans la MP n'est pas bien défini et plusieurs résultats contradictoires ont été publiés (Halliday et al., 2014). En effet, une série d'études rapportent qu'une proportion élevée de patients souffrant de MP-DÉM – en moyenne près de 50% – rencontrent les critères du *National Institute on Aging (NIA) – Reagan Institute* pour l'identification neuropathologique de la maladie d'Alzheimer (Hurtig et al., 2000; Irwin et al., 2012; Mattila, Røyttä, Torikka, Dickson, & Rinne, 1998; Sabbagh et al., 2009), et que le diagnostic de démence corrèle positivement avec la sévérité de la tauopathie (Hurtig et al., 2000; Irwin et al., 2012). Une étude clinico-pathologique rapporte d'ailleurs que la fréquence de plaques neuritiques est plus élevée chez les patients MP-DÉM comparativement aux patients MP cognitivement intacts (Jellinger, 2006). Cependant, deux études rapportent plutôt qu'en moyenne, moins de 17% des patients MP-DÉM rencontrent les critères du *NIA-Reagan Institute* (Apaydin et al., 2002; Hely et al., 2008).

### 1.3.3.3 Pathologie cérébro-vasculaire

Dans l'ensemble, les études qui ont examiné la pathologie cérébro-vasculaire dans la MP rapportent des résultats très variables. Certaines études suggèrent que les patients MP ont plus de lésions cérébro-vasculaires que des participants contrôles autrement en santé (Becker et al., 2010; Gattellaro et al., 2009), alors que d'autres argumentent en faveur d'un rôle protecteur (modeste) de la MP pour les lésions cérébro-vasculaires (Jellinger, 2003; Nataraj & Rajput, 2005). Enfin, d'autres études rapportent plutôt qu'il n'y a pas de différences dans la prévalence des maladies cérébrovasculaires entre les patients MP et les aînés autrement en santé (Beyer, Aarsland, Greve, & Larsen, 2006; Ghebremedhin et al., 2010; Jellinger, 2003; Mastaglia, Johnsen, & Kakulas, 2002). Une série de trois études clinico-pathologiques, incluant un total de 819 diagnostics confirmés de MP idiopathique, font état d'une prévalence totale de maladies cérébro-vasculaires globalement similaire, avec des différences typologiques, entre les patients MP et des participants contrôles (Ghebremedhin et al., 2010; Jellinger, 2003; Mastaglia et al., 2002). Ces études convergeaient vers une prévalence de micro-infarctus et microlésions sous-corticales significativement plus élevée chez les participants avec MP, alors que les lésions majeures reliées à des infarctus francs prédominaient chez les contrôles (Ghebremedhin et al., 2010; Jellinger, 2003). Ces résultats corroborent ceux d'une autre étude anatomopathologique, qui a rapporté une incidence trois fois plus élevée d'infarctus lacunaire au niveau sous-cortical (particulièrement dans le striatum) qu'au niveau cortical chez 100 patients avec MP (Hughes et al., 1992). Ces résultats impliquent que la pathologie des vaisseaux de petits calibres est possiblement le type de lésion cérébro-vasculaire prédominant dans la MP (Schwartz, Halliday, Cordato, & Kril, 2012).

Il y a actuellement peu d'études qui ont examiné le lien entre les lésions cérébro-vasculaires (notamment au niveau de la matière blanche) avec le statut cognitif et les fonctions cognitives dans la MP (Vesely & Rektor, 2016). Le fardeau cumulatif des lésions de la matière blanche était corrélé avec le diagnostic de MP-DÉM, indépendamment de la pathologie de type Alzheimer, de la sclérose hippocampique, de l'âge, de la durée de la maladie et de l'âge au décès, dans une étude incluant 50 cas de MP confirmés en histopathologie (Choi et al., 2010). Ces résultats sont compatibles avec ceux de l'étude de Beyer et collaborateurs, qui a révélé significativement plus de lésions dans la matière blanche profonde et périventriculaire dans le groupe de patients MP-DÉM (n = 16) que chez



les patients MP sans démence (n = 20), ainsi qu'une corrélation significative entre le score total au MMSE et l'étendue des lésions (Beyer et al., 2007).

Quelques études de neuroimagerie ont rapporté que les patients MP-DÉM montraient généralement plus de signes de lésions de la matière blanche que les patients MP sans démence, notamment au niveau de la matière blanche périventriculaire (Ng et al., 2012; Sławek et al., 2013), et profonde (Sławek et al., 2013) ainsi que dans les ganglions de la base (Sławek et al., 2013). Parmi ces études, l'une rapporte que dans un échantillon de 66 patients MP, ceux ayant plus de lésions au niveau de la matière blanche périventriculaire (i.e. hypersignaux) performaient moins bien sur le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) et sur les tests de la *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Ng et al., 2012). La pathologie cérébro-vasculaire pourrait aussi affecter le fonctionnement cognitif, même chez les patients en début de maladie. Selon une étude réalisée chez 91 patients MP en début de maladie, les patients MP-TCL (n =24) avaient plus de lésions de la matière blanche profondes et périventriculaires dans les régions frontales, pariétales et occipitales que les patients cognitivement normaux (Kandiah et al., 2013). Cependant, ces résultats sont contredits par une autre étude chez des patients nouvellement diagnostiqués (Dalaker et al., 2009). Aussi, d'autres travaux de recherche rapportent qu'il n'y a pas de lien entre les lésions de la matière blanche, les troubles cognitifs et la démence dans la MP (Hely et al., 2008; S.-J. Lee et al., 2010; Sławek et al., 2008).

#### 1.3.3.4 Synthèse de la neuropathologie des troubles cognitifs dans la MP

La majorité des études sur les bases neurophysiologiques de l'atteinte cognitive dans la MP se sont concentrés sur l' $\alpha$ -synucléinopathie, la tauopathie et l'amyloïdopathie. Ces dernières semblent être des vecteurs reliés à l'âge importants dans la progression des dysfonctions cognitives associées à la MP (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012b; Monchi et al., 2016). En revanche, très peu se sont intéressés aux maladies cérébro-vasculaires. Aucun de ces mécanismes n'est suffisant en soi pour expliquer la totalité des changements cognitifs survenant dans la MP. Leur présentation est souvent hétérogène en raison des variations d'âge, de durée et de sévérité de la maladie entre les groupes de patients. Aussi, ces facteurs s'expriment souvent en concomitance, notamment dans les cas de MP-DÉM plus sévères (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012a, 2012b, 2012c; Kehagia et al., 2010; Monchi et al., 2016). L'hypothèse d'une interaction synergique entre les différents signes neuropathologiques de la MP mérite davantage d'attention (Halliday et al., 2014; Monchi et al., 2016). En effet, des auteurs ont rapporté que l'infiltration d'alpha-synucléine favorise

l'agrégation intracellulaire de la protéine tau hyperphosphorylée (Waxman & Giasson, 2011) et de la bêta-amyloïde (Kazmierczak, Strosznajder, & Adamczyk, 2008). Cela concorde avec les résultats d'une étude rapportant une corrélation significative entre la pathologie à corps de Lewy, et à la fois, les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires (Apaydin et al., 2002). Ainsi, il semble que c'est la combinaison de la pathologie à corps de Lewy et de la pathologie de type Alzheimer qui corrèle de façon la plus robuste avec le diagnostic de MP-DÉM (Compta et al., 2011). Le rôle de ces différents facteurs pathologiques dans le contexte de MP-TCL n'a pas été suffisamment étudié, la plupart des investigations portant sur la MP-DÉM. De plus, la publication récente des critères diagnostiques consensuels pour le MP-TCL (Litvan et al., 2012) limite les comparaisons avec les études antérieures à 2012, surtout avec celles utilisant le critère original du TCL de Petersen qui mettait l'accent sur une atteinte mnésique (Petersen et al., 1999).

Il n'est pas clair si ces processus neuropathologiques sont la cause des changements neurochimiques dans plusieurs systèmes de neurotransmetteurs et des altérations morphologiques et fonctionnelles observables à l'aide de techniques de neuroimagerie, surtout dans les cas de MP-TCL (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012b; Kehagia et al., 2010). Les données de neuroimagerie doivent être interprétées avec prudence, car il n'est pas possible de savoir si de telles techniques captent des changements spécifiques aux troubles cognitifs dans la MP ou plutôt ceux associés à d'autres pathologies communes chez les patients souffrant de MP-DÉM (Halliday et al., 2014). Dans l'ensemble, les troubles cognitifs et la démence dans la MP sont probablement le résultat d'une interaction multisystémique complexe qui implique initialement les voies dopaminergiques striatales, mais aussi éventuellement les voies mésolimbique et mésocorticale, le système cholinergique, et possiblement, les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques.

L'implication potentielle des maladies cérébro-vasculaires dans l'étiologie des troubles cognitifs et de la démence dans la MP est ainsi un problème extrêmement complexe à élucider. Le contexte de la neurodégénération, du vieillissement, et des traitements associés à cette maladie compliquent davantage cette question qui est au cœur des intérêts de recherche de cette thèse doctorale. Il persiste une incompréhension majeure de l'implication des maladies cérébro-vasculaires et des FRV dans le développement de troubles cognitifs et de démence dans la MP. L'hypothèse d'une étiologie vasculaire chez certains sous-groupes de patients mérite d'être étudiée davantage, étant donné le caractère ubiquitaire des maladies cardiovasculaires à l'échelle mondiale (WHO, 2014). L'hypothèse d'un rôle

des maladies et des facteurs de risque cérébro-vasculaires offre aussi une fenêtre d'intervention potentielle intéressante dans une perspective de prévention des troubles cognitifs et de la démence dans la MP.

Pour pouvoir mieux situer cette problématique dans le contexte de la MP, il importe de d'abord comprendre pourquoi les maladies cérébrovasculaires sont associées aux troubles cognitifs et à la démence dans la population générale. Ainsi, les prochaines sections présenteront un survol des maladies cérébrovasculaires et des FRV en lien avec la cognition chez les aînés autrement en santé.

## **1.4 Maladies cérébro-vasculaires dans la population générale**

### **1.4.1 Maladies cérébro-vasculaires**

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) se classent au premier rang des causes de mortalité à l'échelle mondiale et leur incidence augmente proportionnellement avec le vieillissement (WHO, 2014). Les mêmes facteurs de risque vasculaires (FRV) contribuant aux maladies cardiovasculaires sont également des facteurs de risque pour les maladies cérébro-vasculaires, de plus en plus reconnues comme jouant un rôle dans les perturbations neurocognitives, notamment dans le contexte du vieillissement (Jellinger, 2013). Ces découvertes ont contribué à l'émergence du concept du continuum des troubles cognitifs d'origines vasculaires (VCI, de Vascular Cognitive Impairment) (Bowler, 2002, 2005; Hachinski & Bowler, 1993; O'Brien et al., 2003). Le concept de VCI regroupe les altérations cognitives imputables aux lésions cérébro-vasculaires, et s'étend sur un continuum s'étendant des déficits subtils chez les individus avec un cerveau à risque, jusqu'aux démences vasculaires franches (p.ex. la démence vasculaire ischémique sous-corticale ou la démence par infarctus multiples). Le Tableau 1 présente les principales lésions cérébro-vasculaires qui sont impliquées dans les troubles cognitifs et la démence d'origine vasculaire.

La pathologie des vaisseaux sanguins de petits calibres (SVD, de *Small Vessel Disease*) est l'un des déterminants majeurs du lien entre les FRV et les altérations du fonctionnement cognitif (Gąsecki, Kwarciany, Nyka, & Narkiewicz, 2013b; Jellinger, 2013). La présence de SVD est une manifestation du vieillissement neurovasculaire normal, qui peut être accélérée par la présence de FRV, notamment l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 (Fotuhi, Do, & Jack, 2012; Jellinger, 2013; Pantoni, 2010). La SVD est caractérisée par un ensemble

de changements microvasculaires qui peuvent conduire à des infarctus lacunaires silencieux, des microinfarctus, des hémorragies, des microsaignements et à d'autres lésions de la matière blanche sous-corticale. Les mécanismes pathophysiologiques sous-tendant ses effets néfastes sur la morphologie et la fonction cérébrale sont multiples et impliquent des processus inflammatoires, métaboliques, oxydatifs et neurotoxiques, tous associés au vieillissement, et précipités par la présence de FRV (Jellinger, 2013; Pantoni, 2010).

Les zones du cerveau affectées par la SVD sont caractérisées par un état d'hypoperfusion chronique qui peut être à l'origine de lésions ischémiques diffuses de la matière blanche, ou leucoaraïose, associées aux troubles cognitifs d'origine vasculaire (Bowler, 2004; Gąsecki, Kwarciany, Nyka, & Narkiewicz, 2013a; Gorelick et al., 2011; O'Brien, 2006). La matière blanche sous-corticale est particulièrement vulnérable à la microangiopathie (i.e. SVD). En effet, elle est perfusée par des artères perforantes profondes, dont les branches lenticulo-striées de l'artère cérébrale moyenne, qui se distinguent par un réseau anastomotique relativement limité (Ryan, Byrne, Dunne, Harmon, & Harbison, 2015). Ainsi, les branches terminales des artérioles ont un potentiel de circulation collatérale et une densité microvasculaire considérablement limitée comparativement à la matière grise (Iadecola, 2013; Joutel & Faraci, 2014). Ensemble, ces différences expliquent la vulnérabilité des régions sous-corticales aux fluctuations de la pression de perfusion locale, à l'hypoperfusion et aux lésions ischémiques. (Joutel & Faraci, 2014).

Conséquemment, les lésions cérébro-vasculaires découlant de la SVD affectent préférentiellement la substance blanche préfrontale sous-corticale, les noyaux gris centraux, le thalamus et les nombreux faisceaux de matière blanche reliant des structures critiques pour la cognition (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009). Les études d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) montrent que les lésions de la matière blanche ne seraient donc pas statiques et distribuées uniformément, mais suivraient plutôt un gradient antéropostérieur, corrélé au vieillissement et précipité par la présence de FRV, impliquant ensuite le lobe temporal et les aires postérieures (Gunning-Dixon et al., 2009).

Les lésions de la matière blanche potentialisées par la présence de FRV provoqueraient donc la désafférence progressive des trois circuits frontaux-sous-corticaux majeurs impliqués dans la cognition et le comportement (Alexander et al., 1986), c'est-à-dire : 1) le circuit préfrontal dorsolatéral impliqué dans le contrôle exécutif, l'attention, la résolution de problèmes, la planification et l'organisation ainsi que la fluidité verbale et le rappel

d'information en mémoire épisodique (Bonelli & Cummings, 2007); 2) le circuit orbitofrontal, dont la division médiane est impliquée dans la l'intégration du système limbique, la régulation émotionnelle et l'inhibition comportementale afin de produire des comportements sociaux adaptés (Bonelli & Cummings, 2007; Wager, Davidson, Hughes, Lindquist, & Ochsner, 2008); et 3) le circuit cingulaire antérieur impliqué dans les processus motivationnels et l'apathie (Bonelli & Cummings, 2007). Les trois circuits ont pour origine le lobe frontal et projettent séquentiellement vers le striatum, le globus pallidus, la substance noire et certains noyaux thalamiques spécifiques, pour finalement revenir vers le lobe frontal (Alexander et al., 1986). La leucoaraïose, qui se manifeste sous la forme d'hyper-signaux de la substance blanche en neuroimagerie, a été associée à des déficits cognitifs spécifiques au niveau de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives, des habiletés visuospatiales et de la mémoire épisodique, ainsi qu'à la dépression chez les aînés autrement en santé (Gorelick et al., 2011; Jellinger, 2013; Verdelho et al., 2007; Veselý & Rektor, 2016).

Dans une optique de prévention des troubles cognitifs et de la démence, il est également important d'étudier en amont les facteurs pathogéniques prédisposant aux maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, c'est-à-dire les facteurs de risque vasculaires (FRV). Les prochaines sections traiteront de ce sujet et tenteront de présenter brièvement les mécanismes biologiques sous-tendant leurs effets délétères sur les fonctions cognitives.

## 1.4.2 Facteurs de risque vasculaires dans la population générale

### 1.4.2.1 *Hypertension artérielle.*

L'hypertension artérielle primaire afflige plus de 6 millions de Canadiens. Elle est le plus important facteur de risque associé aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et est liée aux maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires dans la population générale (Go et al., 2014; Mozaffarian et al., 2015; Robitaille et al., 2012). L'hypertension est définie par une pression systolique > 140 mmHg et/ou une pression diastolique > 90 mmHg (hypertension de stade 1). Sa prévalence augmente avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et la présence d'autres FRV comme la résistance à l'insuline ou l'hypercholestérolémie (Messerli, Williams, & Ritz, 2007).

Une pression sanguine adéquate est essentielle au bon maintien de l'intégrité cérébrale et ainsi, le cerveau est une cible importante des effets délétères de l'hypertension. En effet, l'hypertension précipite des changements de la vascularisation cérébrale dont

l'athérosclérose affectant les artères de gros et de moyen calibre ainsi que l'artériosclérose dans les vaisseaux de petits calibres (Messerli et al., 2007). Ces changements se manifestent entre autres par la lipohyalinose et la nécrose fibroïde, une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média (les tuniques interne et moyenne des vaisseaux sanguins) et un durcissement de la paroi des artères qui résultent en une diminution du diamètre du lumen, une augmentation de la résistance et un déclin dans la perfusion cérébrale (Birns & Kalra, 2009; Gąsecki et al., 2013a). L'hypertension chronique conduit aussi à des altérations importantes des fonctions neurovasculaires, dont l'hyperhémie fonctionnelle, la vasodilatation endothélium-dépendante, la régulation circulatoire locale (autorégulation) et les fonctions de la barrière hématoencéphalique (Iadecola & Davisson, 2008).

Le diagnostic d'hypertension, tout comme une pression systolique élevée, ont été associés à la démence vasculaire (Gąsecki et al., 2013a; Gorelick et al., 2011), à la maladie d'Alzheimer (Rincon & Wright, 2013) ainsi qu'à des déficits spécifiques au niveau de la mémoire épisodique verbale (Kohler et al., 2014; Okusaga et al., 2013), au niveau des fonctions exécutives (Debette et al., 2011; Nishtala et al., 2015), de la vitesse de traitement de l'information (K. H. M. Chen, Henderson, Stolwyk, Dennerstein, & Szoeki, 2015; Kohler et al., 2014) et de l'attention (K. H. M. Chen et al., 2015). Les études longitudinales rapportent un profil d'atteinte similaire, y compris chez les individus traités avec une médication anti-hypertensive (Birns & Kalra, 2009; K. H. M. Chen et al., 2015; Gąsecki et al., 2013a; Moonen et al., 2015). Néanmoins, une prise en charge précoce de l'hypertension pourrait ralentir ou mitiger ses effets dommageables (Kherada, Heimowitz, & Rosendorff, 2015).

#### *1.4.2.2 Diabète.*

Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par l'hyperglycémie chronique dans un contexte de résistance à l'insuline (type 2 ou insulino-résistant) ou de l'arrêt de la production d'insuline (type 1 ou insulino-dépendant). Le diabète de type 2 affecte plus de 3,4 millions de Canadiens ; les aînés sont touchés de manière disproportionnée. Le diabète de type 2 est également associé à la présence d'autres FRV, menant au développement du syndrome métabolique (Luchsinger, 2012; Public Health Agency of Canada, 2014). Le glucose est la source principale d'énergie des neurones et celui-ci pénètre dans le tissu cérébral en traversant la barrière hématoencéphalique grâce au transporteur de glucose 1 (GLUT1), suite à une cascade de transformations chimiques complexes (Mergenthaler, Lindauer, Dienel, & Meisel, 2013). Le diabète de type 2 altère le transfert du glucose et de

l'insuline à travers la barrière hématoencéphalique et a ainsi des conséquences neurophysiologiques dévastatrices lorsqu'il n'est pas bien contrôlé. L'hyperglycémie chronique altère la perméabilité membranaire et provoque un état d'hypoperfusion associé aux lésions ischémiques de la substance blanche (Manschot et al., 2008; Novak et al., 2006). Le diabète de type 2 contribue donc à la fois à la microangiopathie et à la macroangiopathie et est par conséquent un déterminant important des troubles cognitifs d'origine vasculaire, de la démence vasculaire et des AVC (DeRight et al., 2015; Gorelick et al., 2011; Wiederkehr et al., 2009).

Avec l'hypertension, le diabète fait partie des deux facteurs modifiables qui ont le plus grand impact sur les fonctions cognitives (DeRight et al., 2015; Manschot et al., 2008; Novak et al., 2006; Wiederkehr et al., 2009; Zhao et al., 2015). Le diabète a été associé à des déficits spécifiques chez les aînés au niveau de la mémoire épisodique (Knopman, Mosley, Catellier, Coker, & Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRI Study, 2009; Maineri, Xavier, Berleze, & Moriguchi, 2007), de l'attention (Knopman et al., 2001) et des fonctions exécutives (Bohnen et al., 2014; Zhao et al., 2015) dont la fluidité verbale lexicale (Knopman et al., 2001) et la planification (Maineri et al., 2007). Les altérations métaboliques (i.e. non vasculaires) du diabète semblent d'ailleurs avoir un effet délétère particulièrement prononcé au niveau des régions hippocampiques impliquées dans la mémoire épisodique (Wu et al., 2008).

#### *1.4.2.3 Dyslipidémies*

Les dyslipidémies, c'est-à-dire les anomalies dans les concentrations des lipides sanguins comme l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, sont des facteurs de risque importants pour les cardiopathies, la maladie coronarienne et l'athérosclérose, mais leurs implications directes dans la pathologie des vaisseaux de petit calibre sont généralement moins bien comprises (Rincon & Wright, 2013). Des taux sériques élevés de lipoprotéines de faible densité (LDL) sont associés à l'infiltration de plaques d'athérome dans la paroi interne des vaisseaux sanguins de gros et de moyens calibres ce qui les fragilise et peut mener à leur rupture, et conséquemment à un AVC (Choy, Siow, Mymin, & O, 2004; Pantoni, 2010). L'hyperlipidémie est associée à une augmentation marquée du lysophosphatidylcholine, un lysophospholipide qui entrave par des mécanismes oxydatifs la vasodilatation endothélium-dépendante lorsque présent en forte concentration (L. Chen et al., 1997). Plusieurs études longitudinales ont montré que des taux faibles de lipoprotéines de haute densité (HDL) ainsi que des taux élevés de LDL et de triglycérides sont associés

à un risque accru de troubles cognitifs vasculaires, de démence et de maladie d'Alzheimer (DeRight et al., 2015; Gorelick et al., 2011; Luchsinger et al., 2005; Reitz, 2012). Cependant, le rôle du traitement des dyslipidémies par les statines n'est pas bien défini, notamment en raison d'un manque d'études randomisées contrôlées. Alors, il n'est pas clair si les statines ont des effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif (Gauthier & Massicotte, 2015; Richardson et al., 2013).

#### *1.4.2.4 Obésité et inactivité physique.*

Un nombre croissant d'études soulignent le rôle d'un style de vie sédentaire et de l'obésité non seulement dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires, mais aussi dans l'évolution des troubles cognitifs et de la démence (Anstey et al., 2014; Kivipelto et al., 2005; Marks, Katz, Styner, & Smith, 2011; Smith, Hay, Campbell, & Trollor, 2011). L'obésité est décrite comme un état inflammatoire chronique de bas niveau, et est également associée à l'hypertryglicéridémie et à la résistance à l'insuline (Smith et al., 2011), des facteurs décrits précédemment comme favorisant la progression de la SVD. Une meilleure santé physique aérobie et un indice de masse corporelle normal sont d'ailleurs associés à une meilleure intégrité de la matière blanche (Marks et al., 2011)

#### *1.4.2.5 Tabagisme.*

L'impact du tabagisme sur les symptômes psychologiques et comportementaux dans le contexte de la MP est l'objet d'une grande controverse alimentée par deux principaux facteurs. D'une part, chez les personnes âgées autrement en santé, le tabagisme est associé à des déficits dans les habiletés intellectuelles générales, la mémoire de travail, les fonctions exécutives ainsi que la mémoire épisodique (Kalmijn, Van Boxtel, Verschuren, Jolles, & Launer, 2002; Okusaga et al., 2013; Ott et al., 2004; Paul et al., 2006; Sabia et al., 2012; Woods, Delis, Scott, Kramer, & Holdnack, 2006). D'un point de vue neurotoxique, plus de 4000 éléments composent la fumée de cigarette dans sa phase gazeuse et dans sa phase particulaire (Ambrose & Barua, 2004). Une proportion considérable de ces composés sont potentiellement cytotoxiques et peuvent compromettre l'intégrité cellulaire, promouvoir le stress oxydatif, les processus thrombotiques, athérosclérotiques et inflammatoires et ainsi, endommager les neurones et les cellules gliales (Ambrose & Barua, 2004). Le tabagisme augmente également les risques de développer des FRV (DeRight et al., 2015).

D'autre part, le tabagisme a été identifié comme un facteur de protection « dose-dépendant » à l'égard du développement de la MP (Ritz et al., 2007). La nicotine exercerait



un effet neuroprotecteur local aux lésions nigrales induites par une variété de composés neurotoxiques (dont la MPTP) sur des modèles animaux de la MP (Quik, 2004; Ravina et al., 2003). Cependant, des auteurs sont d'avis que la nicotine contenue dans la cigarette ne ferait que retarder l'apparition des symptômes moteurs de la MP, et ainsi le diagnostic (Ritz et al., 2007). Enfin, la nicotine pourrait être un agent thérapeutique pour les symptômes moteurs de la MP (Thiriez et al., 2011), puisque la stimulation des récepteurs nicotiques des neurones cholinergiques est associée à la libération de dopamine nigrostriatale (Quik, Perez, & Bordia, 2012).

#### *1.4.2.6 Hyperhomocystéinémie.*

L'homocystéine est un acide aminé se retrouvant dans le plasma sanguin qui est un produit intermédiaire de la déméthylation de la méthionine (Reutens & Sachdev, 2002; Sachdev, 2005). L'hyperhomocystéinémie est généralement définie par une concentration sérique >14.0 µmol/L (Sachdev, 2005). Dans la population générale, l'hyperhomocystéinémie est associée au développement de maladies cardiovasculaires et des FRV (Sachdev, 2005). Celle-ci exercerait des effets délétères sur le volume cérébral et les fonctions cognitives des aînés autrement en santé et augmenterait le risque de démence par l'entremise de différents mécanismes neurotoxiques et vasculaires (Hainsworth, Yeo, Weekman, & Wilcock, 2016; Nie et al., 2014).

L'hyperhomocystéinémie est un autre cas de figure particulièrement complexe dans le contexte de la MP. C'est aussi une condition fréquemment observée chez les patients MP traités à l'aide de la lévodopa. En effet, l'ingestion de lévodopa dans la MP a été associée avec une augmentation des niveaux sanguins d'homocystéine (X.-W. Hu, Qin, Li, Hu, & Liu, 2013; Rogers, Sanchez-Saffon, Frol, & Diaz-Arrastia, 2003; Yasui, Kowa, Nakaso, Takeshima, & Nakashima, 2000; Zoccolella et al., 2010). Cette augmentation serait imputable à la formation de S-adénosylhomocystéine lors du métabolisme de la lévodopa, impliquant l'o-méthylation de la lévodopa par les enzymes Cathécol O-Méthyl Transférase (COMT).

## **1.5 Particularités inhérentes à la MP et à son traitement**

Tel qu'abordé précédemment, les changements neuropathologiques et dysautonomiques associées à la MP et au traitement de ses symptômes fournissent un cadre conceptuel très particulier pour l'étude de l'impact des FRV sur les fonctions cognitives. Plusieurs facteurs complexifient significativement l'étude de cette problématique.

Premièrement, la MP provoque de nombreux changements au niveau du système nerveux autonome et une dénervation sympathique cardiaque est fréquemment observée chez les patients souffrant de MP (Amino et al., 2005; Goldstein et al., 2000; Haensch, Lerch, Jörg, & Isenmann, 2009; K. K. Wong et al., 2012). La dénervation sympathique généralisée et l'altération des fonctions de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal sont reliés à une baisse de la pression artérielle, du glucose, du cholestérol et des triglycérides sanguins chez les patients avec MP, et mènent conséquemment à une prévalence plus faible des FRV dans cette population (Cereda et al., 2012; Scigliano et al., 2006). D'un autre côté, des anomalies de la régulation de la pression artérielle tels que l'hypertension nocturne et l'hypotension orthostatique sont communes dans la MP (Tsukamoto, Kitano, & Kuno, 2013). L'hypotension orthostatique est un des symptômes dysautonomiques les plus fréquents chez les patients avec MP et est elle-même associée à des épisodes répétés d'hypoperfusion artérielle qui peuvent éventuellement mener à des troubles cognitifs et à la démence (J.-S. Kim et al., 2012; Ziemssen et al., 2010). Enfin, plusieurs patients avec la MP ont un style de vie sédentaire résultant d'une perte progressive de la mobilité (Morales-Briceño, Cervantes-Arriaga, Rodríguez-Violante, Calleja-Castillo, & Corona, 2012) et il est bien établi que l'inactivité physique favorise l'apparition des FRV chez les aînés (van Eijkeren et al., 2008; van Nimwegen et al., 2011). En bref, les facteurs intrinsèques à la MP et à ses symptômes peuvent avoir des effets contradictoires sur l'incidence de maladies cardiovasculaires et des FRV ainsi que sur les lésions cérébro-vasculaires en découlant (Becker et al., 2010; Ghebremedhin et al., 2010; Nataraj & Rajput, 2005).

Deuxièmement, un autre facteur confondant est le fait que plusieurs études suggèrent que les FRV pourraient être des facteurs de risque pour le développement de la MP idiopathique en elle-même. Ainsi, l'hypertension artérielle (Qiu et al., 2011), le diabète (Cereda et al., 2011), et les dyslipidémies (G. Hu, Antikainen, Jousilahti, Kivipelto, & Tuomilehto, 2008; Huang, Abbott, Petrovitch, Mailman, & Ross, 2008; Simon, Chen, Schwarzschild, & Ascherio, 2007) ont été associés à une augmentation significative du risque de développer la MP dans certaines études de grandes cohortes, alors qu'aucun lien n'a été trouvé dans d'autres (Simon et al., 2007). Des études ayant porté sur le traitement des FRV corroborent ces résultats puisqu'une diminution significative du risque de MP a été rapportée avec l'utilisation de médicaments antihypertensives (Becker, Jick, & Meier, 2008; Pasternak et al., 2012) et de statines (Y.-C. Lee et al., 2014; Wahner, Bronstein, Bordelon, & Ritz, 2008).

Néanmoins, la rigueur avec laquelle les cas de parkinsonisme vasculaire ont été exclus de ces études n'est pas claire.

Troisièmement, le traitement pharmacologique des symptômes moteurs du parkinsonisme a des effets contradictoires sur le profil de risque cardiovasculaire des patients MP. D'un côté, le métabolisme de la lévodopa provoque une augmentation de la concentration d'homocystéine en raison des produits dérivés de sa principale voie de dégradation (Muller, Woitalla, Hauptmann, Fowler, & Kuhn, 2001). L'élévation de l'homocystéine peut mener à l'hyperhomocystéinémie qui est associée à l'atrophie cérébrale et aux altérations fonctionnelles via différents mécanismes inflammatoires, neurotoxiques et vasculaires, dont la promotion de l'artériosclérose (Sachdev, 2005). D'un autre côté, quelques études ont documenté les effets modulateurs de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques sur le système sympathique. En effet, le traitement pharmacologique de la MP serait associé à un effet antihypertensif et à une réduction globale du risque cardiovasculaire (Noack, Schroeder, Heusser, & Lipp, 2014; Scigliano, Ronchetti, Girotti, & Musicco, 2008; Scigliano et al., 2009). Le facteur pharmacologique pourrait être à la source des divergences quant à la prévalence de la maladie cérébro-vasculaire dans la MP.

Quatrièmement, tel qu'expliqué précédemment, le tabagisme est un cas particulier dans la MP puisque d'un côté la nicotine pourrait avoir des effets neuroprotecteurs localisés aux ganglions de la base, mais d'un autre côté la cigarette est néfaste d'un point de vue vasculaire et neurotoxique.

Cinquièmement, les profils neuropsychologiques typiques des patients souffrant de MP sont similaires aux profils neurocognitifs et neuropsychiatriques fréquemment observés dans le continuum des troubles cognitifs d'origine vasculaires (Jellinger, 2012b, 2013; Litvan et al., 2011). En effet, la MP, tout comme la maladie cérébro-vasculaire, est caractérisée par un profil dyséxecutif prédominant avec une forte prévalence de symptômes dépressifs et d'apathie (Halliday et al., 2014; Jellinger, 2012b; Jokinen et al., 2006; Wiederkehr et al., 2009). Ainsi, il est difficile de départager la contribution vasculaire de la « contribution parkinsonienne » dans l'étude des changements cognitifs dans la MP.

Sixièmement, les FRV et les lésions ischémiques sous-corticales sont associées à la dépression (Valkanova & Ebmeier, 2013) et à l'apathie (Ligthart et al., 2012) chez les aînés en général, et ces deux syndromes neuropsychiatriques, également fréquents dans la MP, peuvent interférer avec les fonctions cognitives (Butterfield, Cimino, Oelke, Hauser, &

Sanchez-Ramos, 2010; Cohen, Aita, Mari, & Brandt, 2015). Ensemble, ces facteurs ajoutent considérablement à la complexité de l'évaluation neuropsychologique de ces deux populations.

En somme, l'étude du rôle des FRV dans la neuropathogénèse des troubles cognitifs et de la démence dans la MP requiert des efforts substantiels pour résoudre une équation très complexe, intégrant simultanément une multitude de facteurs possiblement neuroprotecteurs et délétères. Les patients souffrant de MP et les individus présentant des FRV, mais autrement en santé, sont deux catégories d'individus à fort risque de développer des troubles neuropsychologiques sérieux avec des effets dévastateurs sur la vie quotidienne. Quelle est donc la présentation des patients présentant les deux pathologies à la fois ? Est-ce que les FRV potentialisent les changements neurocognitifs dus à la pathologie parkinsonienne dans le contexte d'une interaction synergique, ou est-ce que la MP exerce plutôt un effet neurovasculaire protecteur contre les changements vasculaires ? Est-ce que la taille de l'effet délétère des FRV dans la population générale est comparable dans la MP? Quelles sont les conséquences des FRV qui se présentent en combinaison ? Est-ce que les FRV affectent la cognition des patients nouvellement diagnostiqués et non traités de la même façon que les patients avec la maladie et ses traitements depuis plusieurs années?

## **1.6 Objectifs et structure de la thèse**

Par conséquent, cette thèse a pour objectif de caractériser la contribution des facteurs de risque vasculaires dans le développement des troubles cognitifs et de la démence dans la maladie de Parkinson. Les travaux de cette thèse doctorale s'inscrivent dans une démarche logique visant à déterminer si la présence de FRV est associée aux troubles cognitifs, indépendamment de facteurs démographiques et de facteurs cliniques liés à la MP. Dans l'affirmative, la prochaine étape sera de caractériser le profil neuropsychologique particulier des patients présentant des FRV.

Les objectifs spécifiques de cette thèse sont ainsi :

- 1) De déterminer si les patients souffrant de la maladie de Parkinson idiopathique présentent des troubles cognitifs en présence de facteurs de risque vasculaires. Pour ce faire, les études antérieures sur les FRV et la cognition dans la MP ont été systématiquement recensées, puis les limites méthodologiques de celles-ci ont été

identifiées afin déterminer l'approche empirique optimale pour les travaux de cette thèse (chapitre 2) ;

- 2) D'étudier l'effet de l'historique de tabagisme et de la présence des FRV sur une mesure brève de la cognition globale grâce à une analyse transversale effectuée sur la banque de données de la clinique des troubles du mouvement du CHU de Québec (Enfant-Jésus). Lors de cette analyse, l'effet de différentes variables démographiques et cliniques a été contrôlé (chapitre 3) ;
- 3) D'investiguer l'impact de plusieurs FRV, et de différentes mesures biologiques du fardeau vasculaire, sur des fonctions cognitives dans la MP, grâce à une analyse des données longitudinales de l'étude *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), menée auprès de patients initialement non traités et en début de maladie (chapitre 4). Avec son devis de recherche, l'étude du chapitre 4 permettra ainsi de contrôler l'effet vasculaire potentiel de la lévodopa sur la cognition. Cet effet possible de la lévodopa sur le fonctionnement vasculaire des patients MP pourrait peut-être expliquer, du moins en partie, les données controversées sur les effets des FRV sur la cognition des patients MP obtenues dans les études antérieures;
- 4) D'étudier l'impact du fardeau vasculaire, défini par le nombre de FRV en cooccurrence, sur différentes fonctions cognitives dans un groupe de patients MP âgés de 50 ans et plus ainsi que dans un groupe de participants contrôles (non-MP) présentant ou non des FRV. Cette dernière étude pourra donc investiguer l'effet additif délétère potentiel des FRV sur la pathologie parkinsonienne pour expliquer la présence et la sévérité des troubles cognitifs dans la MP, grâce à un groupe de comparaison avec FRV mais sans autre pathologie neurologique ou psychiatrique.

À ces fins, la présente thèse est structurée en plusieurs chapitres adressant chacun de ces objectifs. Le Chapitre 2 présente une recension systématique et critique de la littérature, publiée en tant que chapitre du livre *Neurodegeneration, sous le titre Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review* (Doiron & Simard, 2012). Cette recension a servi de fondement pour déterminer les objectifs et la méthode des travaux subséquents, ainsi que pour formuler des hypothèses sur les substrats neurobiologiques sous-tendant l'interaction particulière des FRV et de la MP avec la cognition.

Le Chapitre 3 est constitué d'un premier article empirique, publié dans la revue *Aging and Mental Health* (Doiron, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2015), et utilise une évaluation rigoureuse de l'historique du tabagisme pour déterminer ses effets sur une mesure brève de fonctionnement cognitif dans un groupe de 139 patients aux stades Hoehn et Yahr de 1.0 à 3.0.

Le chapitre 4 présente une seconde étude empirique effectuée auprès de 367 patients *de novo* suivis sur une période de deux ans dans le cadre de l'étude américaine du PPMI. L'article, qui sera soumis au journal *Parkinsonism and Related Disorders*, analyse l'impact individuel de différents FRV opérationnalisés à l'aide de différentes mesures biologiques (p.ex. pression artérielle, bilan lipidique, etc.) sur huit mesures de fonctionnement cognitif, dans une cohorte de nouveaux patients initialement non traités. Cette étude a permis de déterminer plus précisément les FRV les plus saillants tout en contrôlant pour plusieurs variables démographiques et cliniques, tout en répondant à de nombreuses critiques soulevées dans les études antérieures.

Le chapitre 5 présente la dernière étude empirique de cette thèse et sera soumis au journal *International Psychogeriatrics*. Cette étude visait à établir un profil différentiel d'altérations cognitives en fonction de la présence de FRV, mais plus spécifiquement lorsqu'ils sont présents en combinaison. La méthodologie impliquait une évaluation neuropsychologique plus détaillée que dans l'étude précédente, chez 52 patients MP à différents degrés de fonctionnement et dysfonctionnement cognitif. Cette étude présentait aussi un contraste avec 92 participants contrôles, présentant ou non des FRV.

Enfin, le chapitre 6 consiste en une discussion générale et se veut une synthèse et une réflexion critique de l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

Tableau 1

*Principales lésions cérébro-vasculaires associées aux troubles cognitifs*

---

**Principales lésions cérébro-vasculaires associées aux troubles cognitifs**

---

1. Infarctus unilatéraux ou bilatéraux majeurs dans les territoires de perfusion des grosses artères cérébrales, en particulier l'artère cérébrale moyenne, l'artère cérébrale moyenne en combinaison avec l'artère cérébrale postérieure. Démence par infarctus unique.
  2. Lacunes cérébrales (lésions de moins de 15 mm) et micro-infarctus multiples ou microhémorragies des capillaires au niveau des ganglions de la base, du thalamus, de l'hippocampe et du prosencéphale basal. Démence par infarctus stratégiques.
  3. Micro-infarctus et cicatrisation dans les zones corticales frontières, i.e. atrophie corticale granulaire (rare).
  4. Nécrose corticale pseudolaminaire, principalement dans les zones artérielles frontières.
  5. Sclérose hippocampique.
  6. Lésions de la matière blanche, leucoaraïose, maladie de Binswanger.
  7. Combinaison de lésions cérébro-vasculaires.
- 

*Note.* Traduction libre adaptée de Jellinger (2013).

# **Chapitre 2: Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review**

Maxime Doiron<sup>1</sup>

and

Martine Simard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>École de psychologie, Université Laval & Centre de Recherche Université Laval-Robert Giffard, Québec, Canada

Chapitre publié dans le livre *Neurodegeneration*.

Doiron, M., & Simard, M. (2012). Idiopathic Parkinson's disease, vascular risk factors and cognition: A critical review. Dans Dr. L.M. Martins (dir.), *Neurodegeneration*. (p. 323–362). Croatia: InTech. doi:10.5772/34638



## 2.1 Résumé

Les troubles cognitifs et la démence sont des complications fréquentes de la maladie de Parkinson idiopathique. Les facteurs de risque vasculaires (FRV), tels que l'hypertension, le diabète de type II et l'hypercholestérolémie sont impliqués dans le développement de la démence vasculaire et jouent un rôle dans la maladie d'Alzheimer, mais leurs effets dans la MP sont toutefois peu connus. Le premier objectif de cette recension systématique et critique des écrits est de clarifier l'association entre les facteurs de risque vasculaires et les fonctions cognitives dans la MP. Le second objectif est de faire le point sur les limites de la littérature actuelle. Les articles sélectionnés devaient évaluer simultanément les FRV et la cognition à l'aide d'au moins une mesure standardisée. Les études de cas furent exclues.

Au total, 18 articles, publiés entre janvier 1990 et mai 2011 furent inclus dans l'analyse. L'hyperhomocystéinémie (<14  $\mu\text{mol/L}$ ) fut l'objet de neuf études. La majorité des études ont conclu qu'elle était associée aux troubles cognitifs dans la MP. Ses effets délétères touchaient le fonctionnement cognitif global (n=4), le risque de démence (n=1), ainsi que des atteintes spécifiques au niveau du rappel libre en mémoire épisodique (n=3), de la fluidité verbale (n=3) ainsi qu'au niveau des praxies visuoconstructives (n=2). Trois études ont trouvé un lien significatif entre le tabagisme, le fonctionnement cognitif global et le risque de démence, alors que cinq autres n'ont pas trouvé d'association significative. Deux études ont rapporté une association faible entre les maladies cardiaques et le risque de démence, mais cela était contredit par quatre études. Il n'y avait pas suffisamment de données sur les autres FRV pour tirer des conclusions sur leurs conséquences dans la MP. Le manque d'évaluation neuropsychologique exhaustive, les petites tailles d'échantillons, le manque de données longitudinales et l'analyse limitée de certains FRV traités comme des variables secondaires figurent parmi les principales limites soulevées dans cette revue critique.

Ce chapitre de livre est la première revue systématique sur l'association entre les FRV et les déficits cognitifs dans la MP. L'hyperhomocystéinémie dans la MP est probablement la conséquence du métabolisme de la lévodopa. Elle affecterait la cognition en favorisant l'atrophie cérébrale par des mécanismes neurotoxiques et vasculaires. Le lien entre le tabagisme et la cognition mérite d'être étudié davantage, puisque les résultats des études analysées sont peu concluants, la plupart ne considérant que le statut (fumeur vs non-fumeur), avec seulement deux études distinguant les fumeurs actuels des anciens fumeurs. Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier l'association entre les autres FRV et la cognition dans la MP.

## 2.2 Abstract

Cognitive impairment and dementia are common complications of idiopathic Parkinson's disease (PD). Vascular risk factors (VRFs), such as hypertension, diabetes and hypercholesterolemia are involved in the development of vascular dementia and play a role in the progression of Alzheimer's disease. However, their effects in PD are uncertain. The primary objective of this systematic and critical review of the literature is to clarify the association between VRFs and cognitive function in PD. The second objective is to discuss the limitations of the current literature on that topic. To be included in the review, the studies had to assess simultaneously VRFs and cognitive function with at least one standardized measure. Case reports were excluded.

A total of 18 articles published between January 1990 and May 2011 were included in the analysis. Hyperhomocysteinemia ( $< 14 \mu\text{mol/L}$ ) was the object of nine studies. The majority of these studies concluded that elevated homocysteine was associated with cognitive impairment in PD. Hyperhomocysteinemia had deleterious effects on global cognitive function ( $n = 4$ ), on the risk of dementia ( $n = 1$ ), on free recall in episodic memory ( $n = 3$ ), on verbal fluency ( $n = 3$ ) and on construction praxis ( $n = 2$ ). Three studies found a significant association between smoking, global cognitive function and the risk of dementia, while five others found no significant association. Two studies reported a weak association between heart disease and the risk of dementia, but this was mitigated by four other studies. There was not enough data on other VRFs to draw conclusions about their effects in PD. The lack of comprehensive neuropsychological assessment, the lack of longitudinal data, the small sample sizes and the limited assessment / analyses for certain VRFs are among the main limitations identified in this critical review.

This book chapter is the first systematic review of the association between VRFs and cognitive impairment in PD. Hyperhomocysteinemia in PD is probably the consequence of the metabolism of levodopa and could alter cognitive functions by promoting brain atrophy via vascular and neurotoxic mechanisms. The link between smoking and cognition should be studied further, as the results of the reviewed articles are inconclusive. All but one study used only the smoking status (smokers vs non smokers) and only two studies differentiate current smokers and former smokers. Further research on the role of the other VRFs in cognitive impairment in PD is required, because they are important risk factors in the otherwise healthy elderly population.

## 2.3 Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system that affects 1.5 million of individuals in the United States (American Parkinson Disease Association, 2011). Although its etiology is still unclear, the degeneration of the dopaminergic neurons in the *substantia nigra* stands out as the prominent pathological feature (Hauser, 2010). It seems that the balance between the dopamine, acetylcholine and glutamate neurotransmitters is compromised in PD, which may play a role in the subcortical-frontal behaviour impairment (Dubois et al., 1990). Other classical features of PD include the presence of Lewy bodies in the brainstem pigmented neurons, typical characteristics of the  $\alpha$ -synucleinopathy in PD (Jellinger, 2003, 2011), and neuronal losses in the *locus coeruleus* (Aarsland et al., 2009).

In addition, the incidence and prevalence of cognitive impairment and dementia, as well as the relative risk for dementia, are higher in PD than in healthy elderly (Aarsland et al., 2001; Aarsland et al., 2005; de Lau et al., 2005); this is thus an important problem. Some clinical and demographical risk factors for cognitive impairment and dementia in PD (PDD) have consistently been reported. More severe motor features such as gait disturbance, rigidity and postural instability tend to predict a faster cognitive decline and thus, an earlier dementia diagnosis (Aarsland et al., 2005; Aarsland & Kurz, 2010). The association of extrapyramidal signs with cognitive impairment supports the hypothesis of a role for PD subcortical pathology in the development of dementia (Levy et al., 2002; Bancher et al., 1993). Older age, disease duration and older age at onset were also identified as prominent risk factors for cognitive impairment in PD (Aarsland et al., 2001; Aarsland & Kurz, 2010; Hughes et al., 2000). Other potential features likely to predict cognitive impairment and PDD include visual hallucinations and genetic factors (Aarsland et al., 2010). However, these risk factors and their impact on cognition will not be directly reviewed in the present chapter, as they are considered to be respectively neuropsychiatric and genetic risk factors.

As in Alzheimer's disease (AD) (Petersen, 2004), Mild Cognitive Impairment (MCI) is another potential predictive factor for PDD (Aarsland et al., 2010). In this context, a significant number of non-demented PD patients present with MCI (Aarsland et al., 2010; Ebmeier et al., 1991; Muslimovic et al., 2005). Some cognitive deficits, notably on tests of memory and executive functions predicted a shorter evolution toward PDD in some studies (Levy et al., 2002; Janvin et al., 2005). Poor performances on tests involving posterior cortical areas such as the semantic fluency test and the copy of a figure test would be the

most important predictors of cognitive decline according to some authors (William-Grays et al., 2007). However, the profile of cognitive impairment is heterogeneous, some patients presenting with memory impairment while others show more language, executive and visuospatial impairments (Elgh et al., 2009; Janvin et al., 2005; Uc et al., 2009).

Identifying factors contributing to cognitive deterioration is a noteworthy goal because a diminution in quality of life and an augmentation of mortality are associated with cognitive impairment and dementia in PD. Vascular risk factors (VRF) are among those factors. Several studies support the contribution of VRF in elderly adults in the development of vascular dementia and of Alzheimer's disease (Gorelick et al., 2011, for a review; Wiederkehr et al., 2009). Indeed, in the statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, blood pressure, hyperglycemia/diabetes, hypercholesterolemia, stroke, heart disease, alcohol intake and smoking were some of the VRF pointed out as being involved in vascular cognitive impairment, a possible prodromal phase of dementia (Gorelick et al., 2011).

However, there is a controversy regarding the occurrence and impact of the VRF on cognition and on the clinical evolution in PD and there is a lack of systematic review on the topic (Aarsland & Kurz, 2010; Korczyn, 2010). Only one review was found but it was strictly investigating the possible link between elevated ( $\uparrow$ ) homocysteinemia (Hcy), L-dopa treatment and cognitive dysfunction and dementia in PD but it did not question the possible involvement of other VRF in cognitive impairment in PD (Zoccolella et al., 2010). This article reviewed 16 studies on  $\uparrow$ Hcy and cognitive impairment, dementia and neurodegenerative markers in PD (Zoccolella et al., 2010). However, 5 of the studies were only available as abstracts of conference presentations. The current review will thus use more stringent inclusion criteria for articles and will update as well as build upon the data of Zoccolella et al. (2010) regarding hyperhomocysteinemia as a possible VRF for cognitive impairment and dementia in PD. The present work will also review the possible involvement of other VRF such as hypertension (HT), type 2 diabetes mellitus (DM), heart disease (HD), hypercholesterolemia (HCL), stroke history (SH) / transient ischemic attacks (TIA), alcohol intake (ALC) and smoking (SMO) in the development of cognitive impairment and dementia in PD.

In summary, there is currently no consensus regarding the presence of VRF and their impact on cognition in PD. Therefore, the first objective of the current chapter is to perform a critical

literature review on the cognitive profile of patients with PD and VRF in order to clarify this issue. The second objective is to investigate the possible biological mechanisms underlying the presence of VRF and cognitive dysfunctions in PD. Finally, some recommendations will be made to improve future research in this area.

## **2.4 Method**

A search in MEDLINE/PubMed, PsycINFO and AgeLine (EBSCO) databases was conducted using the following keywords: (1) “Parkinson” AND “cognition/cognitive” AND “vascular risk factors”, (2) “Parkinson” AND “cognition” AND “smoking/ tobacco smoking/cigarette” OR “hypertension” OR “hypercholesterolemia” OR “diabetes/diabetes mellitus” OR “homocysteine/hyperhomocysteinemia” OR “alcohol” OR “heart disease. The search included articles published from 1990 to May 31st, 2011. A manual search in the references of the selected articles was also performed as a second step to identify other pertinent publications. The selected articles had to meet the following inclusion criteria: 1) articles had to be published in English or French in order to be reviewed. 2) While longitudinal controlled studies were prioritized, cross-sectional studies with controls and/or using between-patient or within-patient comparisons were also considered. 3) Studies had to not only report VRF in PD, but also had to assess cognition using at least one standardized cognitive measure; and the authors had to report the results of the cognitive assessment. The studies were excluded if they were only case reports. The articles were independently reviewed by the two co-authors and final data were registered following a consensus meeting.

## **2.5 Results**

### **2.5.1 Search Results**

Eighteen articles published from 1990 to 2010 met the inclusion criteria of the review (Alves et al., 2004; Barone et al., 2008; Camicioli et al., 2009; Hassin-Baer et al., 2006; Haugarvoll et al., 2005; Kandiah et al., 2009; Levy et al., 2002; Marder et al., 1990; Matteau et al., 2010; O’Suilleabhain et al., 2006; Ozer et al., 2006; Rektor et al., 2009; Religa et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2009; Slawek et al., 2008; Weisskopf et al., 2007; Zoccolella et al., 2009; Zoccolella et al., 2005). Sixteen articles were rejected because: 5 were only abstracts (Antonini et al., 2006; Litvinenko et al., 2005; Menendez et al., 2007; Shin & Sohn, 2006; Stathis et al., 2006), 6 didn’t report the results of the cognitive assessment or didn’t assess cognition using at least one standardized cognitive measure (Blandini et al., 2001; Ebmeier

et al., 1990; Kuhn et al., 1998; Muller et al., 1999; Nakaso et al., 2006; Yasui et al., 2000; ) and 5 didn't assess the effects of vascular risk factors (Aarsland et al., 2004; de Lau et al., 2005; Hughes et al., 1992; Locascio et al., 2003; Papapetropoulos et al., 2006).

### 2.5.2 Design and sample size of the studies

Table 1 summarizes the study design and participant's characteristics in the 18 selected studies. Only 1 study had a randomized double-blind placebo-controlled design (R-DB-PC) since it was a clinical trial on rivastigmine, 1 study had a longitudinal (LON) case-control (CC) design (follow-up of 8 years), 4 studies were longitudinal with between-patient comparisons (BPC) with mean follow-ups ranging from 2.0 to 4.0 years, 6 studies had a case-controlled design, 5 studies were cross-sectional (CS) with between-patient comparisons, and 1 study was cross-sectional using within-patient comparisons (WPC).

The number of PD patients included in the studies ranged from 35 to 342, whereas the number of healthy controls (when applicable, n=7 studies) ranged from 28 to 1144. One study (Alves et al., 2004) had 2 control groups: 100 healthy controls and 100 patients with only diabetes mellitus. The mean (SD) sample size for the 18 selected studies is 124.7 (87.5) PD patients and 229.4 (405.8) healthy controls (HC). However, 9 studies (50%) had <100 PD patients in their samples; and these small sample sizes reduce statistical power.

The PD patient groups were often divided into comparison subgroups with VRF/no-VRF (n=7 studies), dementia/no dementia (n=3 studies), normal cognitive function/mild cognitive impairment/dementia (n=3 studies), cognitive decline/no cognitive decline (n=1 study) and levodopa treated/untreated (n=1 study).

### 2.5.3 Participants characteristics

The mean age of PD patients in the 18 studies varied from 59.0 to 75.5 years old. However, PD patients were usually older than 65 years old (11/18 studies). Regarding the gender of patients, only one study didn't report the gender of the subjects (Religa et al., 2006). In most studies (n=15 studies), the male/female ratio was equal. However, one study had a significant greater number of male patients in the VRF compared to the no-VRF group (Haugarvoll et al., 2005) and another study had a significantly greater number of male patients in the two elevated homocysteine groups (Hassin-Baer et al., 2006).

Out of the 18 selected articles, only 7 reported the level of education of the participants in mean years of schooling. Although one study reported education as the percentage of

patients having completed primary school (Rodriguez-Oroz et al., 2009) and another study as the percentage of patients having completed an academic degree (Weisskopf et al., 2007), 11 studies didn't report the education level of the participants at all. Among the 7 studies reporting education as the number of years attending school, the mean years of education varied from 5.7 to 15.2 years. Nevertheless, PD patients had at least 10 years of education in 4/7 studies that reported the education level. Therefore, most patients were well-educated. PD patients were recruited in movement disorder centers/clinics (MDC) (9 studies), general hospitals (HOS) (3 studies), community (COM) (2 studies), movement disorder database (MDB) (2 studies) and in multiple centers from different North-American and European countries (MC) (1 study). Only one study didn't report clearly the recruitment location. Healthy controls (HC), when applicable, were recruited in general hospitals in 3 studies and in the community in 3 studies while the recruitment location was not clearly stated in 1 study.

Mean disease duration in PD patients (at baseline when applicable) varied from less than 2 years to 14.7 years. Only one study didn't report the disease duration directly, but specified that it was less than 2 years, because the study focused on newly diagnosed patients (Kandiah et al., 2009).

The Hoehn & Yahr stage (H&Y) is a simple scale to globally assess PD severity (Hoehn & Yahr, 1967): stage 0= no signs of disease; stage 1= very mild symptoms on only one side of the body; stage 1.5= symptoms on only one side of the body with axial involvement; stage 2= symptoms on both sides without balance impairment; stage 2.5= mild symptoms on both side with recovery on pull test; stage 3= mild to moderate symptoms and potential postural instability with maintenance of independence; stage 4= severe symptoms (patient is severely debilitated and needs assistance but can walk and stand alone); and stage 5=very severe symptoms confining the patients to a wheelchair or a bed unless assisted.

Ten of the 18 selected articles reported the H&Y stage of the PD patients, and it ranged between 2.1 and 3.9. However, one study reported only that patients were equal to or below stage 3.0 (Religa et al., 2006). Another study (Barone et al., 2008) reported H& Y stages with the percentage of patients in each stage, including 54/342 patients in the 4.0-5.0 range, which was rare in the studies reviewed herein. Nonetheless, the mean H& Y stage was below 3.0 in 7 out of 9 studies; thus most studies included patients in the early stages of PD.

The Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS) is a tool designed to assess different clinical aspects of patients in the PD course (Fahn et al., 1987). It allows a comprehensive coverage of motor symptoms and was proved to be valid and reliable (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003). Higher scores are associated with greater disability. Section I (maximum=16 points) assesses mentation, behaviour and mood (4 items). Section II (maximum=52 points) evaluates the activities of daily living (ADL) with 13 items. Section III (maximum=108 points) consists in a motor examination (14 items). Section IV evaluates clinical signs. A total of 13/18 studies reported the UPDRS score of patients. Two studies reported the score for sections I-IV (ranging from 22.9 to 50.9) and only one study reported the total score (I-V). However, most studies (n=10) only reported the motor examination (section III) score. Motor scores ranged from 17.3 to 48.1 in these studies and most of them (n=8 out of 10) had PD patients with a score of 35.0 and lower. In other words, in most studies, patients had mild to moderate motor symptoms. Four studies assessed the UPDRS when patients were "ON", whenever ON-OFF fluctuations were present, while only one study assessed them in the OFF state, and 8 studies didn't specify the procedure.

Table 2 presents the three sets of PD diagnostic criteria that were used in the 18 articles. The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Research Centre (UKPDSBRC) criteria (Gibb et al., 1988; Hughes et al., 1992) were the most commonly used (n=9 studies), followed by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) criteria (Gelb et al., 1999) (n=3 studies) and the Norwegian criteria of Larsen et al. (1994) (n=2 studies). The diagnosis was made only using the clinical impression of neurologists in one study (Weisskopf et al., 2007) and 3 studies didn't specify the diagnostic criteria used.

#### 2.5.4 Vascular risk factors

Table 3 summarizes the frequency of the different vascular risk factors in the selected studies, their measures and the medication taken by the participants.

##### 2.5.4.1 *Hyperhomocysteinemia* ( $\uparrow$ Hcy)

Homocysteine (Hcy) is a sulfur-containing amino acid found in blood plasma and naturally biosynthesized as an intermediate product from the demethylation of the amino acid methionine (Reutens & Sachdev, 2002; Stanger et al., 2003). Hcy is metabolized in three distinct pathways (Mattson & Shea, 2003). Two pathways involve remethylation: the first (via the enzyme betaine-homocysteine methyltransferase) occurs in the liver and kidneys while



the second (via the enzyme methionine synthase), catalyzed by methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), occurs in all human tissue and requires vitamin B12 and folate as cofactors. A third metabolic pathway involves transsulfuration (via the enzymes cystathionine- $\beta$ -synthase (C $\beta$ S) and  $\gamma$ -cystathionase) with vitamin B6 as a cofactor (Mattson & Shea, 2003; Reutens & Sachdev, 2002).

The American Society of Human Genetics and the American College of Medical Genetics (ASHG/ACMG, 1998) define normal blood plasma level of Hcy as ranging from 5.0 to 15.0  $\mu\text{mol/L}$  and hyperhomocysteinemia as a fasting total plasma Hcy level of  $>15.0 \mu\text{mol/L}$ . Plasma Hcy level increases with age and is higher in men than in women. The effect of age is partly explained by the diminution of renal function with increasing age (Stanger et al., 2003).

Hyperhomocysteinemia ( $\uparrow\text{Hcy}$ ) is due to multiple etiologies. Genetic abnormalities in genes encoding for enzymes involved in Hcy metabolism could partially explain an increase in Hcy concentration. Carriers of a thermolabile variant of MTHFR at nucleotide position 667 (MTHFR 677C $\rightarrow$ T) present a reduced enzymatic activity of MTHFR by approximately 70%, which leads to an increased level of blood plasma Hcy (Stanger et al., 2003). Vitamin deficiencies are probably the main factors of acquired  $\uparrow\text{Hcy}$  and can be the consequences of insufficient dietary intake, reduced absorption, increased consumption and drug interactions (Stanger et al., 2003). Some other relevant acquired causes of  $\uparrow\text{Hcy}$  include older age, renal failure (impaired remethylation), hypothyroidism (enzyme induction), alcohol intake (interference with B6, B12 and folate + enzyme inhibition) and cigarette smoking (interference with B6, B12 and folate + redox) (Finkelstein, 1998; Reutens & Sachdev, 2002; Stanger et al., 2003).

Levodopa (L-dopa) intake in PD was associated with Hcy blood and plasma levels (Kuhn et al., 1998; Müller et al., 1999; Rogers et al., 2003; Yasui et al., 2000). Levodopa is a substrate for S-adenosyl methionine (SAM)-dependent methylation. In fact, levodopa O-methylation to 3-O-methyldopa by catechol-O-methyltransferase (COMT) constitutes a main metabolic pathway (Müller et al., 2002). COMT converts S-adenosylmethionine to S-adenosylhomocysteine which will eventually become Hcy. Therefore,  $\uparrow\text{Hcy}$  in PD is most likely the consequence of S-adenosylhomocysteine formation during levodopa breakdown (Müller et al., 2001, 2002).

Some studies also support a genetic role in ↑Hcy in PD: blood plasma levels are elevated in levodopa-treated patients homozygous for the MTHFR C667T mutation (Kuhn et al., 2001; Todorovic et al., 2006; Yasui et al., 2000). Hcy has also been involved in multiple biological mechanisms and notably as a neurotoxin contributing to neurodegeneration. Hcy is linked to increased oxidative stress, excitotoxicity, promotion of cellular apoptosis and the promotion of the pathophysiological processes of Alzheimer's like disease (Sachdev, 2005).

A total of 9 studies reported total Hcy levels in the PD groups and the number of PD patients with ↑Hcy ranged from 17 to 247. Only two studies didn't report the number of hyperhomocysteinemic patients. Nevertheless, the number of PD patients with ↑Hcy was below 31 in 5/7 studies, which are rather small groups.

#### *2.5.4.2 Smoking*

Smoking is associated with cardiovascular disease and is potentially a VRF for cognitive impairment because its pathological mechanisms are known to increase oxidative stress, to increase inflammation and to promote thrombosis and atherosclerotic processes (Ambrose & Barua, 2004; Swan & Lessov-Schlaggar, 2007). Cigarette smoking reduces blood circulation by narrowing the arteries and thus, puts tobacco users at higher risk of developing peripheral vascular disease. Light and heavy smoking also result in a detrimental effect on endothelial vasoregulatory activity, thus leading to increased cardiovascular risk (Barua et al., 2002).

A total of 9 studies reported smoking in the PD patients. The number of PD patients who ever smoked (past + current smokers) varied from 10 to 78. However, the number of smokers is unknown in 2/9 studies. Only one study included smoking HC (n=49) (Alves et al., 2004). The distinction between past smokers and current smokers is clear in only 2 studies.

#### *2.5.4.3 Diabetes Mellitus – Type 2 Diabetes (DM)*

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by high blood glucose in the context of insulin resistance and insulin deficiency. Hyperglycemia is associated with functional changes in cerebral blood flow (Cosentino et al., 2009). Although the mechanism underlying the link between DM and cognitive impairment and dementia is still not well understood, it likely involves several inter-related processes. DM is thus a risk factor for stroke (Stegmayr & Asplund, 1995) and it is also assumed to be a risk factor for vascular

dementia (Skoog, 1994; Tatemichi et al., 1993). Some biological links have also been described between DM and AD, such as indications of advanced glycation end-products (AGE) and increased AGE receptor expression in brains of patients with AD. As AGEs are known to be involved in DM complications, diabetes might thus influence AD brain pathology (Yan et al., 1997), and AD pathogenesis can be present in PD and PDD.

A total of 8 studies reported DM in PD and the number of PD patients with DM varied from 3 to 16. Out of these, the number of PD patients with DM is unknown in 3/8 studies. Another study (Alves et al., 2004) had 100 control participants with DM but not with PD.

#### *2.5.4.4 Arterial Hypertension*

A normal blood pressure (nBP) is required to maintain cognitive functioning, because it contributes to adequate cerebral perfusion. Hypertension (HT) is not only an important risk factor for strokes and heart disease; it is also an immediate risk factor for cognitive impairment and vascular dementia (Breteler, 2000). Individuals suffering from HT have stiffer artery walls and increased blood vessel resistance. This requires the heart to work harder in order to pump the blood, thus increasing the pressure of the blood leaving the heart and consequently increasing the risk of cerebrovascular ischemic damage (Chobanian et al., 2003). Blood pressure is often classified in different stages. According to the American Heart Association (Chobanian et al., 2003), nBP is defined as systolic pressure (SP) of 90-119 mmHg and diastolic pressure (DP) of 60-79 mmHg. Prehypertension is characterized by SP=120-139 mmHg and DP=80-89 mmHg, stage 1 hypertension by SP=140-159 mmHg and DP=90-99 mmHg, and stage 2 hypertension as SP  $\geq$ 160 mmHg and DP  $\geq$ 100 mmHg (Chobanian et al., 2003).

A total of 10 studies reported arterial HT in PD. The number of PD patients with HT varied from 14 to 68, and was generally below or equal to 40 patients (n=6 studies). However, 3/10 studies didn't report the exact number of PD patients with HT.

#### *2.5.4.5 Heart Diseases (HD)*

Commonly included in the heart disease (HD) category are coronary heart disease, heart failure and atrial fibrillation (AF). Coronary heart disease consists in the narrowing by atherosclerosis of the blood vessels that supply blood, nutrients and oxygen to the heart. Therefore, the consequent limitation of the blood flow to the heart muscle is responsible for ischemia. Coronary heart disease is one of the most common causes of heart failure

(American Accreditation HealthCare Commission (A.D.A.M.) Medical Encyclopedia, 2011). Heart failure is a condition in which the heart can no longer pump enough blood to every body part (Jessup et al., 2009). Systolic heart failure is characterized by insufficient blood ejection out of the heart while diastolic heart failure consists in heart muscles harder to fill up with blood. AF consists in a problem with the contraction rhythm of the atria that causes the blood to be ineffectively pumped to the ventricles. Hence, the arrhythmia is responsible for irregular blood flow throughout the whole body. AF is also a risk factor for heart failure (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006). Moreover, some studies reported that atrial fibrillation is associated with a higher risk for conversion to dementia in MCI non-PD patients (Ravaglia et al., 2006).

A total of 6 studies reported heart diseases in PD. The number of PD patients with HD ranged from 14 to 28, but the number is unknown in 2/6 studies. Four out of 6 studies included coronary heart disease in the HD category with n of PD patients varying from 9 to 17 (unknown in 2 studies). Atrial fibrillation (AF) and heart failure were reported in 2 studies: in one of these studies, only one patient was affected by AF, and 9 patients had heart failure, whereas the numbers for AF and heart failure are unknown in the other study.

#### *2.5.4.6 Hypercholesterolemia*

Hypercholesterolemia (HCL) is a form of dyslipidemia defined as an abnormal amount of lipids in the blood, and is an established VRF for dementia (Luschinger et al., 2005). The mechanisms underlying the role of HCL in the development of dementia are not clearly understood. However, there is evidence that cholesterol alters the degradation of amyloid precursor protein and shows an effect on amyloid fibril formation, which may play a role in the pathogenesis of AD (Sponne et al., 2004). Amyloid abnormalities were described in the brains of PD patients with cognitive impairment (Braak & Braak, 1990) as well as of PDD patients (Nobili et al., 2011). Therefore, HCL could be a VRF for cognitive impairment and PDD, via its possible contribution to amyloid aggregation.

Three studies reported HCL in PD patients but only 2 studies mentioned the number of patients presenting with this condition (n=16 and 34).

#### *2.5.4.7 Stroke History and Transient Ischemic Attacks*

The link between stroke and cognitive impairment and dementia is very well known (Chui et al., 1992; Roman et al., 1993). A stroke in any higher processing cerebral area will inevitably

cause cognitive dysfunctions. One of the strongest predictors of cognitive decline after an initial stroke is the occurrence of a second stroke (Gorelick et al., 2011).

Only 4 studies reported a stroke history (SH) or transient ischemic attacks (TIA) and the number of patients with this VRF varied from 2 to 5 in 3 studies; one study didn't indicate the number of patients with this VRF.

#### 2.5.4.8 Alcohol

Observational studies have shown that alcohol consumption might be related to Hcy in a J-shaped fashion: chronic consumers (alcoholics) have very high levels of Hcy and moderate alcohol consumers ( $\leq 4$  glasses/day) have lower Hcy levels as compared to non-drinkers (De Bree et al., 2001). Therefore the rationale for considering alcohol as VRF for cognitive impairment in PD might be partly explained by its deleterious effect on Hcy levels. It also lowers vitamin B12 and folate levels (Gibson et al., 2008).

Only 3 studies reported alcohol intake and the number of PD patients consuming alcohol was unknown in one study,  $n=7$  in another, and another study distinguished 44 former and 29 current consumers.

#### 2.5.5 Medication

L-Dopa was the most common medication taken by PD patients ( $n=14$  studies) and doses varied from 326.7 to 1028.0 mg/day with a mean of 589 mg/day. Other medications included dopamine agonists ( $n=5$  studies) and anticholinergics ( $n=3$  studies). Only one study reported the use of antipsychotic and antidepressant drugs. Thus the groups included in this review were generally neither depressed nor psychotic. Only 3/18 studies didn't report the medication taken by the PD patients.

#### 2.5.6 Cognition and VRF

Results and tests of the neuropsychological assessment in the 18 studies are illustrated in Table 4. Cognitive tests are grouped under specific cognitive domains and are presented below, starting from the most prevalent to the least prevalent in the studies.

Global cognitive function was assessed in 17/18 studies and the most administered tests were the Mini-Mental State Examination (MMSE) ( $n=15$  studies) and the Dementia Rating Scale (DRS) ( $n=3$  studies). Intelligence (global cognitive function) was also evaluated in one study using the Wechsler-Bellevue Intelligence Scale (WBIS). However, no association with

the VRF could be made, since the authors used the WBIS only to assess the premorbid cognitive state of the patients. The other tests assessing global cognitive function were only used once (see Table 4).

#### *2.5.6.1 Association between VRF and risk for dementia (global measure of dementia)*

Six studies investigated the association between VRF and the risk of incident dementia in PD. Dementia was generally assessed using MMSE in 5/6 studies (see Table 4). Zoccolella et al. (2009) found that Hcy levels were significantly higher in the PDD group compared to the PD group without dementia. The risk for dementia in the ↑Hcy group was significantly higher than in the <12.4 μmol/L (normal Hcy) group. A multivariate logistic regression showed that ↑Hcy was associated with presence of dementia. However, Rodriguez-Oroz et al. (2009) found that Hcy levels didn't predict the cognitive status of PD patients.

Levy et al. (2006) found that current and ever smoking were associated with a higher risk for PDD, but not with past smoking. They also reported that smokers who stopped smoking less than 8 years before PD onset had a higher risk for PDD. However, pack-years of smoking and smoking duration weren't associated with a higher risk for PDD.

Zoccolella et al. (2009) found that HT was significantly more frequent in the PDD group compared to the PD group without dementia. Haugarvoll et al. (2005) found that PDD had more heart failure than patients without dementia after a 4-year follow-up. Slawek et al. (2008) demonstrated that HD was significantly more prevalent in the PDD group compared to the cognitively normal PD patients, though it was only a weak predictive factor for dementia.

However, results of various regression analyses did not find heart failure, coronary HD, AF, stroke, TIA, HT, DM, HCL, ALC and SMO to be predictive of dementia (Haugarvoll et al., 2005; Levy et al., 2006; Marder et al., 1990; Slawek et al., 2008; Zoccolella et al., 2009).

#### *2.5.6.2 Association between VRF and a score of global cognition*

↑Hcy in PD patients was associated with worse global cognition per the MMSE compared to patients with normal Hcy in only 2 studies (Religa et al., 2006; Zoccolella et al., 2005), but there was no difference between L-dopa-treated and non-L-dopa treated patients (Religa et al., 2006).

Six studies (Barone et al., 2008-at baseline only); Camicioli et al., 2009; Hassin-Baer et al., 2006; O'Suilleabhain et al., 2004, 2006; Ozer et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2009) found no association between ↑Hcy and worse global cognition as measured by the MMSE (n=5 studies), the ADAS-Cog (n=1), the BDS (n=1), the DRS (n=1) and the STMS (n=1 study). However, the R-DB-PC study of Barone et al. (2008) found that ↑Hcy-rivastigmine-treated patients significantly improved their performance after 24 weeks on the ADAS-Cog and the MMSE compared to ↑Hcy–placebo-treated-patients. This improvement wasn't present in the normal/low Hcy groups, suggesting a relationship between cognition, ↑Hcy and successful treatment with a cholinesterase inhibitor (rivastigmine). Interestingly, O'Suilleabhain et al. (2004, 2006) only found a significant difference between the PD group with Hcy ≥14 μmol/L compared to the PD with Hcy <14 μmol/L when they pooled together the results of all neuropsychological tests (14). However, ↑Hcy at baseline was not associated with a greater decline on the pooled scores 2 years later.

Two studies reported some kind of relationship between smoking in PD patients and poor cognition. Weiskopf et al. (2007) found that smoking was associated with worst global cognition (per the TICS), and the risk for cognitive impairment was significantly higher for current smokers compared to never smokers. In the study of Matteau et al. (2010), patients with VRF (smoking in the past 10 years, myocardial infarct, stroke, DM and HT) performed significantly more poorly on the MMSE compared with no-VRF patients, independently of disease duration. In this particular study, the most prevalent VRF (in 66% of PD patients) was a history of smoking in the past 10 years, suggesting a possible relationship between smoking and global cognition in PD.

However, smoking and global cognitive function were not associated together in 4 studies with cross-sectional analyses and at 4 and 8-year follow-ups in one study. In addition, there was no difference between PD non-smokers, all smokers and heavy smokers (20 pack-years and more) on cognition (Alves et al., 2004; Marder et al., 1990). In another study, the MMSE score of PD patients was associated with an increase of intimomedial thickness (an indicator of large vessel impairment) but not with smoking, HT, DM, ischemic HD and stroke (Rektor et al., 2009).

Finally, Slawek et al. (2008) found that coronary HD was associated with a lower score on the MMSE, whereas Kandiah et al. (2009) found that diabetes mellitus didn't predict cognitive decline as measured by the MMSE.

### 2.5.6.3 *Episodic Memory*

Episodic memory was assessed in 10 studies and the most administered tests were the Benton Visual Retention Test (BVRT) (n=2 studies), the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (n=2 studies) and memory subtests of the Wechsler Memory Scale (WMS) (n=2 studies). All other tests assessing episodic memory were only used once (see Table 4).

Ozer et al. (2006) found significant lower scores on the Sozel Bellek Surecleri Test (SBST) -delayed recall (verbal memory) in the PD group with Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  compared to PD with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$ , but not on the visual memory subtest of the WMS. In the study of O'Suilleabhain et al. (2004, 2006), PD with Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  significantly declined on the Rey-Osterrieth-Complex-Figure (ROCF)-immediate recall at 2-year follow-up, whereas PD with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$  did not. However, the baseline performances of these patients were comparable on episodic memory measures.

Two studies assessing episodic memory did not find significant differences or correlations between patients Hcy levels and measures of episodic memory (Hassin-Baer et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Coronary heart disease was associated with a lower score on the RAVLT, a measure of verbal episodic memory (Slawek et al. 2008) whereas an increased intimomedial thickness and pulsatility index (an indicator of small vessel impairment) were correlated with the WMS-III- Recognition-word list II (Rektor et al., 2009).

There was no association between the presence of SMO (Rektor et al., 2009; Slawek et al., 2008; Weisskopf et al., 2007), HT, DM, ischemic heart disease, HCL, stroke, and alcohol intake and measures of episodic memory (Rektor et al., 2009; Slawek et al., 2008).

### 2.5.6.4 *Executive Functions*

Executive functions were assessed in 10 studies and the most administered tests were the Stroop (n= 4 studies), the Frontal Assessment Battery (FAB) (n=4 studies) and the Trail Making Test (TMT) (n=2 studies). All other tests assessing executive functions were used only once (see Table 4).

Ozer et al. (2006) found significant lower scores on the Stroop and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in PD with Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  compared to PD with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$ . However, 4 studies registered no association between Hcy levels and executive functions: on the Stroop



test (O'Suilleabhain et al. 2004; Rodriguez-Oroz et al., 2009), even after 2 years of follow-up (O'Suilleabhain et al., 2006); and on the TMT and the Raven Progressive Matrices (Hassin-Baer et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Slawek et al. (2008) found no association between the Tower of Toronto score and the presence of HT, DM, HCL, HD, smoking and alcohol intake. Haugarvoll et al. (2005), Levy et al. (2002) and Camicioli et al. (2009) didn't report results on tests of executive functions in relation with VRF.

#### 2.5.6.5 *Language*

Language was assessed in 10 studies and the most administered tests were verbal fluency tests (VFT; category and letter; n=7 studies) and the Boston Naming Test (BNT) (n=2 studies). All other tests assessing language were used only once (see Table 4).

In the R-DB-PC study of Barone et al. (2008),  $\uparrow$ Hcy-rivastigmine-treated patients improved significantly on letter fluency after 24 weeks compared with  $\uparrow$ Hcy-placebo-treated patients, and this improvement wasn't present in the normal/low homocysteine groups. Moreover, O'Suilleabhain et al. (2004, 2006) found that PD patients with Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  compared to those with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$  had significantly lower score on verbal fluency at baseline, but the scores of the 2 groups were comparable at follow-up. However, other studies found no association between Hcy levels and scores of verbal fluency (Hassin-Baer et al., 2006; Ozer et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2009) and of the BNT (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Verbal fluency scores were significantly associated with an increase of intimomedial thickness and of the pulsatility index (Rektor et al., 2009), as well as with coronary HD (Slawek et al, 2008).

However, verbal fluency scores were not associated with presence of smoking, HT, DM, ischemic heart disease and stroke (Rektor et al., 2009). Levy et al. (2002) and Camicioli et al. (2009) didn't report results on language tests.

#### 2.5.6.6 *Attention and Vigilance*

Attention and vigilance were assessed in 5 studies and the most administered test was Digit Span (n= 4) while the CDR Computerized Assessment System Power of Attention test (CDR-PoA) was only administered once. The R-DB-PC study of Barone et al. (2008) found that  $\uparrow$ Hcy-rivastigmine-treated patients had a significant improvement on the CDR-PoA after

24 weeks compared to ↑Hcy-placebo-treated patients, and this improvement wasn't present in the rivastigmine and placebo-treated Hcy-normal groups.

However, in other studies, PD with Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  and PD with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$  had comparable performances on Digit Span at baseline (Hassin-Baer et al., 2006; O'Suilleabhain et al., 2004; Rodriguez-Oroz et al., 2009;) and 2-years later (O'Suilleabhain et al., 2006).

#### *2.5.6.7 Visual Perception*

Visual perception was assessed in 3 studies using the Benton Judgment of Line Orientation (BJLO) test (n=2 studies), the Benton Face Recognition (BFR) test (n=1 study) and the matching part of the Benton Visual Retention Test (BVRT) (n=1 study).

Ozer et al., 2006 reported a significant negative correlation between the concentration of Hcy and the BFR. Results on the BVRT (Levy et al., 2002) and on the BJLO (Haugervoll et al., 2005) were not reported.

#### *2.5.6.8 Construction Praxis*

Construction praxis was assessed in 4 studies using the Clock Drawing Test (CDT) (n=3 studies), the Block Design of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition (WAIS-III) and the copy part of the ROCF. Only 1/4 studies reported a significant association between the presence of VRF and a decline in the construction praxis. O'Suilleabhain et al. (2004; 2006) found a significantly worse performance on Block Design (WAIS-III) and on ROCF-copy in the PD group with Hcy  $> 14$   $\mu\text{mol/L}$  compared to PD with Hcy  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$  at baseline, but not at 2-year follow-up.

Ozer et al. (2006) didn't find significant differences on the CDT score between PD  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$ , PD  $< 14$   $\mu\text{mol/L}$  and healthy controls. Camicioli et al. (2009) didn't report results of specific analyses concerning the CDT. In addition, CDT was significantly associated with an increase of intimomedial thickness and of the pulsatility index, but not with the presence of smoking, HT, DM, ischemic HD and stroke (Rektor et al., 2009).

#### *2.5.6.9 Orientation*

Orientation was assessed in 2 studies using the Benton Temporal Orientation Test (BTOT) (1 study) and some MMSE items (1 study). Positive correlations between the BTOT and the increase of intimomedial thickness, the pulsatility index and the resistance index were found,

but there was no correlation with smoking, HT, DM, ischemic HD and stroke (Rektor et al., 2009). Levy et al. (2002) didn't report results on the MMSE-orientation items.

#### *2.5.6.10 Speed of Information Processing*

Speed of information processing was assessed in only one study with the Choice Reaction Time (CRT) test. The R-DB-PC study of Barone et al. (2008) found that ↑Hcy patients treated with rivastigmine had a significant improvement on the CRT after 24 weeks compared to ↑Hcy-placebo-treated patients, and this improvement wasn't present in the <14 μmol/L group.

## **2.6 Conclusion**

The main objective of this review was to determine whether there is a relationship between VRF and cognition in PD or not. Consequently, a thorough search in several relevant databases was conducted, and 18 studies were found. After a comprehensive analysis of the articles content, a relationship was evidenced between cognition and ↑Hcy, but the link between heart disease, smoking and cognition was more controversial. There was no evidence of any relationship between cognition and diabetes mellitus, hypertension, alcohol intake, stroke history/transient ischemic attack and hypercholesterolemia.

### **2.6.1 Homocysteine and Cognition**

Hyperhomocysteinemia in PD was associated with worse cognition and/or dementia in 6/9 studies of this review; 3/9 studies found no association. This finding is partly supported by the results of a previous review of 16 articles by Zoccolella et al. (2010) who reported significant associations in 9 publications investigating cognition or dementia in relationship with ↑Hcy. Nine out of 16 studies of Zoccolella and colleagues overlapped some articles included in the current review. However, the inclusion criteria of the current review were more rigorous, and excluded published abstracts of conference presentations. Furthermore, the current review also collected more demographic and clinical data on PD patients and controls, and reported results in a more detailed fashion, hence allowing easier comparisons and exploration of possible interactions or co-occurrence between VRF. Nevertheless, the relationship between cognition/dementia and ↑Hcy remained relatively consistent.

Some of the divergent findings in the global cognitive outcomes of the 9 studies that investigated Hcy may be explained by several factors. For instance, in all these studies, those with greater sample size and using a longitudinal design were more likely to find a

significant association compared to the studies that didn't find a significant association. In brief, studies that found significant associations possibly presented a more robust design, greater statistical power and also possibly a higher dosage of L-dopa. Among the 3 studies that didn't find an association with Hcy and cognition, one didn't clearly report medication dosages. Other possible explanations involve the use of different technologies to measure Hcy levels (high performance liquid chromatography with fluorescence detection, fluorescence polarization immunoassay, chemiluminescent enzyme immunoassay) and the measurement of Hcy levels under different fasting conditions (food and drugs).

Interestingly, the Hcy studies demonstrated that ↑Hcy may affect episodic memory (O'Suilleabhain et al., 2004, 2006; Ozer et al., 2006), executive functions (Ozer et al., 2006), language (Barone et al., 2008; O'Suilleabhain et al., 2004, 2006), attention/vigilance (Barone et al., 2008), construction praxis (O'Suilleabhain et al., 2004, 2006) and speed of information processing (Barone et al., 2008). This could reflect a vascular contribution to cognitive impairment since executive functions, attention and some aspects of episodic memory are linked to frontal-subcortical loops (Sachdev et al., 2005). Indeed similar results were found in studies performed in elderly with VRF, some even found poorer performance with ↑Hcy for specific cognitive domains like episodic memory (Morris et al., 2001), executive functions (Duthie et al., 2002) and attention (Duthie et al., 2002). However, this cognitive profile is prominently found in PD patients with cognitive impairment (without VRF), since the alteration of the frontal-striatal system could cause a similar executive dysfunction (Zgaljardic et al., 2003). Hence, it could be hypothesized that: 1) ↑Hcy amplifies the severity of the executive impairment already present in PD patients; and/or 2) that ↑Hcy increases the susceptibility of some cerebral regions to vascular impairment (i.e. ischemic lesions in these specific regions); and/or 3) that ↑Hcy accelerates the neurodegenerative process of PD in some aspects, because of its acknowledged neurotoxicity (Sachdev, 2005). Nonetheless, further research is required to clarify these hypotheses.

#### *2.6.1.1 What could explain the link between Hcy and cognition?*

Elevated Hcy is associated with brain atrophy by several vascular mechanisms (for a review on the question, see Sachdev, 2005) such as promoting endothelial cell injury (formation of atherosclerosis in the blood vessel walls and reduced thrombo-resistance), increasing platelet aggregation (by increasing thromboxane A2 synthesis and decreasing prostacyclin), affecting factors of the clotting cycle (and inhibition of the natural anticoagulants), and favors the adhesion of platelets to the endothelium. Hence, these results may support a possible

vascular contribution to cognitive impairment by ↑Hcy. As mentioned in section 3.4.1, L-dopa intake in PD patients induces increased levels of Hcy (Kuhn et al., 1998; Müller et al., 1999; Rogers et al., 2003; Yasui et al., 2000) because L-dopa breakdown interferes with Hcy metabolism. Since Hcy also has been associated with hypertrophy of the intima-media complex of the carotid artery, a marker of atherosclerotic disease (Megnien et al., 1998), L-dopa-induced ↑Hcy may promote systemic atherosclerosis processes, thus compromising vascular health. This is supported by the findings of Nakaso et al. (2003) who reported that patients treated with L-dopa for longer duration had increased hypertrophic changes in the intima-media complex of the carotid artery, and that ↑Hcy promoted by both longer L-dopa treatment and MTHFR T/T genotype may amplify atherosclerotic processes.

#### *2.6.1.2 Neurotoxicity of homocysteine*

In the current review, the study conducted by Barone et al. (2008) brought indirect support for a neurotoxic effect of Hcy on brains cells. As mentioned above, ↑Hcy causes increased oxidative stress, excitotoxicity, promotes cellular apoptosis and accumulation of amyloid  $\beta$ -peptide and abnormal tau phosphorylation. The brain is particularly vulnerable to ↑Hcy, because it lacks two major Hcy metabolic pathways (via methionine synthase and via cystathionine- $\beta$ -synthase)(Finkelstein, 1998). The R-DB-PC study of Barone et al. (2008) successfully demonstrated that global cognitive function, verbal fluency, attention, and speed of information processing of hyperhomocysteinemic PD patients benefited from rivastigmine treatment. These results may support the hypothesis of the contribution of a cholinergic system imbalance in cognitive impairment and dementia in PD. Indeed, rivastigmine inhibits acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) (Darreh-Shori et al., 2002), two enzymes that catalyze the hydrolysis of acetylcholine (ACh) in neurons (Lane et al., 2006). Hyperhomocysteinemia could be deleterious to the ACh system of PDD because a metabolite of homocysteine (*homocysteine thiolactone*) is known to increase the enzymatic activity of BuChe (Darvesh et al., 2007). Since the BuChE highest activity is reported in deep gray and white matter brain regions, hyperhomocysteinemia may be linked to subcortical atrophy and white matter lesions (Darvesh et al., 2007; Sachdev et al., 2005). Apart from the compensation for ACh deficiencies, another hypothesis for the benefit of rivastigmine treatment could be that rivastigmine may reduce inflammation and oxidative stress in neurons (Schulz et al., 2002; Tanaka et al., 1995). These pathological phenomena are promoted by ↑Hcy (Sachdev et al., 2005) and could be involved in PDD. Nevertheless, the underlying mechanisms of

rivastigmine treatment effects on cognition in hyperhomocysteinemic patients are still hypothetical (Barone et al., 2008).

### 2.6.2 Smoking and Cognition in PD

The question of whether smoking is a protective factor for PD or a factor promoting cognitive impairment and dementia is very controversial. A significant relationship between cognition and smoking in PD was found in 3/8 studies of this review: an higher risk for dementia in current smokers (Levy et al., 2006), and a worse performance on a global cognitive measure in patients with history of smoking (indirectly in Matteau et al., 2010; and directly in Weisskopf et al., 2007). Nevertheless, the data extracted from the 8 articles were conflicting since 5/8 studies didn't find a significant association between cognition and smoking in PD. However, most of these 5 studies only reported smoking as present or not in the sample. Consequently, comprehensive analyses between different smoking status and cognitive results were not conducted. In fact, Haugarvoll et al. (2005), Rektor et al. (2009) and Slawek et al. (2008) didn't report results specific to smoking. Moreover, the number of PD smokers in the samples was very small, thus making it difficult to draw any conclusion on the definitive impact of smoking on cognition in PD. It could be argued that studies that found significant associations had a larger sample size of smokers and thus more statistical power. In addition, when specified, the number of current smokers compared to past smokers was relatively small. Although some studies assessed smoking in a more detailed fashion, cognition was only assessed with brief global measures that could potentially mask effects on specific cognitive domains. Hence, it is justified to doubt if cognitive deficits, when found in association with smoking, were present at the time of diagnosis or reflected a faster decline after PD onset. Nevertheless, an early study evaluating the risk of dementia in PD smokers compared to non smokers (Ebmeier et al., 1990) found that the odds ratio for dementia in smokers was 4.0 (95% CI:1.4 -- 12.0) compared to non smokers, which clearly indicates a risk for cognitive deterioration in PD smokers.

The controversy regarding the association between smoking and greater cognitive decline in PD patients stems from the facts that tobacco use has been quite consistently reported as a dose-dependent protective factor for PD development in several studies as evidenced in the pooled analysis of Ritz et al. (2007). Although the current review couldn't draw definitive conclusions on smoking as a VRF for cognitive decline in PD, some hypotheses can be made over the conflicting results. Animal studies hypothesized that nicotine delivered through cigarette smoke may exert a protective effect on dopaminergic (DA) neurons in the

substantia nigra, thus enhancing the survival rate of animals. In fact, Parain et al. (2003) examined the effects of cigarette smoke and nicotine in an animal model of PD provoked by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) intoxication in mice. They found that the loss of DA neurons in the substantia nigra was significantly less severe in the group treated with injections of nicotine and in the group with low exposure to cigarette smoke, compared to the groups treated with placebo and highly exposed to cigarette smoke.

Moreover, the study of Park et al. (2007) with microglia cultures demonstrated that nicotine had a neuroprotective effect on DA neurons due to an anti-inflammatory action. Supporting the results of animal studies, Kelton et al. (2000) reported improvements in reaction time, central processing speed and tracking in 15 non-demented PD patients after they received an acute administration of nicotine (phase I). Several motor measures also improved after chronic administration of nicotine patches (phase II), thus reinforcing the aforementioned hypothesis. This is particularly interesting for PD, since alterations of the nicotinic binding sites in the pars compacta of the substantia nigra were associated with PD (as well as in AD and in Lewy body disease) (Perry et al., 1995). In fact, abnormalities of the nicotinic receptors may precede DA neurodegeneration.

On the other side, while nicotine may protect against nigral neuronal losses, side effects from the other compounds of cigarette smoke may be deleterious for the vascular system and for brain cells health even in non PD elderly. A diminution of gray matter density in the posterior cingulate cortex, the precuneus, the right thalamus and the frontal cortex were found in elderly smokers (otherwise healthy) compared to non-smokers. These cerebral regions are associated with incipient AD (Almeida et al., 2008). Some neuroimaging studies associated smoking with increased cerebral infarcts, white matter hyperintensities, subcortical atrophies and elevated amyloid plaques (Swan & Lessov-Schlaggar, 2007; Tyas et al., 2003). Furthermore, some studies conducted in non-demented elderly reported that smoking increased difficulties in psychomotor and information processing speed (Hill, 1989; Kalmijn et al., 2002), verbal learning, cognitive flexibility (Kalmijn et al., 2002), distracters inhibition and global executive functions (Paul et al., 2006; Razani et al., 2004). However, some authors didn't find any deleterious effect of smoking on cognitive measures (Schinka et al., 2002). These findings highlight the controversy regarding the impact of cigarette smoking on cognition. Nonetheless, the results of the current review cannot draw a specific cognitive profile in PD associated with smoking as a VRF, because significant effects were only reported on global cognitive measures. In fact it is possible that cigarette smoking —

especially nicotine in cigarette smoke — could affect PD brains differently than healthy elderly, probably because of PD-related changes.

### 2.6.3 Heart disease and cognition in PD

The data of the current review associated the presence of HD in PD with dementia (Haugarvoll et al., 2005; Slawek et al., 2008), and impairment in episodic memory and language (Slawerk et al., 2008). However, these associations were weak and controversial, since another study did not report any association (Rektor et al., 2009). Yet the association between HD and cognition in PD is at least partly supported by the literature in non-PD elderly. For instance, Ylikoski et al. (2000) reported that non-PD elderly with heart failure and showing white matter changes and central atrophy had significantly worse cognitive performance in tests measuring visuoconstruction, attention and cognitive flexibility compared to healthy individuals. Interestingly, several studies strongly associated ↑Hcy with a higher risk of HD in healthy individuals. For instance, a meta-analysis by Wald et al. (2002) evidenced a causal relationship between Hcy levels and ischemic HD and found that lowering Hcy levels from current level by 3μmol/L could reduce the risk of ischemic HD by 11% to 20%. Nonetheless, none of the articles investigating Hcy in this review reported the cardiac health condition of the ↑Hcy patients and none of the studies reporting heart diseases assessed Hcy levels, so this relationship wasn't reported in the 9 articles.

### 2.6.4 Other Vascular Risk Factors and Cognition in Parkinson's Disease

None of the studies of this review reported a significant association between DM, HT and HCL and cognition in PD. However, in most cases, these VRF were considered only as secondary variables and the potential relations with cognition were not always thoroughly assessed. In addition, these results don't reflect those obtained in non-PD populations, because several studies associated type 2 DM with cognitive impairment. A literature review showed that type 2 DM is cross-sectionally associated with cognitive impairment in healthy elderly and is considered as a risk factor for both vascular dementia and AD in several studies (Stewart & Liolitsa, 1999). Moreover, higher risk of poor performance on verbal episodic memory and concept formation with longer DM duration was demonstrated in a large prospective cohort of non-PD individuals with DM followed during nearly 30 years (Elias et al., 1997).

A possible explanation for the difficulty to draw specific conclusions regarding the presence of HT, DM and HCL in PD and their impact on cognition could be that some studies found



inverse associations with these VRF and the risk for PD. In fact, a significant inverse relation/lower odds ratio for PD was shown in individuals with HT (Herishanu et al., 2001; Miyake et al., 2010; Scigliano et al., 2006), DM (Herishanu et al., 2001; Miyake et al., 2010; Scigliano et al., 2006) and HCL (Miyake et al., 2010; Scigliano et al., 2006). The study of Scigliano et al. (2006) suggested that the reduced risk for vascular disorders in untreated PD patients could stem from a reduced autonomic activity in PD. While sympathetic hyperactivity is known to exacerbate high blood pressure, diabetes and dyslipidemia, PD patients present with cardiac sympathetic denervation and parasympathetic dysfunction (Buob et al., 2010; Shibata et al., 2009), thus possibly reducing HT and other VRF related to it. In addition, the reduction in sympathetic activity may be relevant for postural hypotension reported in 70% of PD patients (Appenzeller & Goss, 1971; Shindo et al., 2003). The fact that patients were untreated in the study of Scigliano et al. (2006) could be a key factor since L-dopa-treated patients are more susceptible to have higher Hcy levels (see section 3.4.1), they are also at an increased risk for cerebrovascular and cardiovascular disorders. Yet, Jellinger (2003) found that the frequency of brain lesions associated with vascular disease such as white matter lesions, ischemic infarcts, hemorrhages and lacunes, was higher in PD patients compared to controls, but more severe ischemic and hemorrhagic strokes often leading to death were less frequent in PD patients. The findings of Jellinger, thus mitigate the impact of cerebrovascular lesions in PD patients.

#### 2.6.5 Limitations of the reviewed articles

The studies included in the review presented several limitations. There was a small number of studies for some VRF such as DM, HCL, HT, HD, SH/TIA and as a consequence, there was a lack of analyses on these variables in link with cognitive measures. For instance, although HT didn't seem associated with cognition in 6/9 studies, 3/9 did not report if there was any association or not, thus suggesting that these analyses were not even realized, probably because these VRF weren't the main focus in these studies. Moreover, it is rather difficult to draw a conclusion regarding the impact of some VRF such as SH, TIA, alcohol intake and HCL because only a few studies assessed their links with cognition. As explained previously, PD patients are less susceptible than controls to be diagnosed with HT, DM and HCL, thus making it difficult to perform a comprehensive assessment of the relation between these VRF, cognitive impairment and PDD.

The cross-sectional design of the studies could also have influenced the cognitive profile of PD patients with and without VRF. For instance, two studies with a longitudinal component

(Barone et al., 2004; O'Suilleabhain et al., 2004; 2006) found a significant association with elevated Hcy and worse cognitive performance, but inconsistencies were found in the case-control studies. Thus, an important limitation of the review data concerns the lack of longitudinal and cohort studies on most VRF.

While most studies used comparable diagnostic criteria (see Table 2), a considerable number of studies reported severe exclusion criteria for PD participants, such as the exclusion of cognitively impaired or demented patients (see Table 1). Since demented and cognitively impaired PD patients were systematically excluded in 7 studies, it is possible that an association between VRF and cognition was missed in these particular studies.

Several studies (n=11) didn't report education levels of the participants, and this may have had an impact on cognitive evaluation. Education is an important variable to consider when cognition is assessed because it is strongly correlated with cognitive performance on neuropsychological tests, and this is the reason why good standardized cognitive tests are normalized according to age and education (Lezak et al., 2004). For the reasons stated above, it is delicate to compare results of patients with low-levels of education with those of patients with higher levels of education as Weisskopf et al. (2007) and Rodriguez-Oroz et al. (2009) did in their respective study.

Only a few studies reported the use of magnetic resonance imaging (MRI) to correlate the cognitive deficits with objective brain changes and lesions. Apart from plasma measures of Hcy, the only biological measures used in the 18 articles that could without a doubt confirm a vascular disease or impairment were the measures of intimomedial thickness of the common carotid artery, as well as the pulsatility and resistance index in the studies of Rektor et al. (2009) and Hassin-Baer et al. (2006).

Another important point to consider is the fact that the treatment of vascular conditions such as HT with antihypertensive medications could have mitigate the effects of some VRF, thus creating some kind of "false" at risk groups. It is particularly hard to estimate the consequences of such an effect, because most studies only reported PD-related drugs, and not the VRF treatment. Conversely, some medications such as beta-blockers, administered to control HT, are known to have deleterious effects on cognition (Gliabus & Lipka, 2007). Unfortunately this is also true for benzodiazepines (Kleykamp et al., 2010) often prescribed in PD as a muscle relaxant. Therefore it would be a good idea in the future to include

information regarding medications in studies investigating the relationship between VRF and cognition in PD.

Finally, the current review had specific inclusion criteria for the articles and thus, studies that didn't report cognitive measures were not selected. However, other kinds of studies may bring some support to the effect of vascular disease and VRF on the clinical course of PD. For instance, Papapetropoulos et al. (2004) studied the impact of HT, DM, ischemic HD and stroke in late-onset PD patients and found that H& Y stages were significantly higher in patients with stroke, ischemic HD and DM compared to those without those VRF, thus suggesting some impact of VRF on disease severity and mechanisms.

#### 2.6.6 Recommendations for future studies

Considering the outcomes of this review, some recommendations to improve research in this area can be formulated. Since the current review showed important inconsistencies in the neuropsychological assessment of PD patients, the development a standardized and comprehensive assessment of cognition especially adapted for PD is mandatory. In fact, apart from the study of Weisskopf et al. (2007) that reported no changes in cognitive results after removing the results of one test that could be affected by bradykinesia, no study mentioned the use of motor controls for the neuropsychological assessment. Although some tests didn't have a motor component, others, such as the CDT and ROCF, did. Since motor impairment is a prominent feature of PD, obtaining pure cognitive measure can be challenging in tests requiring motor manipulations.

In addition, studies assessing the impact of the interaction of several VRF (such as ↑Hcy and HD; ↑Hcy and smoking) on cognition should also be performed as well as studies comparing the VRF and cognitive functions in de novo untreated patients versus patients treated with L-dopa (e.g. for 5, 10 and 15 years). In all these studies, structural and functional imaging data shall be provided in order to perform correlations with the cognitive and clinical measurements.

Finally, future studies shall investigate indirectly the role of VRF in cognition by evaluating the impact of some VRF treatment like nicotine patch or antihypertensive/anti-HCL medication on the cognitive functions in PD patients.

## 2.7 References

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034
- Aarsland, D., Londo, E., & Ballard, C. (2009). Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *International psychogeriatrics IPA*, 21(2), 216-219.
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 20(10), 1255-63. doi:10.1002/mds.20527
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(12), 1906-1911.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56(6), 730-736.
- Almeida, O. P., Garrido, G. J., Lautenschlager, N. T., Hulse, G. K., Jamrozik, K., & Flicker, L. (2008). Smoking is associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), 92-98.
- Alves, G., Kurz, M., Lie, S. A., & Larsen, J. P. (2004). Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Movement Disorders*, 19(9), 1087-1092.
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731-1737.
- American Accreditation Health Care Commission (A.D.A.M.) (2011). Coronary heart disease, In: *A.D.A.M. Medical Encyclopedia*, accessed 15-08-2011, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0004449/>
- American Parkinson Disease Association (APDA). (2011). About Parkinson: To ease the burden and to find the cure, In: *Basic information about Parkinson's disease*,

accessed 02-04-2011, Available from:  
<http://www.apdaparkinson.org/UserND/AboutParkinson.asp>.

- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group (1998). ASHG/ACMG STATEMENT : Measurement and Use of Total Plasma Homocysteine. *American Journal of Human Genetics*, 63:1541–1543.
- Antonini A, Barone P, Abbruzzese G, Bonuccelli U, Righini SA & Vado S. (2006). How vascular disease affects parkinsonism. The VADO study. *Movement Disorders*, 21(Suppl. 15): S533
- Appenzeller O, Goss JE. A (1971). Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Archives of Neurology*, 24: 50-57
- Bancher, C., Braak, H., Fischer, P., & Jellinger, K. A. (1993). Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neuroscience Letters*, 162(1-2), 179-182.
- Blandini, F., Fancellu, R., Martignoni, E., Mangiagalli, A., Pacchetti, C., Samuele, A., & Nappi, G. (2001). Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clinical Chemistry*, 47(6), 1102-1104.
- Barone, P., Burn, D. J., van Laar, T., Hsu, C., Poewe, W., & Lane, R. M. (2008). Rivastigmine versus placebo in hyperhomocysteinemic Parkinson's disease dementia patients. *Movement Disorders*, 23(11), 1532-40. doi:10.1002/mds.21997
- Barua, R. S., Ambrose, J. A., Eales-Reynolds, L.-J., DeVoe, M. C., Zervas, J. G., & Saha, D. C. (2002). Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: an in vivo and in vitro correlation. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(11), 1758-1763.
- Braak, H., & Braak, E. (1990). Cognitive impairment in Parkinson's disease: amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and neuropil threads in the cerebral cortex. *Journal Of Neural Transmission Parkinsons Disease And Dementia Section*, 2(1), 45-57.
- Breteler, M. M. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiology of Aging*, 21(2), 153-160.
- Buob, A., Winter, H., Kindermann, M., Becker, G., Möller, J. C., Oertel, W. H., & Böhm, M. (2010). Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clinical Research in Cardiology*, 99(11), 701-706.
- Camicioli, R. M., Bouchard, T. P., & Somerville, M. J. (2009). Homocysteine is not associated with global motor or cognitive measures in nondemented older

- Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 24(2), 176-82.  
doi:10.1002/mds.22227
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., et al. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206-1252. National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Chui, H. C., Victoroff, J. I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42(3 Pt 1), 473-480.
- Cosentino F, Battista R, Scueri A, De Sensi F, De Siati L, Di Russo C, Camici GG & Volpe M. (2009) Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects : a study with technetium-99m-ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography. *Stroke* 2009; 40: 306-308.
- Darreh-Shori, T., Almkvist, O., Guan, Z. Z., Garlind, A., Strandberg, B., Svensson, A.-L., Soreq, H., et al. (2002). Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* (Vol. 59, pp. 563-572).
- Darvesh, S., Walsh, R., & Martin, E. (2007). Homocysteine thiolactone and human cholinesterases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 27(1), 33-48.
- De Bree, A., Verschuren, W. M., Blom, H. J., & Kromhout, D. (2001). Alcohol consumption and plasma homocysteine: what's brewing? *International Journal of Epidemiology*, 30(3), 626-627.
- De Lau, L. M. L., Schipper, C. M. A., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2005). Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Archives of Neurology*, 62(8), 1265-1269.
- Dubois, B., Pilon, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1990). Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 28(2), 117-121.
- Duthie, S. J., Whalley, L. J., Collins, A. R., Leaper, S., Berger, K., & Deary, I. J. (2002). Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(5), 908-913.
- Ebmeier, K. P., Calder, S. A., Crawford, J. R., Stewart, L., Cochrane, R. H., & Besson, J. A. (1991). Dementia in idiopathic Parkinson's disease: prevalence and relationship with symptoms and signs of parkinsonism. *Psychological Medicine*, 21(1), 69-76.

- Ebmeier, K. P., Calder, S. A., Crawford, J. R., Stewart, L., Besson, J. A., & Mutch, W. J. (1990). Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology*, *40*(8), 1222-1224.
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Cupples, L. A., Wilson, P. W., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*, *20*(9), 1388-1395.
- Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H & Forsgren L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology*, *16*: 1278-1284.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *2*(4), 229-237. doi:10.1016/S1474-4422(03)00351-X
- Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B. and Goldstein, M. (eds) (1987). "Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale", *Recent Developments in Parkinson's Disease*, *11*: pp. 153–163
- Finkelstein, J. D. (1998). The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *European journal of pediatrics*, *157 Suppl 2*, S40-4.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *56*(1), 33-39.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, *38*(9), 1402-1406.
- Gliebus, G., & Lippa, C. F. (2007). The influence of beta-blockers on delayed memory function in people with cognitive impairment. *American journal of Alzheimers disease and other dementias*, *22*(1), 57-61.
- Gibson, A., Woodside, J. V., Young, I. S., Sharpe, P. C., Mercer, C., Patterson, C. C., Mckinley, M. C., Kluijtmans, L.A.J., Whitehead, A.S. & Evans, A. (2008). Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers—a randomized, crossover intervention study. *QJM: An International Journal Of Medicine*, *101*(11), 881-887.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., et al. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, STR.0b013e3182299496-. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496

- Hassin-Baer, S., Cohen, O., Vakil, E., Sela, B.-A., Nitsan, Z., Schwartz, R., Chapman, J., et al. (2006). Plasma homocysteine levels and Parkinson disease: disease progression, carotid intima-media thickness and neuropsychiatric complications. *Clinical neuropharmacology*, 29(6), 305-11. doi:10.1097/01.WNF.0000236763.16032.60
- Haugarvoll, K., Aarsland, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2005). The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 112(6), 386-90. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00389.x
- Hauser, R.A. (2010). Movement and Neurodegenerative Diseases: Parkinson's Disease, In: *Medscape reference*, accessed 14-07-2011, Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1151267-overview>
- Hill, R. D. (1989). Residual effects of cigarette smoking on cognitive performance in normal aging. *Psychology and Aging*, 4(2), 251-254.
- Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR & Kordysh E (2001). A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 28:144 –147.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(2), 427-442.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology*, 55(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H., & Spokes, E. G. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54(8), 1596-1602.
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(3), 149-154.
- Jellinger K. (2011). Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, doi: 10.1016/j.jns.2011.04.012
- Jellinger, K. a. (2003). Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta neuropathologica*, 105(5), 415-9. doi:10.1007/s00401-003-0676-3



- Jessup, M., Abraham, W. T., Casey, D. E., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Konstam, M. A., Mancini, D.M., Rahko, P.S., Silver, M.A., Stevenson, L.W., Yancy, C.W. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14).
- Kalmijn, S., Van Boxtel, M. P. J., Verschuren, M. W. M., Jolles, J., & Launer, L. J. (2002). Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *American Journal of Epidemiology*, 156(10), 936-944.
- Kandiah, N., Narasimhalu, K., Lau, P.-N., Seah, S.-H., Au, W. L., & Tan, L. C. S. (2009). Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(4), 605-8. doi:10.1002/mds.22384
- Kelton, M. C., Kahn, H. J., Conrath, C. L., & Newhouse, P. A. (2000). The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 43(1-3), 274-282.
- Kleykamp, B. A., Griffiths, R. R., & Mintzer, M. Z. (2010). Dose effects of triazolam and alcohol on cognitive performance in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 1-16.
- Korczyn, A. D. (2010). Vascular contribution to dementia in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 7(1-3), 127-130.
- Kuhn W, Hummel T, Voitalla D & Muller T. (2001) Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology*; 56:281; 281-282.
- Kuhn, W., Roebroek, R., Blom, H., Van Oppenraaij, D., & Müller, T. (1998). Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*.
- Lane, R. M., Potkin, S. G., & Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(1), 101-124.
- Larsen, J. P., Dupont, E., & Tandberg, E. (1994). Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta neurologica scandinavica*, 89(4), 242-251.
- Levy, G., Tang, M.-xin, Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., et al. (2002). Do Risk Factors for Alzheimer ' s Disease Predict Dementia in Parkinson ' s Disease? An Exploratory Study. *Movement Disorders*, 17(2), 250-257. doi:10.1002/mds.10086

- Lezak, M.D. , Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th edition), Oxford University Press, New York.
- Litvinenko, I.V., Odinak, M.M, Pozdnyakov, A.V., Mogilnaya, V.I., Shatova, A.V. (2005). Plasma homocysteine level correlate with white matter brain lesions and cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 12 (suppl 12), S100
- Locascio, J. J., Corkin, S., & Growdon, J. H. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1), 94-109. doi:10.1076/jcen.25.1.94.13624
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545-551.
- Marder, K., Flood, P., Cote, L., & Mayeux, R. (1990). A pilot study of risk factors for dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 5(2), 156-161.
- Matteau, E., Dupré, N., & Simard, M. (2010). Idiopathic Parkinson's disease with and without Vascular Risk Factors: A Clinical Database Study. *The Journal US-China Medical Science*, 7, 15-18.
- Mattson, M. P., & Shea, T. B. (2003). Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 26(3), 137-146.
- Megnien, J. L., Gariépy, J., Saudubray, J. M., Nuoffer, J. M., Denarie, N., Levenson, J., & Simon, A. (1998). Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation*, 98(21), 2276-2281.
- Menendez, M., Ribacoba, R., Jimenez, G., Virgili, J.R., Huerta, C. & de la Vega, V. (2007). Dementia and hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22 (suppl 16), S186
- Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T. (2010). Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *Journal of the neurological sciences*, 293(1-2), 82-6. doi:10.1016/j.jns.2010.03.002
- Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2001). Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(5), 927-933.

- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). State of the Art Review The Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale ( UPDRS ): Status and Recommendations. *Society*, 18(7), 738 -750. doi:10.1002/mds.10473
- Müller, T., Woitalla, D., Fowler, B., & Kuhn, W. (2002). 3-OMD and homocysteine plasma levels in parkinsonian patients. *Journal of Neural Transmission*, 109(2), 175-179.
- Müller, T., Woitalla, D., Hauptmann, B., Fowler, B., & Kuhn, W. (2001). Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 308(1), 54–56. Elsevier. doi:10.1016/S0304-3940(01)01972-3
- Müller, T., Werne, B., Fowler, B., & Kuhn, W. (1999). Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet*, 354: 126–127.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-45. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Nakaso, J., Yasui, K., Kowa, H., Kitayama, M., Takeshima, T. & Nakashima, K. (2006). Hyperhomocysteinemia: a predictive parameter for disease progression due to non-motor complications in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2006, 21 (suppl 15), S488-489
- Nakaso, K., Yasui, K., Kowa, H., Kusumi, M., Ueda, K., Yoshimoto, Y., Takeshima, T., et al. (2003). Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with L-DOPA, homocysteine, and MTHFR genotype. *Journal of the Neurological Sciences*, 207(1-2), 19-23.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2006). Atrial fibrillation : National clinical guideline for management in primary and secondary care. Royal College of Physicians. London, 2006 , accessed 01-08-2011, Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10982/30055/30055.pdf>
- Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Ferrara M, Campus C, Brugnolo A et al. Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *Journal of the Neurological Sciences*, doi: 10.1016/j.jns.2011.06.053
- O'Suilleabhain, P. E., Oberle, R., Bartis, C., Dewey, R. B., Bottiglieri, T., & Diaz-Arrastia, R. (2006). Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. *Parkinsonism & related disorders*, 12(2), 103-7. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.10.002

- O'Suilleabhain, P. E., Sung, V., Hernandez, C., Lacritz, L., Dewey, R. B., Bottiglieri, T., & Diaz-Arrastia, R. (2004). Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Archives of neurology*, 61(6), 865-8. doi:10.1001/archneur.61.6.865
- Ozer, F., Meral, H., Hanoglu, L., Aydemir, T., Yilsen, M., Cetin, S., Ozturk, O., et al. (2006). Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurological Research* (Vol. 28, pp. 853-858).
- Papapetropoulos, S., Villar, J. M., & Mash, D. C. (2006). Is ischemic cerebrovascular disease a risk factor for dementia in patients with Parkinson's disease? *Acta Neurologica Scandinavica*, 113, 353-354.
- Papapetropoulos, S., Ellul, J., Argyriou, a a, Talelli, P., Chroni, E., & Papapetropoulos, T. (2004). The effect of vascular disease on late onset Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 11(4), 231-5. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00748.x
- Parain, K., Hapdey, C., Rousselet, E., Marchand, V., Dumery, B., & Hirsch, E. C. (2003). Cigarette smoke and nicotine protect dopaminergic neurons against the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Parkinsonian toxin. *Brain Research*, 984(1-2), 224-232.
- Park, H. J., Lee, P. H., Ahn, Y. W., Choi, Y. J., Lee, G., Lee, D.-Y., Chung, E. S., et al. (2007). Neuroprotective effect of nicotine on dopaminergic neurons by anti-inflammatory action. *European Journal of Neuroscience*, 26(1), 79-89.
- Paul, R. H., Brickman, A. M., Cohen, R. A., Williams, L. M., Niaura, R., Pogun, S., Clark, C. R., et al. (2006). Cognitive status of young and older cigarette smokers: data from the international brain database. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(4), 457-465.
- Perry, E. K., Morris, C. M., Court, J. A., Cheng, A., Fairbairn, A. F., McKeith, I. G., Irving, D., et al. (1995). Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*, 64(2), 385-395.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-94. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., et al. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(1), 51-8. doi:10.1159/000089515

- Razani J, Boone K, Lesser I & Weiss D. (2004). Effects of cigarette smoking history on cognitive functioning in healthy older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12:404-11
- Rektor, I., Goldemund, D., Sheardová, K., Rektorová, I., Michálková, Z., & Dufek, M. (2009). Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(1), 24-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.02.007
- Religa, D., Czyzewski, K., Styczynska, M., Peplonska, B., Lolk, J., Chodakowska-Zebrowska, M., Stepien, K., et al. (2006). Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 404(1-2), 56-60. doi:10.1016/j.neulet.2006.05.040
- Reutens, S., & Sachdev, P. (2002). Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(9), 859-864.
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., Rocca, W. A., Ross, G. W., et al. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 990-7. doi:10.1001/archneur.64.7.990
- Rodriguez-Oroz, M. C., Lage, P. M., Sanchez-Mut, J., Lamet, I., Pagonabarraga, J., Toledo, J. B., García-García, D., et al. (2009). Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease: a biochemical, neuroimaging, and genetic study. *Movement Disorders*, 24(10), 1437-44. doi:10.1002/mds.22522
- Rogers, J. D., Sanchez-Saffon, A., Frol, A. B., & Diaz-Arrastia, R. (2003). Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Archives of neurology*, 60(1), 59-64.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., et al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260.
- Sachdev, P. S. (2005). Homocysteine and brain atrophy. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(7), 1152-1161.
- Schinka, J. A., Vanderploeg, R. D., Rogish, M., Graves, A. B., Mortimer, J. A., & Ordoric, P. I. (2002). Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly adults. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*, 8(6), 811-818.
- Scigliano, G., Musicco, M., Soliveri, P., Piccolo, I., Ronchetti, G., & Girotti, F. (2006). Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke*, 37(5), 1184-1188.

- Schulz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000). Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 267(16), 4904-4911.
- Shibata, M., Morita, Y., Shimizu, T., Takahashi, K., & Suzuki, N. (2009). Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 276(1-2), 79-83.
- Shin, H. & Sohn, Y.H. (2006). Role of homocysteine in developing cognitive dysfunction in Parkinson disease; comparison with Alzheimer disease. *Movement Disorders*, 21 (suppl 15), S470
- Shindo, K., Watanabe, H., Tanaka, H., Ohashi, K., Nagasaka, T., Tsunoda, S., & Shiozawa, Z. (2003). Age and duration related changes in muscle sympathetic nerve activity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(10), 1407-1411.
- Skoog I. (1994). Risk factors for vascular dementia : a review. *Dementia*, 5(3-4): 137-144.
- Slawek, Wieczorek, D., Derejko, M., Dubaniewicz, M., Brockhuis, B., Sitek, E., Wilczewska, L., et al. (2008). The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson ' s disease. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 505-512.
- Sponne, I., Fifre, A., Koziel, V., Oster, T., Olivier, J.-L., & Pillot, T. (2004). Membrane cholesterol interferes with neuronal apoptosis induced by soluble oligomers but not fibrils of amyloid-beta peptide. The FASEB journal official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 18(7), 836-838.
- Stathis, P., Kiebardis, A., Kiosterakis, G., Bournousozis, N., Karakis, P., Fytou-Pallikari, A., Kalkani, E. & Maltezou, M. (2006). Serum homocysteine concentrations and cognitive decline in Parkinson's disease patient: a controlled study. *Movement Disorders*, 21 (Suppl 15), S488-489
- Stanger, O., Herrmann, W., Pietrzik, K., Fowler, B., Geisel, J., Dierkes, J., & Weger, M. (2003). DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 41(11), 1392–1403. doi:10.1515/CCLM.2003.214
- Stegmayr, B., & Asplund, K. (1995). Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*, 38(9), 1061-1068.

- Stewart, R., & Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16, 93-112.
- Swan, G. E., & Lessov-Schlaggar, C. N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology review*, 17(3), 259-73. doi:10.1007/s11065-007-9035-9
- Tanaka, K., Mizukawa, K., Ogawa, N., & Mori, A. (1995). Post-ischemic administration of the acetylcholinesterase inhibitor ENA-713 prevents delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Neurochemical Research*, 20(6), 663-667.
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Paik, M., Figueroa, M., Gropen, T. I., Stern, Y., Sano, M., et al. (1993). Clinical determinants of dementia related to stroke. *Annals of Neurology*, 33(6), 568-575.
- Todorović, Z., Džoljić, E., Novaković, I., Mirković, D., Stojanović, R., Nesić, Z., Krajinović, M., et al. (2006). Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy. *Journal of the neurological sciences*, 248(1-2), 56-61. doi:10.1016/j.jns.2006.05.040
- Tyas, S. L., White, L. R., Petrovitch, H., Ross, G. W., Foley, D. J., Heimovitz, H. K. & Launer, L.J. (2003). Midlife smoking and late life dementia: The Honolulu Asia Aging Study. *Neurobiology of Aging*, 24, 589–596.
- Uc, E. Y., McDermott, M. P., Marder, K. S., Anderson, S. W., Litvan, I., Como, P. G., Auinger, P., et al. (2009). Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*, 73(18), 1469-1477.
- Wald, D. S., Law, M., & Morris, J. K. (2002). Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ British Medical Journal*, 325(7374), 1202.
- Weisskopf, M. G., Grodstein, F., & Ascherio, A. (2007). Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(5), 660-5. doi:10.1002/mds.21373
- Wiederkehr S, Laurin D, Simard M, Verreault R & Lindsay J. (2009). Vascular Risk Factors and Cognitive Functions in Nondemented Elderly Individuals. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*; 22(3): 196-206.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A journal of neurology*, 130(Pt 7), 1787-1798.

- Yan, S. D., Stern, D., & Schmidt, A. M. (1997). What's the RAGE? The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the dark side of glucose. *European Journal of Clinical Investigation*, 27(3), 179-181.
- Yasui, K., Kowa, H., Nakaso, K., Takeshima, T., & Nakashima, K. (2000). Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology*, 55(3), 437-440.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Raininko, R., Keskivaara, P., Sulkava, R., Tilvis, R., & Erkinjuntti, T. (2000). Cardiovascular diseases, health status, brain imaging findings and neuropsychological functioning in neurologically healthy elderly individuals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 30(2), 115-130.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 16(4), 193-210.
- Zoccolella, S., Lamberti, S. V., Iliceto, G., Santamato, A., Lamberti, P., & Logroscino, G. (2010). Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia? *Current Medicinal Chemistry*, 17(28), 3253-3261.
- Zoccolella, S., dell' Aquila, C., Abruzzese, G., Antonini, A., Bonuccelli, U., Canesi, M., Cristina, S., et al. (2009). Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia. *Movement Disorders*, 24(7), 1028-33. doi:10.1002/mds.22511
- Zoccolella, S., Lamberti, P., Iliceto, G., Diroma, C., Armenise, E., Defazio, G., Lamberti, S. V., et al. (2005). Plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with cognitive dysfunctions. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, 43(10), 1107-10. doi:10.1515/CCLM.2005.193



## 2.8 Tables

Table 1 - Study Design and Participant's Characteristics

Authors	Design	FU (yrs)	n of participants			Participants' characteristics							PD diagnostic criteria
			Total	HC	PD (main group and subgroups)	Age (mean in yrs)	M/F	Education (mean in yrs)	Recruited in	PD duration (mean in yrs)	H&Y stage	UPDRS score	
Barone et al. (2008) & Emre et al. (2004) (same trial)	R-DB-PC	0.46 (24 weeks)	342	-	<b>Total PD=342</b> → <i>Hcy levels (subgroups)</i> ≥14 μmol/L (n= 247) → <14 μmol/L (n=95) →	-	-	?	MC	?	?	?	UKPDSBRC criteria & DSM-IV criteria (for dementia)
Alves et al. (2004)	LON CC	8.0	439	100 HC + 100 DM	(HC) → <b>Total PD=239</b> → SMO=78 → no-SMO=161 →	72.8 73.4 71.9 74.1	51/49 117/122 60/18 57/104	? ? ? ?	HOS HOS HOS HOS	- ? 9.5 9.0	- ? 2.7 2.9	- ? 46.0 <sup>HV</sup> 50.9 <sup>HV</sup> (both on)	Larsen et al. (1994)
Haugarvoll et al. (2005)	LON BPC	4.0	BL= 171 FU=130	-	<b>Total PD=171</b> → VRF=100 → no-VRF=71 →	? 72.0 70.0	84/87 56/44 28/43	? 9.5 9.5	COM COM COM	? 9.0 9.0	? 2.4 2.4	? 24.0 <sup>HV</sup> 22.9 <sup>HV</sup>	Larsen et al. (1994)
Kandiah et al. (2009)	LON BPC	2.8 (mean)	106	-	<b>Total PD=106</b> → CD=33 → no-CD=73 →	61.2 65.0 59.0	62/44 15/18 47/26	7.1 5.0 8.0	MDD MDD MDD	? ? ?	2.1 2.2 2.1	19.8 <sup>III</sup> 20.0 <sup>III</sup> 19.0 <sup>III</sup>	NINDS criteria
Levy et al. (2002)	LON BPC	3.6 (mean)	180	-	<b>Total PD=180</b> → DEM=52 → no-DEM=128 →	71.0 74.6 69.5	83/97 29/23 54/74	11.1 9.4 11.8	COM COM COM	6.3 7.3 5.9	? ? ?	25.0 <sup>III</sup> 32.0 <sup>III</sup> 22.2 <sup>III</sup>	UKPDSBRC criteria
O'Suilleabhain et al. (2004) [BL] & O'Suilleabhain et al. (2006) [FU]	LON BPC	2.0	BL=97  FU=79	-	<b>Baseline</b> <b>Total PD= 97</b> → <i>Hcy&lt;14 μmol/L; n=66</i> → <i>Hcy≥14 μmol/L; n= 31</i> → <b>Follow-up</b> <b>Total PD=79</b> → <i>Hcy&lt;14 μmol/L; n=54</i> → <i>Hcy≥14 μmol/L; n=25</i> →	65.0 64.0 68.0 67.0 ? ?	68/29 43/23 25/6 55/24 ? ?	? ? ? ? ? ?	MDC MDC MDC MDC MDC MDC	3.6 3.6 3.8 5.5 ? ?	? ? ? ? ? ?	? 23.0 <sup>III</sup> 28.9 <sup>III</sup> ? 22.9 <sup>III</sup> 31.0 <sup>III</sup>	NINDS criteria

Table 1 - (continued)

Authors	Design	FU (yrs)	n of participants		Participants' characteristics								PD diagnostic criteria
			Total	HC	PD (main group and subgroups)	Age (mean in yrs)	M/F	Education (mean in yrs)	Recruited in	PD duration (mean in yrs)	H&Y stage	UPDRS score	
Rodriguez-Oroz et al. (2009)	CC	-	119	30	(HC) →	68.5	16/14	?	COM	-	-	-	UKPDSBRC criteria
					<b>Total PD=89</b> →	?	?	?	MDC	?	?	?	
					CN=37 →	69.9	20/17	?	MDC	14.7	3.4	41.9 <sup>III</sup>	
					MCI=22 →	70.2	14/8	?	MDC	13.1	3.4	43.8 <sup>III</sup>	
					PDD=30 →	74.9	18/12	?	MDC	14.7	3.9	48.1 <sup>III</sup> (all off)	
Weisskopf et al. (2007)	CC	-	1430	1144	(HC) →	72.2	466/678	?	COM	-	-	-	Clinical impression of neurologists
					<b>Total PD=286</b> →	71.9	137/149	?	COM	6.4	?	?	
Zoccolella et al. (2009)	CC	-	275	154	(HC) →	68.7	97/57	?	HOS	-	-	-	UKPDSBRC criteria
					<b>Total PD=121</b> →	67.4	72/49	?	MDC	?	?	?	
					PDD=42 →	71.2	27/15	5.7	MDC	10.0	?	32.3 <sup>III</sup>	
					no-PDD=79 →	65.4	45/34	7.9	MDC	10.0	?	26.8 <sup>III</sup> (all on)	
Religa et al. (2006)	CC	-	214	100	(HC) →	71.2	?	?	HOS	-	-	-	NINDS criteria
					<b>Total PD=114</b> →	?	?	?	COM	?	≤ 3.0	?	
					L-dopa= 99 →	70.5	?	?	MDC	6.1	?	?	
					Untreated= 15 →	66.0	?	?	MDC	1.9	?	?	
Ozer et al. (2006)	CC	-	67	28	(HC) →	61.9	15/13	?	?	-	-	-	Not specified
					<b>Total PD= 39</b> →	67.0	25/14	?	MDC	6.4	?	?	
					Hcy>14 μmol/L; n=17 →	68.5	?	?	MDC	?	?	29.4	
					Hcy<14 μmol/L; n=22 →	64.4	?	?	MDC	?	?	29.7	
Camicioli et al. (2009)	CC	-	101	50	(HC) →	71.6	29/21	15.0	COM	-	-	2.1 <sup>III</sup>	UKPDSBRC criteria
					<b>Total PD=51</b> →	71.5	30/21	13.9	MDC	8.7	2.2	17.3 <sup>III</sup> (all on)	
Hassin-Baer et al. (2006)	CS BPC	-	72	-	<b>Total PD=72</b> →	68.7	46/26	12.0	MDC & Neurology Service	6.7	?	24.9 <sup>III</sup>	UKPDSBRC criteria
					Hcy <12.5 mol/L; n=23 →	69.9	10/12	10.9		5.0	?	(all on) 22.4 <sup>III</sup>	
					12.5-16.7 μmol/L; n=24 →	67.0	18/6	13.2		6.0	?	21.7 <sup>III</sup>	
					Hcy >16.7 μmol/L; n=25 →	69.3	18/7	11.8		8.0	?	27.3 <sup>III</sup>	

Table 1 - (continued)

Authors	Design	FU (yrs)	n of participants			Participants' characteristics							PD diagnostic criteria
			Total	HC	PD (main group and subgroups)	Age (mean in yrs)	M/F	Education (mean in yrs)	Recruited in	PD duration (mean in yrs)	H&Y stage	UPDRS score	
Matteau et al. (2010)	CS BPC	-	124	-	<b>Total PD=124</b> → ?	?	?	?	MDD	?	?	?	UKPDSBRC criteria
					<i>VRF: 67</i> → 63.9	49/18	12.8	MDD	5.8	3.7	?		
					<i>no-VRF: 57</i> → 61.3	39/18	15.2	MDD	8.9	3.8	?		
Slawek et al. (2008)	CS BPC	-	60	-	<b>Total PD=60</b> → 68.4	35/25	?	MDC	8.4	2.7	27.4 <sup>III</sup>	UKPDSBRC criteria	
					<i>CN: 17</i> → 64.5	?	?	MDC	6.8	2.3	20.9 <sup>III</sup>		
					<i>MCI: 25</i> → 68.6	?	?	MDC	9.0	2.7	25.1 <sup>III</sup>		
					<i>PDD: 18</i> → 71.7	?	?	MDC	9.0	3.1	36.7 <sup>III</sup>		
Zoccolella et al. (2005)	CS BPC	-	35	-	<b>Total PD=35</b> → ?	25/10	?	?	?	?	?	Not specified	
					<i>CI: 14</i> → 67.8	10/4	?	?	10.5	?	?		
					<i>CN: 21</i> → 63.7	15/6	?	?	9.3	?	?		
Marder et al. (1990)	CS BPC	-	71	-	<b>Total PD=71</b> → ?	53/18	?	HOS	?	?	?	Not specified	
					<i>PDD: 17</i> → 75.5	17/0	?	HOS	11.9	?	?		
					<i>no-PDD: 54</i> → 64.0	36/18	?	HOS	8.8	?	?		
Rektor et al. (2009)	CS WPC	-	57	-	<b>Total PD=57</b> → 68.2	39/18	?	MDC	9.3	2.7	22.5 <sup>III</sup>	UKPDSBRC criteria	

**Legend:** - (not applicable), ? (unknown or not clear), BL (Baseline), FU (Follow-Up);

**Design:** BPC (Between Patients Comparisons), CC (Case-Control Study), CS (Cross-sectional Study), LON (Longitudinal Study), R-DB-PC (Randomized Double-Blind Placebo-Controlled design), WPC (Within-Patient Comparisons);

**Participants:** CD (Cognitive Decline), HC (Healthy Controls), CN (Cognitively Normal), HCY (Homocysteine, nHCY= normohomocysteine & ↑HCY= hyperhomocysteinemia), MCI (Mild Cognitive Impairment), no-VRF (No Vascular Risk Factors), PD (Idiopathic Parkinson's Disease), PDD (Parkinson's disease with dementia), VRF (Vascular Risk Factors);

**Participants' characteristics:** COM (Community), H&Y (Hoehn and Yahr Stage), HOS (Hospitals), III-OFF (Section III : Motor Examination - OFF of the UPDRS), MC (Multicenter), MDC (Movement Disorder Center), MDD (Movement Disorder Database), M/F (Males / Females ratio), UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale);

**PD diagnostic criteria:** DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th edition), NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), UKPDSBRC (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Research Centre).

Table 2 - Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

UKPDSBRC criteria (Gibb et al., 1988)	NINDS criteria (Gelb et al., 1999)	"Norwegian" criteria (Larsen et al., 1992)
<p><b>Step 1 - Diagnosis of Parkinsonism</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradykinesia</li> <li>- At least one: muscular rigidity, 4-6 Hz rest tremor, postural instability not caused by primary visual, vestibular or proprioceptive dysfunction.</li> </ul> <p><b>Step 2 - Exclusion criteria for PD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features</li> <li>- History of repeated head injury</li> <li>- History of definite encephalitis</li> <li>- Oculogyric crises</li> <li>- Neuroleptic treatment at onset of symptoms</li> <li>- More than one affected relative</li> <li>- Sustained remission</li> <li>- Strictly unilateral features after 3 years</li> <li>- Supranuclear gaze palsy</li> <li>- Cerebellar signs</li> <li>- Early severe autonomic involvement</li> <li>- Early severe dementia with disturbance of memory, language and praxis</li> <li>- Babinski sign</li> <li>- Presence of cerebral tumor or communicating hydrocephalus on CT scan</li> <li>- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)</li> <li>- MPTP exposure</li> </ul> <p><b>Step 3 - Supportive prospective positive criteria for PD</b> (3 or more required for diagnosis of definite IPD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unilateral onset</li> <li>- Rest tremor present</li> <li>- Progressive disorder</li> <li>- Persistent asymmetry affecting side of onset the most</li> <li>- Excellent (70-100%) response to levodopa</li> <li>- Severe levodopa-induced chorea</li> <li>- Levodopa response for 5 years or more</li> <li>- Clinical course of 10 years or more</li> </ul>	<p><b>Grouping of clinical features of Parkinson's disease according to diagnostic utility</b></p> <p><b>Group A: characteristic of PD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resting tremor, Bradykinesia, Rigidity, Asymmetric onset</li> </ul> <p><b>Group B: suggestive of alternative diagnoses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Features unusual early in the clinical course: prominent postural instability in the first 3 years after symptoms onset, freezing phenomena in the first 3 years, hallucinations unrelated to medication in the first 3 years, dementia preceding motor symptoms or occurring in the first year</li> <li>- Supranuclear gaze palsy (other than restriction of upward gaze) or slowing of vertical saccades</li> <li>- Severe symptomatic dysautonomia unrelated to medication</li> <li>- Documentation of a condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms (such as suitably located focal brain lesions or neuroleptic use within the past 6 months)</li> </ul> <p><b>1) Criteria for POSSIBLE diagnosis of PD</b> At least 2 of the 3 features in Group A are present and at least 1 of these is tremor or bradykinesia.</p> <p style="text-align: center;"><b>and</b></p> <p><b>Either</b> none of the feature in Group B is present</p> <p><b>Or</b> symptoms have been present for less than 3 years, and none of the features in Group B is present to date</p> <p style="text-align: center;"><b>and</b></p> <p><b>Either</b> substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented</p> <p><b>Or</b> patient have not had an adequate trial of levodopa or dopamine agonist</p>	<p><b>1) Criteria for POSSIBLE diagnosis of PD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presence of at least two of the following signs: resting tremor, akinesia/bradykinesia, rigidity, postural abnormality</li> <li>- Moderate response to dopamine agonist</li> <li>- At onset of disease absence of significant changes on CT or MRI other than diffuse cortical atrophy or mild hyperintense periventricular foci on MRI. Mild/moderate dementia and autonomic failure which still may be compatible with Parkinson's disease. Absence of pyramidal and cerebellar signs, as well as environmental factors like drugs and toxic substances and a history of encephalitis that may cause a symptomatic parkinsonism.</li> </ul> <p><b>2) Criteria for PROBABLE diagnosis of PD</b></p> <p><b>Type A:</b> Bilateral onset of signs and who fulfill criteria I, II and III. <b>Type B:</b> Unilateral onset and who fulfill criteria I, II &amp; IV. <b>Type C:</b> Unilateral onset and who fulfill criteria I, III &amp; V.</p> <p>I. Presence of at least two of the following signs: resting tremor, akinesia/bradykinesia, rigidity, postural abnormality</p> <p>II. Good/excellent response to dopamine agonist.</p> <p>III. At onset of disease absence of significant changes on CT or MRI other than diffuse cortical atrophy or mild hyperintense periventricular foci on MRI. Absence of clinical exclusion criteria like dementia, pyramidal and cerebellar signs and autonomic failure which may indicate another neurodegenerative disorder. Absence of environmental factors like drugs and toxic substances and a history of encephalitis that may cause a symptomatic parkinsonism.</p> <p>IV. Unilateral onset of symptoms and asymmetrical development of disease. Presence of mild dementia or autonomic failure. Otherwise, as in III.</p> <p>V. Unilateral onset of symptoms and asymmetrical development of disease. Moderate response to dopamine agonist.</p> <p><b>3) Criteria for DEFINITE diagnosis of PD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presence of resting tremor at least two of the following signs: akinesia/bradykinesia, rigidity, postural abnormality</li> <li>- Unilateral onset of signs and asymmetrical development of the disease.</li> </ul>

UKPDSBRC criteria (Gibb et al., 1988)	NINDS criteria (Gelb et al., 1999)	“Norwegian” criteria (Larsen et al., 1992)
	<p><b>2) Criteria for PROBABLE diagnosis of PD</b> At least 3 of the 4 features in Group A are present</p> <p><b>and</b> None of the features in Group B is present (symptom duration &gt;3 years is necessary to meet this requirement)</p> <p><b>and</b> Substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented</p> <p><b>3) Criteria for DEFINITE diagnosis of PD</b> All criteria for POSSIBLE diagnosis of PD are met</p> <p><b>and</b> Histopathologic confirmation of the diagnosis is obtained at autopsy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Good/excellent response to dopamine agonist.</li> <li>- At onset of disease absence of significant changes on CT or MRI other than mild diffuse cortical atrophy or mild hyperintense periventricular foci on MRI.</li> <li>- Absence of clinical exclusion criteria like dementia, pyramidal and cerebellar signs and autonomic failure which may indicate another neurodegenerative disorder.</li> <li>- Absence of environmental factors like drugs and toxic substances and a history of encephalitis that may cause a symptomatic parkinsonism.</li> </ul>

Table 3 - Vascular Risk Factors and their Measurements

Authors	n of IPD patients presenting with this VRF								VRF Measures	Medication	
	↑Hcy	SMO	DM	HT	HD	HCL	SH/TIA	ALC			
Barone et al. (2008) & Emre et al. (2004)	247	-	-	Yes; n=? + orthostatic hypotension; n=? (192 with vascular disorders)	-	-	-	-	-	Blood plasma level: - High: $\geq 14 \mu\text{mol/L}=\uparrow\text{HCY}$ - Low or normal: $< 14 \mu\text{mol/L}=\downarrow\text{HCY}$	Hcy level (group)  Medication L-dopa (mg/d) DAA (mg/d) Antipsychotics Antidepressants Benzodiazepines, sedatives & hypnotics
											$\geq 14$ $< 14$ $\mu\text{mol/L}$ $\mu\text{mol/L}$ 727.3    671.6 4.9    5.3 30.0%    24.2% 29.6%    34.7% 22.3%    26.3%
											Mean exposures to rivastigmine and placebo= respectively 20.7 and 22.3 weeks Rivastigmine: mean dose at week 24 = 7.8 mg/d
Alves et al. (2004)	-	PD:78 HC: 49	-	-	-	-	-	-	-	Pack-years of smoking (average number of cigarette per day divided by 20 and multiplied by years of smoking) Medical examination & questionnaires	L-dopa SMO: 491.0 mg/d no-SMO: 505.0 mg/d
Haugarvoll et al. (2005)	-	45	3	16	19	-	2	-	-	Interviews with patients (cross-checked with medical records)	L-dopa VRF : 494.0 mg/d no-VRF : 532.0 mg/d
Kandiah et al. (2009)	-	-	?	-	-	-	-	-	-	Not specified	L-dopa (n=78) [? mg/d] DAA (n=49) [? mg/d] Anti-ACh (n=14) [? mg/d]
Levy et al. (2002)	-	Curr.:10 Past: 69	16	68	-	-	-	Curr.: 29 Past: 44	-	Pack-years of smoking Smoking duration (in years) Smoking cessation (in years before onset, if applicable) Questionnaires (BL) & Interviews (FU)	L-dopa Total: 354.1 mg/d PDD: 326.7 mg/d no-PDD: 364.2 mg/d Anti-Ach (n=28)
O'suilleabhain et al. (2004, 2006)	31	BL: -	-	-	-	-	-	-	-	Interviews (for HT, HS, HD, DM) Blood plasma level: $\uparrow\text{Hcy} = > 1.89 \text{ mg/L or } > 14 \mu\text{mol/L}$ B12, folate, creatinine and L-dopa Polymorphisms in MTHFR CC,CT,TT	Baseline L-dopa (n=54) Total: 532.0 mg/d Follow-up L-dopa (n=57) nHcy: 377.0 mg/d $\uparrow\text{Hcy}$ : 754.0 mg/d
Rodriguez-Oroz et al. (2009)	?	FU: -	8	39	17	-	5	-	-	Hcy, B12 & B6 and folic acid plasma MRI (n= 101)/CT scan (n= 18) looking for WMH [Wahlund Scale] Polymorphisms in genes related to HCY metabolism (MTHFR, MTR, MTRR & CBS)	L-dopa PD-CN : 786.1 mg/d PD-MCI : 825.0 mg/d PDD : 811.3 mg/ d DAA (n=53) [? mg/d] (n) Pramipexol (25), Ropinirol (14), Cabergoline (10), Pergolide (4)
Weisskopf et al. (2007)	-	Curr.: 16 Past: 112	-	-	-	-	-	-	-	Pack-years of smoking Questionnaires	?
Zoccollella et al. (2009)	?	-	-	40	-	-	-	-	-	Blood level of Hcy, B12 and folate	L-dopa PDD: 636.0 mg/d no-PDD: 592.0 mg/d
Religa et al. (2006)	214	-	-	-	-	-	-	-	-	Blood level of Hcy, B12 and folate	L-dopa (treated group)= 681.2 mg/d
Ozer et al. (2006)	17	-	-	-	-	-	-	-	-	Blood level of Hcy, B12 and folate	- L-dopa:

Authors	n of IPD patients presenting with this VRF									VRF Measures	Medication
	↑Hcy	SMO	DM	HT	HD	HCL	SH/TIA	ALC			
										↑Hcy = > 14 μmol/L Low or normal = < 14 μmol/L	Mean of 2 groups (↑Hcy + ↓Hcy or normal) = 338.5 mg/d
Camicioli et al. (2009)	PD:21 HC:5	?	?	?	?	?	-	-		Blood level of Hcy, B12, creatinine and folate ↑Hcy= >14 μmol/L	L-dopa PD (n=47): 535.0 mg/d 21 of these also took DAA Other medication (n) DAA alone (3), Amantadine (6), Rasagiline (3), Entecapone (3), Trihexyphenidyl (1)
Hassin-Baer et al. (2006)	28	-	-	-	-	-	-	-		Blood plasma level of Hcy: 1 <sup>st</sup> tertile (< 12.5 μmol/L), 2 <sup>nd</sup> tertile (12.5-16.7 μmol/L) and 3 <sup>rd</sup> tertile (>16.7 μmol/L) Common Carotid Artery Intima-media Thickness(CCA-IMT)	L-dopa: Low-dose < 376 mg/d - Medium dose 376-750 mg/d - High dose > 750 mg/d Other medications (?)
Matteau et al. (2010)	-	44	?	30	?	34	?	-		History of smoking in the past 10 years (yes/no) Interviews	Rx (n VRF; n no-VRF) NSAID (n=15; n=6) Aspirin (n=13; n=4) DAA (n=65; n=56) Statins (n=30; n=0)
Slawek et al. (2008)	-	20	3	14	28	16	-	7		Interviews MRI: WMH [Wahlund Scale]	L-dopa PD-CN : 623.5 mg/d PD-MCI : 773.0 mg/d PDD : 1028.0 mg/d
Zoccolella et al. (2005)	24	-	-	-	-	-	-	-		Blood level of Hcy, B12 and folate ↑Hcy= >14 μmol/L	L-dopa PD-CI: 547.0 mg/d PD-CN: 644.0 mg/d
Marder et al. (1990)	-	?	-	?	-	-	-	?		Interviews Questionnaires	?
Rektor et al. (2009)	-	11	5	14	14	-	4	-		Number of cigarettes and duration Questionnaires and medical records MRI CCA-IMT, PI & RI	?

**Legend:** - (not applicable), ? (unknown or not clear); Vascular risk factors (VRF): ↑Hcy (Hyperhomocysteinemia), ALC (Alcoholism), DM (Type 2 Diabetes Mellitus), HCL (Hypercholesterolemia), HD (Heart Disease), HT (Hypertension), SMO (Smoking), HS/TIA (Stroke History & Transient Ischemic Attacks); VRF measures: ↓Hcy (Low/normal Level of Homocysteine), CCA-IMT (Common Carotid Artery Intima-Media Thickness), Hcy (Homocysteine), MRI (Magnetic Resonance Imaging), PI (Pulsatility Index), RI (Resistance Index), WMH (White Matter Hyperintensities); Medication: Anti-ACh (Anticholinergics), DAA (Dopamine Agonist), L-dopa (levodopa); Groups: PD (Parkinson's disease), PD-CN (Parkinson's disease-Cognitively Normal), PDD (Parkinson's disease with Dementia), PD-MCI (Parkinson's disease with Mild Cognitive Impairment).

Table 4 - Cognitives Measures, Cognitive Results and Other Key Results

Authors	Cognitive measures	Cognitive results	Other key results
Barone et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition:</b> MMSE, ADAS-Cog, ADCS-CGIC</li> <li>- <b>Attention-Vigilance :</b> CDR-Computerized Assessment System PoA tests</li> <li>- <b>Speed of information processing :</b> CRT</li> <li>- <b>Language :</b> D-KEFS letter fluency score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BL ADAS-Cog:</b> ↑Hcy PD group= ↓Hcy or normal PD group</li> <li>- <b>BL MMSE:</b> ↑Hcy PD group= ↓Hcy or normal PD group</li> <li>- <b>BL dementia severity (per MMSE total scores):</b> ↑Hcy PD group= ↓Hcy or normal PD group</li> <li>- <b>ADAS-Cog at week 24: ITT-RDO, LOCF and OC analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine improved &gt; ↑Hcy-PD group with placebo (p &lt; .001)</li> <li>- <b>ADCS-CGIC at week 24: ITT-RDO and LOCF analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine improved &gt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .003); <b>OC analysis</b> (p &lt; .001)</li> <li>- <b>ADCS-CGIC (% of responders) at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy PD group treated with rivastigmine &gt; ↑Hcy PD group with placebo (p = .010)</li> <li>- <b>ADCS-CGIC (% of patients with mild, moderate or marked deterioration relative to baseline) at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &lt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .011)</li> <li>- <b>MMSE score at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &lt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .012)</li> <li>- <b>PoA at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy-PD group treated with rivastigmine &lt; ↑Hcy-PD group with placebo (p = .037)</li> <li>- <b>CRT at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &lt; ↑Hcy-PD group with placebo (p = .007)</li> <li>- <b>D-KEFS letter fluency score at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &lt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .006)</li> <li>- <b>On all cognitive measures at week 24:</b> ↓Hcy or normal PD group treated with rivastigmine = ↓Hcy or normal PD group with placebo (p = NS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BL demographics</b> (gender; time since 1<sup>st</sup> symptoms of PD, since PD diagnosis, since 1<sup>st</sup> dementia symptoms and since PDD diagnosis; H &amp; Y stages; UPDRS<sup>III</sup> scores; L-dopa, DAA, antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, sedatives and hypnotic agents intake): ↑Hcy-PD group= ↓Hcy or normal PD group</li> <li>-<b>BL ADCS-ADL:</b> ↑Hcy- PD group &lt; ↓Hcy or normal PD group (p=.025)</li> <li>-<b>BL hallucinations:</b> ↑Hcy- PD group &gt; ↓Hcy or normal PD group (p=.005)</li> <li>-<b>ADCS-ADL at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &gt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .033)</li> <li>-<b>NPI-10 score at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &gt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = .003)</li> <li>-<b>NPI-Caregiver distress at week 24: ITT-RDO analyses:</b> ↑Hcy- PD group treated with rivastigmine &gt; ↑Hcy- PD group with placebo (p = NS)</li> <li>-<b>On ADCS-ADL, NPI-10 score and NPI-Caregiver distress at week 24:</b> ↓Hcy or normal PD group treated with rivastigmine = ↓Hcy or normal PD group with placebo (p = NS)</li> <li>-</li> </ul>
Alves, Kurz et al. (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition:</b> MMSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MMSE at BL: PD smokers= PD non-smokers</b></li> <li>- <b>MMSE changes (4 &amp; 8 yrs): PD smokers= PD non-smokers ;</b> and no difference between non-smokers, all smokers and heavy smokers (20 pack-years and more)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- % PD smokers &lt; % HC smokers &amp; DM smokers (p&lt;.01)</li> <li>- <b>Gender:</b> M &gt; F in PD smokers (p&lt;.001)</li> <li>- <b>Age at PD onset:</b> SMO (62.4) &lt; non-SMO (65.1) (p&lt;.05)</li> <li>- <b>H&amp;Y changes (4 &amp; 8 yrs):</b> SMO=no-SMO (p= NS )</li> <li>- <b>MADRS changes (4 &amp; 8 yrs):</b> SMO=no-SMO (p= NS )</li> <li>- <b>S&amp;E changes (4 &amp; 8 yrs):</b> SMO=no-SMO (p= NS )</li> <li>-</li> <li>- <b>UPDRS changes (4 &amp; 8 yrs):</b> SMO=no-SMO (p=NS)</li> <li>- <b>Survival rate (8 yrs):</b> SMO=no-SMO (p=NS)</li> <li>- 30 smokers still alive (38.5%)</li> <li>- 59 non-smokers still alive (36.6%)</li> </ul>
Haugarvoll et al. (2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition :</b> GBS (BL), MMSE, DRS (FU), UPDRS (intellectual item)</li> <li>- <b>Episodic Memory (visual) :</b> BVRT</li> <li>- <b>Executive Functions :</b> Stroop</li> <li>- <b>Visual perception :</b> BJLO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>PD-D at FU :</b> VRF (35% with PDD) = no-VRF (31% with PDD) (p= n.s.)</li> <li>- <b>Heart failure: PDD &gt; PD (p&lt;.05) [univariate analysis only] . This association was not found in the logistic regression (controlling for age, H &amp; Y, low MMSE, gender).</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Atrial fibrillation &amp; Smoking:</b> men &gt; women respectively (p&lt;.05) and (p&lt;.001)</li> <li>- <b>Mortality:</b> VRF (24%) &gt; no-VRF (16.9%) (p=NS)</li> <li>- <b>Mortality:</b> 36/171 deceased at FU (21%)</li> </ul>
Kandiah et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition:</b> MMSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CD group :</b> -2.39 points/year on MMSE</li> <li>- <b>Cox proportional hazards model:</b></li> <li>- <b>Univariate analysis:</b> Education (p=.003), age (p=.008) and depression (p=.043) but not DM predicted CD</li> <li>- <b>Multivariate analysis: Only (low) education predicted CD [HR=.91, 95% CI (.82-.99), P=.047]</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Severity of motor symptoms (UPDRS) and H &amp; Y stage did not influence CD.</b></li> </ul>
Levy et al. (2002); Stern et al. (1992)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Orientation:</b> Items from MMSE,</li> <li>- <b>Language:</b> COWAT and category; BNT, BDAE (some subtests)</li> <li>- <b>Episodic memory (verbal):</b> SRT</li> <li>- <b>Episodic memory (visual):</b> BVRT</li> <li>- <b>Executive functions:</b> Similarities (WAIS-R); DRS (Identities and Oddities)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Current smoking &amp; risk for PDD:</b> (RR 4.5; 95% CI, 1.2-16.4; P=.02)</li> <li>- <b>Ever smoking &amp; risk for PDD:</b> (RR 2.0; 95% CI, 1.0-3.9P=.05)</li> <li>- <b>Past smoking &amp; risk for PDD: : NS</b></li> <li>- <b>Smoking (cessation):</b> &lt; 8 yr before PD = ↑ Risk for PDD (RR 2.3; 95% CI, 1.1-4.9; P=.03)</li> <li>- <b>Smoking:</b> ↑ pack-year ≠ ↑ RR for PDD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>BL Age:</b> PDD &gt; PD (p&lt;.05)</li> <li>- <b>BL Education:</b> PDD &lt; PD (p&lt;.05)</li> <li>- <b>BL motor signs (UPDRS):</b> PDD &gt; PD (p&lt;.05)</li> <li>- <b>FU:</b> ApoE-ε4 ≠ Incident PDD (P=NS)</li> </ul>



Authors	Cognitive measures	Cognitive results	Other key results
	- <b>Visual perception:</b> BVRT-Matching part	- <b>Smoking:</b> ↑ smoking duration ≠ ↑ RR for PDD - <b>Alcohol, DM &amp; HT ≠ development of PDD</b>	
O'suilleabhain et al. (2004, 2006)	- <b>Global cognition:</b> MMSE - <b>Attention:</b> Digit span (WAIS-III), - <b>Language:</b> Verbal Fluency Tests (COWAT) - <b>Episodic memory (verbal):</b> HVLIT-Revised - <b>Episodic memory (visual):</b> ROCF (immediate & delayed recall) - <b>Executive functions:</b> Stroop - <b>Construction Praxis:</b> Block Design (WAIS-III), ROCF (copy)	- <b>BASELINE (2004)</b> - <b>Cognition (averaged Z scores of 14 tests) worse in Hcy &gt;14 μmol/L than in Hcy &lt; 14 μmol/L (p&lt;.01)</b> - <b>Cognitive results (analysis of variance):</b> - <b>PD with Hcy&gt;14 μmol/L &lt; PD with Hcy &lt; 14 μmol/L only on</b> Block design, animal fluency, ROCF-copy (p<.05) - <b>FOLLOW-UP (2006)</b> - <b>Cognitive results (decline):</b> ↑Hcy = nHcy (NS) on all cognitive measures except for ROCF-immediate recall on which PD with ↑Hcy declined significantly compared to 2004 (p=.035) whereas nHcy did not.	BL&FU - <b>Age:</b> ↑Hcy > nHcy (p=.06) - <b>L-Dopa dose:</b> ↑Hcy > nHcy (p=.003)  BL (2004) - <b>Age ↔ Hcy (r=.28, p=.006)</b> - <b>Mood:</b> ↑Hcy [ >14 μmol/L] (worst) < nHcy (p=.02) - <b>Creatinine ↔ Hcy (r=.32, p=.001)</b> - <b>Higher L-dopa dose ↔ higher Hcy level (r=.35, p&lt;.01)</b> - <b>Hcy levels:</b> L-dopa users > non-users (p=.01) - <b>Plasma L-dopa ↔ Hcy (r=.42, p&lt;.002)</b> - <b>MTHFR:</b> Hcy level the same with or without T alleles - <b>Plasma B12 ↔ Hcy</b> - r = -.34, p=.04 among L-Dopa non-users - r = -.04, p=NS among L-Dopa users - <b>UPDRS ↔ Hcy &gt;14 μmol/L (p=.20)</b>  FU (2006) - <b>HT, HS, HD, DM:</b> ↑Hcy = nHcy (P= NS) - <b>Mortality (n):</b> ↑Hcy (n=4) > nHcy (n=1) (p=.03) - <b>Hcy concentrations :</b> 2004 ↔ 2006 (r <sup>2</sup> =.53, p=.0001) - <b>Hcy:</b> ↑ with L-dopa dose (p=.0001) and age (p=.02)
Rodriguez-Oroz et al. (2009)	- <b>Global Cognition:</b> MMSE, BDS - <b>Episodic Memory:</b> CERAD Word List, FCSRT, Copy & delayed recall of 2 simple figures - <b>Language:</b> BNT; Verbal Fluency Tests - <b>Attention:</b> Digit Span (Forward and Backwards) - <b>Executive functions :</b> Stroop, TMT-A & B, Raven Progressive Matrices	- <b>Hcy ≠ predict cognitive status (p=.403) (multinomial logistic regression)</b> - <b>Cognitive tests results ≠ Hcy levels (all correlation: p=NS)</b> - <b>Cognitive status ≠ polymorphisms studied (p=NS)</b> - Genes (variants) = MTHFR677T (CC, CT, TT), MTHFRA1298C (AA, AC, CC), , MTRA2756G (AA, AG, GG), & CBS844ins68(II, ID, DD) - WMH (per the Wahlund scale) : PD-CN = PD-MCI = PDD (p=NS)	- <b>Age :</b> PDD > HC & PD-CN (p=.0001) & PD-MCI (p=.02) - <b>GDS :</b> PDD > PD-CN (p=.001) - <b>GDS :</b> PD-MCI > PD-CN (p=.04) - <b>Hcy levels ≠ depression (p=NS)</b> - <b>Hcy:</b> all PD patients > HC (p=.0001) - <b>HC :</b> 8.6 μmol/L - <b>PD-CN :</b> 14.9 μmol/L - <b>PD-MCI :</b> 15.1 μmol/L - <b>PDD :</b> 15.4 μmol/L
Weisskopf et al. (2007)	- <b>Global Cognition:</b> TICS - <b>Attention:</b> Digit span-backwards, - <b>Episodic Memory:</b> 10-word list delayed recall, EBMT - <b>Language:</b> Verbal Fluency Test (category)	- <b>PD &lt; HC on all cognitive tests (p&lt;.0001)</b> - <b>PD Current smokers &lt; PD Never smokers on all cognitive tests but only significant for TICS (p=.002)</b> - <b>Logistic regression models:</b> current smokers odds ratio for cognitive impairment on global cognitive score: (OR=3.3 (95% CI: 1.1-10.4; P=.04)	- <b>PD smoked less than HC</b> - <b>Adjustments for alcohol and physical activity ≠ impact on relationship between current smoking and cognition</b>
Zoccollella et al. (2009)	- <b>Global cognition:</b> MMSE - <b>Executive functions:</b> FAB	- <b>Hypertension:</b> PDD> PDnD (48% vs 25%; p=.02) - <b>Hcy:</b> PDD [20.7 μmol/L] > PDnD [15.8 μmol/L] (p<.002) - <b>Hcy:</b> PDD > PDnD even after restriction to highest quartile of age (>72 yrs) (p=.04) - <b>MTHFR genotype: PDD= PD (frequency of the T677T genotype)</b> - <b>Univariate logistic regression model:</b> <b>Risk for dementia</b> (Hcy >18.9 μmol/L vs Hcy < 12.4 μmol/L): - OR=5.0 (95% CI: 1.87-13.60, p=.01) <b>Presence of dementia ↔</b> older age, lower educational level, more severe motor impairment, and HT - <b>Multiple linear regression model:</b> - Hcy ↔ age (r=.10; p=.008; r <sup>2</sup> =.10) for whole sample - Hcy ↔ L-dopa dose (p= NS) - <b>Multivariate logistic regression:</b> - ↑Hcy ↔ presence of dementia (OR 3.68, 95% CI: 1.14-11.83, p=.03) - Hypertension ↔ presence of dementia (p= NS)	- <b>Hcy:</b> all PD [17.5 μmol/L] > HC [11.0 μmol/L] (p<.00001) - <b>B12 and folate blood concentration:</b> PD = HC - <b>L-dopa dose:</b> PDD = PD (p=NS) - <b>L-dopa treatment duration:</b> PDD = PD (p= NS) - <b>UPDRS:</b> PDD > PD (p=.04) - <b>MTHFR (T677T):</b> PDD = PD (p=NS)
Religa et al. (2006)	<b>Global Cognition:</b> MMSE	- ↑Hcy: Correlated (r=?) with cognitive impairment per MMSE (p < .05) - <b>MMSE:</b> L-dopa treated PD (27.1 ± 2.3)= L-dopa non-treated PD ( 26.2 ± 6.3)	- <b>Disease duration:</b> L-dopa Treated PD > L-dopa non-treated PD (p=.03)

Authors	Cognitive measures	Cognitive results	Other key results
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hcy</b>: Correlation with duration of disease in 2 PD groups (<math>p &lt; .001</math>)</li> <li>- <b>Hcy</b>: L-dopa Treated PD [<math>17.25 \pm 5.96 \mu\text{mol/L}</math>] &gt; Controls [<math>14.42 \pm 4.48 \mu\text{mol/L}</math>] (<math>p &lt; .05</math>)</li> <li>- <b>Hcy levels</b> unrelated to L-Dopa doses</li> <li>- <b>Hcy</b>: L-dopa non-treated PD [<math>16.37 \pm 5.53 \mu\text{mol/L}</math>] = Controls (<math>p = \text{NS}</math>)</li> <li>- <b>B12</b>: L-dopa Treated PD &lt; Controls (<math>p &lt; .01</math>)</li> <li>- <b>B12</b>: L-dopa non-treated PD &lt; Controls (<math>p &lt; .05</math>)</li> <li>- <b>MTHFR (CC, CT and TT genotypes)</b>: L-Dopa Treated PD = L-dopa non-treated PD = Controls</li> </ul>
Ozer et al. (2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global cognition</b>: STMS</li> <li>- <b>Language</b>: Verbal Fluency Test (Category)</li> <li>- <b>Episodic memory (verbal)</b>: SBST</li> <li>- <b>Episodic memory (visual)</b>: Visual memory subtest (WMS)</li> <li>- <b>Executive functions</b>: WCST, Stroop</li> <li>- <b>Visuoconstruction praxis</b>: CDT</li> <li>- <b>Visual perception</b>: BFR, BJLO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mann-Whitney U-test analysis of variance</b>:</li> <li>- <b>PD with <math>\uparrow</math>Hcy &lt; PD with <math>\downarrow</math>Hcy or normal on</b>:</li> <li>- WCST-failure score in the continuation of establishment (<math>p = .009</math>);</li> <li>- SBST-delayed recall (<math>p = .05</math>);</li> <li>- Stroop time (<math>p = .04</math>)</li> <li>- Controls and 2 patient groups were only compared on the CDT and STMS-total score (<math>p = \text{NS}</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hcy</b> higher in patients taking L-dopa &gt; 300 mg/d compared with patients taking L-dopa &lt; 300 mg/d</li> <li>- <b>B12</b>: Only PD with <math>\uparrow</math>Hcy &lt; Controls (<math>p = .007</math>)</li> <li>- <b>Folate acid</b>: Only PD with <math>\uparrow</math>Hcy &lt; Controls (<math>p = .04</math>)</li> </ul>
Camicioli et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global cognition</b>: MMSE, DRS</li> <li>- <b>Language</b>: NART</li> <li>- <b>Episodic memory</b>: BDS Orientation-Memory-Concentration</li> <li>- <b>Construction praxis</b>: CDT</li> <li>- <b>Executive functions</b>: FAB</li> <li>- <b>Visuoconstruction praxis</b>: CDT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hcy, B12 and folate levels</b>:</li> <li>- NO <math>\leftrightarrow</math> with cognitive results per the DRS (<math>p = \text{NS}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GDS</b>: PD &gt; HC (<math>p = .001</math>)</li> <li>- <b>No <math>\leftrightarrow</math> of depressive symptoms per the GDS with Hcy, B12 and folate levels.</b></li> <li>- <b>Hcy</b>: PD (<math>13.6 \mu\text{mol/L}</math>) &gt; HC (<math>10.5 \mu\text{mol/L}</math>) (<math>p &lt; .0005</math>)</li> <li>- In PD with L-dopa: no <math>\leftrightarrow</math> with L-dopa duration and L-dopa dose</li> <li>- No <math>\leftrightarrow</math> between <b>Hcy and B12</b>.</li> <li>- <b>Hcy level <math>\leftrightarrow</math> folate</b> (<math>r = .31</math>, <math>p = .035</math>)</li> <li>- <b>B12</b>: PD (<math>299.0 \text{ pmol/L}</math>) &lt; HC (<math>379.0 \text{ pmol/L}</math>) (<math>p = .01</math>)</li> <li>- Use of vitamin B12 <math>\leftrightarrow</math> lower Hcy (<math>p = .02</math> for PD &amp; HC)</li> <li>- <b>Logistic regression model</b>:</li> <li>- <math>\uparrow</math>B12 <math>\leftrightarrow</math> lower risk of dyskinesias (<math>RR 0.99</math>, <math>95\% CI: 0.983-0.999</math>, <math>p = .027</math>)</li> <li>- <b>MTHFR genotype</b>:</li> <li>- ANOVA (PD versus HC):</li> <li>- Significant group difference for MTHFR 677 genotype and B12 use (<math>F = 13.8</math>, <math>p &lt; .0005</math>) but only significant association for B12 use (<math>F = 21.5</math>, <math>p &lt; .0005</math>).</li> <li>- Significant interaction between MTHFR genotype and B12 (<math>F = 5.2</math>, <math>p = .02</math>).</li> </ul>
Hassin-Baer et al. (2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition</b>: MMSE</li> <li>- <b>Attention</b>: Digit Span (Forward and Backwards)</li> <li>- <b>Episodic Memory (verbal)</b>: RAVLT</li> <li>- <b>Language</b>: Verbal Fluency Tests</li> <li>- <b>Executive functions</b>: TMT A-B, FAB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>One-way analysis Kruskal-Wallis test of variance</b>:</li> <li>- <b>All cognitive tests</b>: No differences between the 1st, 2nd and 3rd tertile of Hcy levels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Correlation between L-dopa treatment duration and Hcy level (<math>p = .036</math>)</li> <li>- No effect of L-dopa dose on Hcy levels.</li> <li>- No correlation between vascular comorbidity (coronary heart disease or with history of cerebrovascular disease, such as stroke or TIA) and Hcy levels.</li> </ul>
Matteau et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global Cognition</b>: MMSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>PD duration <math>\leftrightarrow</math> MMSE</b> (<math>r = -.22</math>; <math>p = .02</math>)</li> <li>- <b>PD-VRF &lt; PD-noVRF on the MMSE total Z score</b> (<math>F (2, 115) = 5.58</math>, <math>p = .005</math>, <math>d = .3</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- History of smoking in past 10 years was the most prevalent VRF (66%)</li> <li>- <b>Age (at dx)</b>: VRF &gt; no-VRF (<math>p = .003</math>)</li> <li>- <b>Age (at sx onset)</b>: VRF &gt; no-VRF (<math>p = .007</math>)</li> <li>- <b>Education</b>: VRF &lt; no-VRF (<math>p = .005</math>)</li> <li>- <b>PD duration</b>: VRF &lt; no-VRF (<math>p = .004</math>)</li> </ul>
Slawek et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Global cognition</b>: MMSE</li> <li>- <b>Intelligence</b>: WBIS</li> <li>- <b>Language</b>: Verbal Fluency Test (Animals)</li> <li>- <b>Episodic memory</b>: RAVLT, DCS</li> <li>- <b>Executive functions</b>: Tower of Toronto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>VRF (except HD) <math>\neq</math> Cognitive status</b> PDD &gt; PD-CN (<math>p &lt; .01</math>): HD</li> <li>- <b>HD</b>: weak predictive factor of dementia</li> <li>- <b>HD <math>\leftrightarrow</math> MMSE, RAVLT, VFT</b> all <math>p &lt; .05</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PDD &gt; PD-CN (<math>p &lt; .05</math>): Age at examination, H &amp; Y stage -HD <math>\leftrightarrow</math> Age and age at disease onset (<math>p &lt; .05</math>)</li> <li>- PD-CN=PD-MCI=PDD: Age at disease onset, disease duration and BDI</li> <li>- PD-CN=PD-MCI=PDD: WMH (per the Whalund score)</li> </ul>

Authors	Cognitive measures	Cognitive results	Other key results
Zoccolella et al. (2005)	- <b>Global cognition:</b> MMSE - <b>Executive functions:</b> FAB	- <b>Hcy</b> : PD-CogI (21.2 µmol/L) > PD-CN (15.8 µmol/L) ( $p=.001$ ) - <b>Most common CI in PD-CI:</b> memory impairment (n=12), apraxia (n=8), dementia per DSM-III-R (n=5)  - <b>Logistic regression</b> - Risk of CogI ↑ with ↑ Hcy (continuous variable): $OR=19.1$ (95% CI: 1.5- 241.4; $p=.02$ ) - Risk of CogI ↑ in the Hcy highest quartile compared to the lowest quartile: ( $OR=19.0$ ; 95%CI: 1.0-346.2, $p=.004$ ) after adjustment for age, sex, B12 and folate status	- <b>Hcy ↔ Age</b> ( $r^2=.03$ , $p=.006$ ) - <b>Hcy ↔ Folate</b> ( $r^2=.30$ , $p=.006$ )
Marder et al. (1990)	- <b>Global cognition:</b> mMMS	- <b>SMO:</b> PDD = PDnD ( $p=NS$ ); Logistic regression: $OR= 1.62$ (95%CI: .484-4.127) - <b>ALC (beer):</b> Logistic regression: $OR= 2.64$ (95%CI: .712-7.073) - <b>HT(antihypertensive drugs):</b> PDD = PDnD ( $p=NS$ )	- <b>Age:</b> PDD > PD ( $p<.001$ ) - <b>1<sup>st</sup> degree relative - history of DEM:</b> Logistic regression: $OR=6.47$ (95%CI: 1.22-22.04) - <b>Amateur sports :</b> Logistic regression: $OR=2.73$ (95%CI: .614-7.892)
Rektor et al. (2009)	- <b>Global cognition:</b> MMSE - <b>Orientation:</b> BTOT - <b>Language:</b> Verbal Fluency Test (Category) - <b>Episodic memory:</b> Word List I-II (WMS-III) - <b>Construction praxis:</b> CDT	- <b>Cognitive tests results</b> - ↑ <b>CCA-IMT ↔ Cognitive tests results (<math>p&lt;.05</math>):</b> - <b>MMSE</b> ( $r= -.44$ , $p=.004$ ), <b>CDT</b> ( $r= -.42$ , $p=.007$ ), <b>MMSE+ Clock</b> ( $r=-.49$ , $p=.001$ ), <b>BTOT</b> ( $r= .42$ , $p=.006$ ), <b>VFT</b> ( $r= -.32$ , $p=.043$ ), <b>WMS-III (recognition-word list II)</b> ( $r=-.33$ , $p=.037$ ) - <b>RI ↔ Cognitive tests results (<math>p&lt;.05</math>)</b> - <b>BTOT</b> ( $r= .32$ , $p=.039$ ) - <b>PI ↔ Cognitive tests results (<math>p≤.05</math>)</b> - <b>CDT</b> ( $r= -.35$ , $p=.023$ ), <b>BTOT</b> ( $r= .56$ , $p=.0001$ ), <b>VFT</b> ( $r=-.348$ , $p=.05$ ), <b>WMS-III (delayed recall-word list II)</b> ( $r=-.42$ , $p=.007$ ), <b>WMS-III (recognition-word list II)</b> ( $r=-.35$ , $p=.025$ ) - <b>Multiple regression analysis:</b> <b>IMT ↔ with MMSE and MMSE+ Clock &amp; PI ↔ with BTOT and WMS-III (recognition-word list II)</b>	- <b>MRI:</b> n=30 PD with white matter lesions (volume < 10,000mm <sup>3</sup> in n=25 and volume > 10,000mm <sup>3</sup> in n=5) - <b>Atherosclerotic plaques:</b> n=27 PD patients (but haemodynamically not significant) - <b>Multiple regression analysis:</b> <b>IMT ↔ with H &amp; Y stage, IADL, Barthel Index</b>

**Legend:** ? (unknown or unclear) (NS) = Not Significant, ↑ (Increase), ↔ (Association), ADAS-Cog ( Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognition), ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change), BDS (Blessed Dementia Scale), BFR (Benton Face Recognition), BJLO (Benton Judgment of Line Orientation), BL (Baseline), BNT (Boston Naming Test), BTOT (Benton Temporal Orientation Test), BVRT (Benton Visual Retention Test), CCA-IMT (Common Carotid Artery Intima-Media Thickness), CD (Cognitive Decline), CDR (Cognitive Drug Research), CDT (Clock Drawing Test), CERAD (Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease), CI (Confidence Interval), CogI (Cognitive Impairment), COWAT (Controlled Oral Word Association Test), CRT (Choice Reaction Time), DA (Dopamine), D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Fonction System), DM (Diabetes Mellitus), DRS (Dementia Rating Scale), dx (Diagnosis), EBMT (East Boston Memory Test), FAB (Frontal Assessment Battery), FCSRT (Free & Cued Selective Reminding Test of Buschke), FU (Follow-up), GBS (Gottfried-Brane-Steen scale), GDS (Geriatric Depression Scale), H & Y (Hoehn and Yahr), HC (Healthy Controls), HT (hypertension), HVLT (Hopkins Verbal Learning Test), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), ITT-RDO (Intention to treat-Retrieved drop-out), LOCF (Last Observation Carried Forward), MC (Multiple Centers), MMSE (Mini-Mental State Examination), nHcy (Normal homocysteine level), no-VRF (No Vascular Risk Factors), NPI (Neuropsychiatric Inventory), NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug), OC (Observed Cases), OR (Odds Ratio), PD-CN(Parkinson's Disease – Cognitively Normal), PDD (Parkinson's Disease with Dementia), PD-MCI (Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment), PoA (Power of Attention tests), PI (Pulsatility Index), RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), RI (Resistance Index), ROCF (Rey-Osterrieth Complex Figure), RR (Risk Ratio), S&E (Schwab and England score), SBST (Sozel bellek surecleri test), STMS (Short Test of Mental Status), sx (Symptoms), TMT (Trail Making Test), UPDRS (Unified Parkinson's Disease rating Scale), VFT (Verbal Fluency Task), VRF (Vascular Risk Factors), WBIS (Wechsler-Bellevue Intelligence Scale), WMH (White Matter Hyperintensities), WMS-III (Wechsler Memory Scale, 3<sup>rd</sup> version), WCST (Wisconsin Card Sorting Test), WMH (White Matter Hyperintensities), WS (Wahlund Scale).

## Chapitre 3: Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease

Maxime Doiron<sup>1,2</sup>

Nicolas Dupré<sup>3,4</sup>

Mélanie Langlois<sup>3,4</sup>

Pierre Provencher<sup>4</sup>

and

Martine Simard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> School of Psychology, Laval University, Canada

<sup>2</sup> Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Canada

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Laval University, Canada

<sup>4</sup> Département des Sciences Neurologiques, CHU de Québec (Enfant-Jésus), Canada.

Article publié dans le journal *Aging and Mental Health*.

Doiron, M., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2015). Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Aging & Mental Health*, 1–5. Advance online publication. doi: 10.1080/13607863.2015.1090393

### 3.1 Résumé

Les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) sont plus susceptibles de souffrir de troubles cognitifs et de démence que les aînés en bonne santé. Le but de cette étude était d'examiner l'histoire de tabagisme en tant que facteur de risque potentiel pour les troubles cognitifs dans la MP.

Cent trente-neuf patients MP âgés de 50 ans et plus (Hoehn et Yahr = 1.0 – 3.0) ont été sélectionnés dans une banque de données cliniques. Le fonctionnement cognitif global a été évalué à l'aide du *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Les patients non-fumeurs (n= 65) et ceux ayant déjà fumé (n= 74) ont été comparés au niveau de l'âge, de l'éducation, du stade de Hoehn et Yahr, de la durée de la maladie. Un modèle de régression linéaire multiple a été élaboré pour prédire les scores MMSE des patients ayant déjà fumé.

Les non-fumeurs et les patients ayant une histoire de tabagisme étaient similaires sur toutes les données démographiques et cliniques, à l'exception du MMSE, pour lequel les patients ayant déjà fumé avaient des résultats significativement inférieurs ( $p < .01$ ). Chez ces derniers, seuls l'âge, l'éducation et le nombre de paquets-années étaient significativement corrélés avec le MMSE, et donc inclus comme prédicteurs dans le modèle de régression linéaire multiple. Le modèle a prédit significativement 26,14% de la variance des scores aux MMSE chez les patients ayant déjà fumé. Un plus grand nombre d'années de scolarité était associé à de meilleurs scores au MMSE ( $\beta = 0,32$ ,  $p = .01$ ), tandis qu'un âge plus avancé ( $\beta = -.25$ ,  $p = .03$ ) et une consommation de paquets-années plus élevée ( $\beta = -.25$ ,  $p = .04$ ) étaient associés à des scores plus faibles.

La sévérité de la consommation antérieure de cigarettes est un facteur dommageable pour le fonctionnement cognitif global dans la MP, même pour les patients qui avaient cessé de fumer. Ces résultats sont en accord avec les études chez les personnes âgées autrement en santé qui ont relié le tabagisme aux troubles cognitifs, à l'atrophie cérébrale et aux altérations fonctionnelles.

### 3.2 Abstract

Patients with Parkinson's disease (PD) are more likely to suffer from cognitive impairment and dementia than healthy older adults. The aim of this study was to investigate smoking history as a risk factor for cognitive decline in PD.

One hundred thirty-nine PD patients aged 50 years and older (Hoehn and Yahr = 1–3) were recruited from a clinical database. Global cognition was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE). Never smokers ( $n = 65$ ) and ever smokers ( $n = 74$ ) were compared on age, education, Hoehn and Yahr stage, disease duration, the number of vascular risk factors and the number of smoking pack-years. A multiple linear regression model was built to predict the MMSE scores of ever smokers.

Never smokers and patients with a history of smoking were similar on all demographics and clinical variables, except the MMSE in which ever smokers performed significantly worse ( $p < .01$ ). In ever smokers, only age, education and the number of smoking pack-years were significantly correlated with the MMSE and thus included as predictors in the regression model. The model significantly accounted for 26.14% of the variance in MMSE scores of ever smokers. Higher years of education were associated with better MMSE scores ( $\beta = .32$ ,  $p = .01$ ), while older age ( $\beta = -.25$ ,  $p = .03$ ) and higher smoking pack-years ( $\beta = -.25$ ,  $p = .04$ ) were associated with lower scores.

Smoking history was associated to global cognitive impairment in PD even in patients who had quit smoking. These results are in line with findings in healthy older adults that have linked smoking to cognitive impairment, brain atrophy and functional changes.

### 3.3 Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is associated with a greater risk for cognitive impairment and dementia (Barone et al., 2011; Riedel et al., 2008), even in newly diagnosed untreated PD patients (Poletti et al., 2012). Research on the risk factors that contribute to cognitive impairment in PD is of the utmost importance, given that it is associated with lower quality of life, greater mortality and greater economic burden (Gallagher, Lees, & Schrag, 2010; Vossius, Larsen, Janvin, & Aarsland, 2011).

The potential impact of cigarette smoking on cognitive function in PD is a controversial issue (Doiron & Simard, 2012). On one hand, several independent studies conducted in humans have identified a dose-dependent protective effect of cigarette smoking on the incidence of PD (Derkinderen, Shannon, & Brundin, 2014; Ritz et al., 2007), and animal studies have shown that nicotine could protect against toxin-induced nigrostriatal lesion (Bordia et al., 2015; Quik, 2004; Takeuchi et al., 2009). Older adults with amnesic mild cognitive impairment may also benefit from transdermal nicotine treatment to improve cognitive functions (Newhouse et al., 2012). On the other hand, smoking in otherwise healthy older adults has been consistently associated with many negative outcomes, including cognitive decline, brain atrophy as well as a higher risk for Alzheimer's disease (Chang, Ho, Wong, Gentleman, & Ng, 2014; Durazzo, Meyerhoff, & Nixon, 2010; Peters et al., 2008; Sabia et al., 2012).

Results from studies on the impact of smoking on cognition in healthy older adults have not been replicated consistently in PD. One cohort study of 180 PD patients found that those who ever smoked were twice as likely to present with dementia than non-smokers, and that effect was greater for current smokers (Levy et al., 2002). Patients who had quit smoking less than eight years before PD onset were also more likely to develop incident dementia. Another study has reported that current PD smokers had 3.3 odds ratio for cognitive impairment and performed significantly worse than PD never smokers on several tests. Cumulative smoking pack-years were also related to cognitive decline (Weisskopf, Grodstein, & Ascherio, 2007). Other studies have not demonstrated any relationship between cognitive function and smoking in PD (Alves, Kurz, Lie, & Larsen, 2004; Lee et al., 2010; Rektor et al., 2009). For instance, an eight-year longitudinal study with 245 PD patients has not found any significant difference between smokers and non-smokers on the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Alves et al., 2004). However, the authors only have reported results comparing

current smokers and non-smokers at the time of evaluation and it is unclear if the non-smokers also included past smokers.

In most previous studies, smoking history has only been briefly assessed or has been oversimplified (e.g. only current vs non-smokers); duration and intensity of smoking have not been taken into account. Likewise, the impact of possible confounding factors such as age, education, disease duration, Hoehn and Yahr stage and vascular risk factors has not been systematically assessed. The objective of this study is thus to investigate the relationship between global cognitive function as per the MMSE scores and smoking in a sample of 139 PD patients with a thorough assessment of smoking history. A secondary aim is to explore the association between other vascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, type 2-diabetes, myocardial infarct history, alcohol abuse history and stroke/TIA history) and the MMSE.

### **3.4 Methods**

One hundred thirty-nine individuals aged 50 years and older and suffering from PD were selected from the de-identified database of the Movement Disorder Clinic of the CHU de Québec (Enfant-Jésus) in Quebec City, Canada. The database originally included 181 patients with early to moderate PD (Hoehn and Yahr = 1.0–3.0), but a total of 42 were excluded for the following reasons: 15 had no MMSE records, 23 had no information about smoking and vascular risk factors, 3 had comorbid epilepsy and 1 had a possible comorbid Alzheimer's disease diagnosis. All participants were previously involved in an epidemiological and genetic study initiated in 2004 across the province of Quebec. Informed consent and Institutional Review Board approval were obtained prior to this cross-sectional study.

Diagnosis of PD was made by the treating neurologist (Nicolas Dupré) according to United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank criteria (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992; Hughes, Daniel, & Lees, 2001). Global cognitive function was assessed with the MMSE (maximum score = 30) (Folstein, McHugh, & Fanjiang, 2001). Patients who presented with major depressive disorder as per the DSM-IV-TR criteria were excluded from the original study.

A standard structured clinical interview developed for the original genetic study was conducted to collect demographic and clinical data. The smoking questionnaire included



questions about the average number of cigarettes or equivalent smoked per day, the number of years of smoking and the number of years that has passed since quitting. To account for the intensity and duration of smoking, pack-years were computed by multiplying the number of years of smoking by the average number of cigarettes smoked per day, divided by 20 cigarettes per pack.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 16.0 for Windows. A multiple linear regression model was developed to test the association between smoking pack-years and the MMSE in ever smokers. In first iteration, Pearson correlation coefficients were computed for the MMSE and variables known to possibly influence global cognitive function: age, education, disease duration, Hoehn and Yahr stage and the number of vascular risk factors. Because of the relatively small sample size of individuals with a history of smoking ( $n = 74$ ), only variables significantly correlated with the MMSE (non-corrected  $\alpha = .05$ ) were added as predictors in the multiple linear regression model. All the independent variables were entered in the model simultaneously ('enter' method). All multivariate statistical assumptions were verified.

### **3.5 Results**

The 139 PD patients were separated in two groups according to their smoking status: 65 were 'never smokers' and 74 were 'ever smokers', the latter defined as a combination of past ( $n = 69$ ) and current smokers ( $n = 5$ ). Table 1 reports the results of a series of comparisons on the demographics and clinical characteristics of the two groups using t-tests for the continuous variables and a chi-square analysis for the distribution of gender (Bonferroni-corrected  $\alpha = .01$ ). The never smokers and the ever smokers groups were similar in terms of age, gender distribution, education, disease duration and Hoehn and Yahr stage. However, the ever smokers performed significantly worse on the MMSE than the never smokers ( $p < .01$ , Cohen's  $d = .49$ ). Furthermore, the MMSE scores and the number of years that have passed since quitting were not significantly correlated ( $r(67) = .02$ ,  $p = .87$ ) in past smokers. With regards to the interactions between smoking variables and other vascular risk factors (Table 2) in ever smokers, only smoking duration was significantly correlated with hypertension as per a zero-order correlation analysis,  $r(73) = .23$ ,  $p < .05$ .

Table 2 compares the frequency of different vascular risk factors other than smoking in never smokers and ever smokers using a series of chi-square tests (Bonferroni-corrected  $\alpha = .01$ ). The analyses revealed that the relative distribution of vascular risk factors did not differ

across the two groups of patients. Moreover, the average number of vascular risk factors other than smoking in never smokers ( $M = .72$ ,  $SD = .96$ ) and in ever smokers ( $M = 1.00$ ,  $SD = 1.03$ ) were not significantly different ( $p = .12$ ). In the total sample ( $n = 139$ ), 67 patients had no vascular risk factor and 72 had at least one, including 29/72 people having two or more.

Table 3 shows the correlations between the MMSE, demographics and clinical variables in individuals with a history of smoking ( $n = 74$ ). Only age, education and the number of smoking pack-years were significantly correlated with the MMSE. Table 4 shows the results of the multiple linear regression that were used to predict MMSE scores of ever smokers using age, education and smoking pack-years as predictors. The model was able to account for 26.14% of the variance in MMSE scores,  $R^2$  adjusted = .26,  $F(3, 68) = 7.84$ ,  $p < .01$ . All three predictors had a significant partial effect in the full model. Higher years of education were associated with better MMSE scores ( $\beta = .32$ ,  $p = .01$ ), while older age ( $\beta = -.25$ ,  $p = .03$ ) and higher smoking pack-years ( $\beta = -.25$ ,  $p = .04$ ) were associated with lower MMSE scores.

### **3.6 Discussion**

The main finding of this study is that the number of smoking pack-years was a significant predictor of the MMSE scores variance in a standard multiple linear regression model, along with age and education. The extent of the partial effect of pack-years ( $\beta = -.25$ ) is somewhat similar to the partial effect of age ( $\beta = -.25$ ) in the full model that explains 26.14% of MMSE scores variance.

These results support that a greater smoking load is associated to greater global cognitive impairment in PD, independently from age and years of education. These findings are in line with previous studies in PD that have associated the number of pack-years with a greater risk of cognitive impairment and dementia, but without always controlling for all of these factors (Lee et al., 2010; Levy et al., 2002; Weisskopf et al., 2007). The use of pack-years of smoking as a continuous variable to quantify smoking load represents an advantage over previous studies that yielded non-significant results by using only the smoking status for group comparisons (Alves et al., 2004; Marder, Flood, Cote, & Mayeux, 1990; Rektor et al., 2009). However, pack-year estimates are generally susceptible to a recall bias, especially in individuals who stopped smoking many years before the assessment and for those with many cumulative pack-years. The fact that the total smoking pack-years and the smoking

status analyses both yielded significant results somewhat minimizes this issue in our general conclusions, given that the smoking status is not affected by such a bias.

Although former smokers in our study had quit smoking on average, more than 20 years before the assessment of the present study, the smoking pack-years average was quite high (>20 pack-years) and thus many former smokers could be classified as lifetime moderate (>20 pack-years, n = 16) and heavy smokers (>40 pack-years, n = 16). Our findings suggest that a history of smoking, and particularly heavy smoking, has a deleterious effect on cognition in PD. Progressive cigarette-induced cardiovascular pathology could be one of the factors contributing to cognitive impairment in later life, and the fact that smoking duration was significantly associated with a diagnosis of hypertension in our sample supports that hypothesis.

However, the cross-sectional nature of this study prevents us from drawing any conclusions on the relative timing of smoking, onset of cognitive impairment and PD diagnosis. Indeed, it is impossible to tell if the cognitive impairment was present prior to PD diagnosis or if PD exacerbated the negative effects of smoking on cognition. The lack of specific data on medication also prevents any conclusion on the possible effects of PD treatment on cognition.

The most important limitation of this study is the lack of a comprehensive cognitive assessment. The MMSE is known to be less sensitive to vascular cognitive impairment (Webb et al., 2014) and also to executive deficits which are prominent in PD (Litvan et al., 2011; Pendlebury, Cuthbertson, Welch, Mehta, & Rothwell, 2010; Robbins & Cools, 2014). The degree of cognitive impairment in our participants could be underestimated and thus, the effect of smoking history or the confounding effects of other vascular risk factors could be underestimated as well. Although our participants were screened for depression, and excluded if they had major depression, one cannot be sure that some subclinical depressive symptoms could have had an effect on cognition. Future studies should consider a broader assessment of cognitive function and neuropsychiatric features. The small number of current smokers in our sample limited group comparison analyses, although the ratio of smokers in our study is similar to those of previous studies (Levy et al., 2002; Weisskopf et al., 2007). Given our results, measuring second-hand smoke exposure would be relevant, especially for non-smoking patients living with a smoking partner. Finally, the lack of imaging data also

limits the generalization of these results. It would have been interesting to verify if these results correlate with structural or functional brain changes.

### **3.7 Conclusions**

Overall, this study supports that smoking history is associated with cognitive impairment in PD, with a thorough assessment of smoking history and confounding factors. More research is needed to test the hypothesis that long-term and heavy smoking could induce progressive vascular changes that could later translate to cognitive alteration and brain atrophy in PD, as it is observed in otherwise healthy older adults.

### **3.8 Acknowledgements and Disclosure Statement**

Maxime Doiron is supported by a doctoral training award from Parkinson Society Canada and the Canadian Institutes of Health Research – Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction [grant number 201210]. Access to the data for this research has been made possible through the Réseau Parkinson du Québec, Canada. No potential conflict of interest was reported by the authors.

### 3.9 References

- Alves, G., Kurz, M., Lie, S. A., & Larsen, J. P. (2004). Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Movement Disorders*, *19*(9), 1087–1092.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(14), 2483–95. doi:10.1002/mds.23919
- Bordia, T., McGregor, M., Papke, R. L., Decker, M. W., McIntosh, J. M., & Quik, M. (2015). The  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist ABT-107 protects against nigrostriatal damage in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Experimental Neurology*, *263*, 277–84. doi:10.1016/j.expneurol.2014.09.015
- Chang, R. C.-C., Ho, Y.-S., Wong, S., Gentleman, S. M., & Ng, H.-K. (2014). Neuropathology of cigarette smoking. *Acta Neuropathologica*, *127*(1), 53–69. doi:10.1007/s00401-013-1210-x
- Derkinderen, P., Shannon, K. M., & Brundin, P. (2014). Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(8), 976–9. doi:10.1002/mds.25882
- Doiron, M., & Simard, M. (2012). Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review. In Dr. L. Miguel Martins (Ed.), *Neurodegeneration*. InTech. doi:10.5772/34638
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2010). Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*(10), 3760–91. doi:10.3390/ijerph7103760
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2001). *Mini-Mental State Examination, User's Guide*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc. (French version: <http://www4.parinc.com/Products/Product.aspx?ProductID=MMSE>).
- Gallagher, D. A., Lees, A. J., & Schrag, A. (2010). What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement Disorders*, *25*(15), 2493–500. doi:10.1002/mds.23394
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology*, *55*(3), 181–184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, *57*(8), 1497–1499.
- Lee, J. E., Park, H.-J., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2010). A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(3), 320–6. doi:10.1136/jnnp.2009.184747
- Levy, G., Tang, M., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfarro, B., Mejia, H., ... Marder, K. (2002). Do Risk Factors for Alzheimer's Disease Predict Dementia in Parkinson's Disease? An Exploratory Study. *Movement Disorders*, *17*(2), 250–257. doi:10.1002/mds.10086
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, *26*(10), 1814–24. doi:10.1002/mds.23823
- Marder, K., Flood, P., Cote, L., & Mayeux, R. (1990). A pilot study of risk factors for dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *5*(2), 156–161.
- Newhouse, P., Kellar, K., Aisen, P., White, H., Wesnes, K., Coderre, E., ... Levin, E. D. (2012). Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology*, *78*(2), 91–101. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efcbb
- Pendlebury, S. T., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J. V, Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2010). Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*, *41*(6), 1290–3. doi:10.1161/STROKEAHA.110.579888
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, *8*(1), 36. doi:10.1186/1471-2318-8-36
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., ... Bonuccelli, U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(6), 601–6. doi:10.1136/jnnp-2011-301874
- Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *27*(9), 561–8. doi:10.1016/j.tins.2004.06.008

- Rektor, I., Goldemund, D., Sheardová, K., Rektorová, I., Michálková, Z., & Dufek, M. (2009). Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(1), 24–9. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.02.007
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... Wittchen, H.-U. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *Journal of Neurology*, *255*(2), 255–64. doi:10.1007/s00415-008-0720-2
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., Rocca, W. A., ... Gorell, J. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *64*(7), 990–7. doi:10.1001/archneur.64.7.990
- Robbins, T. W., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, *29*(5), 597–607. doi:10.1002/mds.25853
- Sabia, S., Elbaz, A., Dugravot, A., Head, J., Shipley, M., Hagger-Johnson, G., ... Singh-Manoux, A. (2012). Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Archives of General Psychiatry*, *69*(6), 627–35. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016
- Takeuchi, H., Yanagida, T., Inden, M., Takata, K., Kitamura, Y., Yamakawa, K., ... Shimohama, S. (2009). Nicotinic receptor stimulation protects nigral dopaminergic neurons in rotenone-induced Parkinson's disease models. *Journal of Neuroscience Research*, *87*(2), 576–85. doi:10.1002/jnr.21869
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C., & Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(8), 1541–4. doi:10.1002/mds.23661
- Webb, A. J. S., Pendlebury, S. T., Li, L., Simoni, M., Lovett, N., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2014). Validation of the Montreal cognitive assessment versus mini-mental state examination against hypertension and hypertensive arteriopathy after transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*, *45*(11), 3337–42. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006309
- Weisskopf, M. G., Grodstein, F., & Ascherio, A. (2007). Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(5), 660–5. doi:10.1002/mds.21373

### 3.10 Tables

Table 1 - Demographics and clinical characteristics of Parkinson's disease (PD) patients

Variable	Never smokers (n=65)	Ever <sup>1</sup> smokers (n=74)	<i>p</i>
Age (years), mean (SD)	64.50 (7.98)	65.89 (8.25)	.34
Female Gender, frequency (%)	23 (35.38)	19 (25.68)	.25
Education (years), mean (SD)	12.58 (4.88)	11.66 (4.55)	.28
Disease duration (years), mean (SD)	5.53 (4.80)	7.54 (6.55)	.06
Hoehn and Yahr (score), mean (SD)	1.96 (0.54)	2.06 (0.37)	.25
MMSE (score), mean (SD)	27.02 (2.14)	25.88 (2.52)	<.01**
Smoking pack-years, mean (SD)	-	24.19 (20.47)	-
Past smokers – Years since quitting, mean (SD)	-	26.92 (13.51)	-

\*\**p* < .01.

*Note.*

<sup>1</sup>*Ever smokers is defined as past + current smokers.*



Table 2 - Frequencies of vascular risk factors in never and ever smokers

<b>Vascular risk factors</b>	<b>Never smokers (n=65)</b>	<b>Ever<sup>1</sup> smokers (n=74)</b>	<b>p</b>
Hypercholesterolemia, frequency (%)	19 (29.23%)	19 (25.68%)	.23
Hypertension, frequency (%)	15 (23.08%)	22 (29.73%)	.26
Myocardial infarct history, frequency (%)	7 (10.77%)	13 (17.57%)	.20
Diabetes (type II), frequency (%)	4 (6.15%)	6 (8.11%)	.60
Alcohol abuse history <sup>2</sup> , frequency (%)	2 (3.08%)	4 (5.41%)	.42
Stroke/TIA history, frequency (%)	1 (1.54%)	1 (1.35%)	.71

Note.

<sup>1</sup> *Ever smokers is defined as past + current smokers.*

<sup>2</sup> *Alcohol abuse history was defined as >24 drinks/week for men and >14 drinks/week for women.*

Table 3 - Bivariate Pearson's Correlations between the MMSE, demographics and clinical variables

<b>Variable</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
1. MMSE	-	-	-	-	-	-	-
2. Age	-.28*	-	-	-	-	-	-
3. Education	.43*	-.12	-	-	-	-	-
4. Hoehn & Yahr	-.06	.27*	-.29*	-	-	-	-
5. Duration of disease	.06	-.17	-.07	.12	-	-	-
6. Vascular risk factors (number)	-.04	.13	-.16	.01	-.35*	-	-
7. Pack-years of smoking	-.37*	.06	-.29*	.26	-.24	.15	-

\* $p < .05$ .

Table 4 - Multiple linear regression on the MMSE scores of past and current smokers (enter method)

<b>Variable</b>	<b>B</b>	<b>SE B</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Age (years)	-.08	.03	-.25	.03*
Education (years)	.17	.06	.32	.01 *
Smoking pack-years	-.03	.01	-.25	.04*
			<i>R</i> <sup>2</sup> =	.30
			<i>Adjusted R</i> <sup>2</sup> =	.26
			<i>F</i> =	7.84**

\**p* < .05. \*\**p* < .01.

# Chapitre 4: The Influence of Vascular Risk Factors on Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease

Maxime Doiron<sup>1,2</sup>

Mélanie Langlois<sup>3,4</sup>

Nicolas Dupré<sup>3,4</sup>

and

Martine Simard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> School of Psychology, Laval University, Canada

<sup>2</sup> Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Canada

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Laval University, Canada

<sup>4</sup> Department of Neurological Sciences, CHU de Québec (Enfant-Jésus), Canada.

Article en préparation.

Doiron, M., Langlois, M., Dupré, N., & Simard, M. (2015). The Influence of Vascular Risk Factors on Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease.

## 4.1 Résumé

L'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque reconnus pour les troubles cognitifs et la démence chez les personnes âgées autrement en santé. En revanche, les études sur l'impact des facteurs de risque vasculaire sur la cognition dans la maladie de Parkinson (MP) ont obtenu des résultats mitigés. Cette étude a pour objectif d'analyser le profil cognitif associé aux facteurs de risque cardiovasculaire dans la MP à l'aide d'un devis visant à répondre aux limites de la littérature précédente.

Un total de 367 patients MP *de novo* âgés de 50 ans et plus (H&Y = 1.0 à 2.0) ont été soumis à une évaluation clinique et neuropsychologique complète au début de l'étude et 24 mois plus tard. Une série de modèles linéaires mixtes ont été élaborés afin de déterminer les effets des facteurs de risque vasculaire sur la cognition, tout en contrôlant pour les caractéristiques démographiques et cliniques. Les variables cognitives étaient les scores Z normatifs à des tests de fonctionnement cognitif global, des habiletés visuospatiales, de la mémoire épisodique verbale, de la fluidité verbale sémantique, de l'attention et de la mémoire de travail.

Une longue histoire d'hypertension artérielle et une pression différentielle plus élevée étaient des prédicteurs significatifs pour des scores Z plus faibles sur les mesures de rappel libre immédiat et différé, de reconnaissance et de fluidité verbale sémantique. En moyenne, chaque augmentation de 10 mmHg sur la pression différentielle était associée à une diminution de 0.08 point sur les scores Z cognitifs. Les effets étaient indépendants de l'âge, de l'éducation, de la durée de la maladie, de la sévérité de l'atteinte motrice, de la dose d'équivalence totale de la lévodopa et des symptômes dépressifs. L'hyperlipidémie, le diabète et l'indice de masse corporelle n'étaient associés à aucune variable cognitive.

Ces résultats sont compatibles avec les études précédentes suggérant que l'hypertension a des effets délétères sur la mémoire épisodique verbale et la mémoire sémantique dans la MP. Les recherches futures devraient analyser le lien entre les lésions de la matière blanche et l'hypertension dans la MP.

## 4.2 Abstract

Hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and obesity are well-established risk factors for cognitive impairment and dementia in older adults. In contrast, previous studies about the impact of vascular risk factors on cognition in Parkinson's disease (PD) have yielded mixed results. We address the limitations of previous literature to investigate the cognitive profile associated with cardiovascular risk factors in PD.

A total of 367 untreated and non-demented patients aged 50 years and older with early PD (H&Y = 1.0 – 2.0) underwent a comprehensive clinical and neuropsychological assessment at baseline and 24 months later. A series of linear mixed models were built to determine the effects of vascular risk factors on cognition while controlling for patient and disease characteristics. The cognitive outcomes included norm-referenced Z-scores of tests of global cognition, visuospatial skills, verbal episodic memory, semantic verbal fluency, attention, and working memory.

A longer history of hypertension and a higher pulse pressure were significant predictors of lower Z-scores on measures of immediate and delayed free recall, recognition, and verbal fluency. On average, every 10 mmHg increase in pulse pressure was associated with a 0.08 reduction on the cognitive Z-scores. The effects were independent of age, education, disease duration, motor impairment, medication and depressive symptoms. Hyperlipidemia, diabetes, and body mass index were not associated with any cognitive outcome.

Our results are in line with previous studies suggesting that hypertension exerts a detrimental effect on verbal episodic and semantic memory in PD. Future research should investigate white matter alterations in relation to hypertension.

### 4.3 Introduction

Hypertension, diabetes, and hyperlipidemia are vascular risk factors (VRFs) associated with cerebrovascular disease and cognitive impairment in otherwise healthy older adults [1]. It is hypothesized that VRFs in combination with aging may lead to chronic widespread hypoperfusion by promoting microvascular changes, endothelial disorders, and blood-brain barrier disruptions. The resulting ischemic stress may in turn induce leukoariosis and diffuse white matter microlesions that manifest as white matter hyperintensities on MRI [2]–[4]. White matter connecting subcortical structures to the frontal lobe and the basal ganglia are particularly vulnerable to small vessel disease, so cognitive impairment is more likely to stem from damage in those regions [2], [3]. Consequently, there is increasing evidence that VRFs contribute to the pathogenesis of cognitive decline, psychiatric disorders, and dementia in otherwise healthy older adults [5]–[7].

In contrast, relatively few studies have investigated the vascular contribution to cognitive impairment in Parkinson's disease (PD), and the results are inconsistent [8]–[11]. One reason for this is that it is still unclear whether the reduced autonomic activity in untreated PD lowers the risk of co-occurring hypertension, diabetes, and hyperlipidemia [12], or whether those same VRFs could instead be risk factors for PD itself [13]–[15]. Moreover, treatment of the motor symptoms of PD with levodopa is known to exert a hypotensive effect that may confound those results [16]. Accordingly, the few studies that have investigated the effects of VRFs on cognitive impairment and dementia in PD have yielded mixed results.

For instance, one study based on 341 PD patients found that hypertension and pulse pressure, but not hypercholesterolemia and diabetes, contributed significantly to impairment of executive functions and episodic memory [11]. Another study reported the negative effect of hypertension on verbal fluency and recall in 1,948 PD patients [17]. Furthermore, blood lipids, specifically plasma ceramide and glucosylceramide, were found in significantly higher levels in PD patients with cognitive impairment compared to cognitively intact patients [18]. A cross-sectional study of 148 PD patients also found that diabetes was associated with more severe global cognitive impairment, independently of age, Hoehn and Yahr stage, and disease duration [19]. On the other hand, other studies have reported that VRFs do not represent significant risk factors for cognitive impairment and dementia in PD [8], [9], [20]–[22].

The general lack of replicated results poses a problem, and there are several limitations in the previous studies, such as small sample sizes [8], [9], [22] or limited cognitive assessment [17]. Most studies did not assess the impact of subclinical depressive symptoms and motor impairment severity on cognitive performance. The results for time sensitive cognitive tests that require motor efforts may have been altered by the severity of motor disability. It is critical to control for the effect of disease severity in order to assess the vascular contribution to cognitive impairment in PD, because both VRFs in older adults without PD and PD disease progression are associated with a profile of frontal-subcortical-mediated executive impairment [1], [23]. Besides, some of those studies only considered the cognitive status (demented/non-demented) instead of the cognitive profile of the individual subject. This less sensitive methodology restricted any possible inferences being made for PD patients with mild cognitive impairment (MCI) [24]. There is also no data for untreated PD patients. Finally, the operationalization of VRFs was also often oversimplified (presence/absence) to capture the essence of their relationship with neurocognitive measures.

#### **4.4 Objectives**

Given that MCI is a frequent condition in people suffering from PD, even in early untreated patients [25], [26], there is a necessity to further investigate VRFs as potential risk factors for cognitive impairment. In an effort to respond to the limitations of previous studies, our objective is to investigate hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and body mass index as possible risk factors for cognitive impairment in a large cohort of early untreated and non-demented PD patients who were assessed at baseline and 24 months later.

#### **4.5 Methods**

##### **4.5.1 Participants**

Data used in the preparation of this article were downloaded from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) (for up-to-date information on the study, visit [www.ppmi-info.org](http://www.ppmi-info.org)). The PPMI received approval from the institutional review boards of all participating centers, and all enrolled participants provided written informed consent.

The main eligibility criteria for the PD participants in the PPMI study were 1) a diagnosis of PD for two years or less at screening; 2) a Hoehn and Yahr stage of 1.0 or 2.0 at baseline; 3) confirmation by DaTSCAN of a dopamine transporter deficit; 4) the patient was not expected to require antiparkinsonian treatment within at least six months after baseline; and



5) the patient was 30 years of age or older at the time of the PD diagnosis. The main exclusion criteria were 1) a clinical diagnosis of dementia as per the Movement Disorder Society criteria [27]; 2) current use of levodopa, dopamine agonists, MAO-B inhibitors, amantadine, or other antiparkinsonian agents; 3) prior use of levodopa or dopamine agonists for more than 60 days; 4) use of drugs that might interfere with dopamine transport SPECT imaging; 5) use of anticoagulants; and 6) use of investigational drugs or devices within 60 days prior to baseline.

The database originally included 422 patients with idiopathic PD. For this paper, patients were excluded from the analyses if 1) they were under the age of 50, in order to exclude cases of early-onset PD (n= 49), or 2) there were too many cognitive data missing for the purposes of this study (n= 6). Data from 367 PD patients at baseline and 310 patients at the 24-month follow-up were finally analyzed.

#### 4.5.2 Protocol

After an initial screening, the PPMI participants underwent a comprehensive clinical assessment at baseline, which entailed clinical and neurological examinations, biological sampling, neuropsychological evaluations, and neuroimaging protocols. Participants were reassessed approximately 24 months later.

#### 4.5.3 Tests and Questionnaires

Motor impairment was assessed by Part III of the Movement Disorder Society's revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III; 0–132, lower is better). The Modified Schwab & England Activities of Daily Living Scale was used to estimate functional autonomy (0–100%, higher is better). Depressive symptoms were investigated with the Geriatric Depression Scale (GDS-15; cut-off for depression  $\geq 5/6$ ). Global cognitive function was assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; 0–30, higher is better; cutoff for MCI  $< 26$ ), while executive functions were measured with the Wechsler Adult Intelligence Scale IV – Letter-Number Sequencing (LNS) test, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), and a verbal fluency task that included three semantic categories (animals, vegetables, and fruits). Episodic memory functions were evaluated with the Revised Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R) and visuospatial skills with the Benton Judgment of Line Orientation (BJLO) test. The PPMI database provided norm-referenced scores based on test manuals or on previously published norms. All scores were converted into Z-scores.

#### 4.5.4 Vascular Risk Factors Assessment

Current medical conditions, vital signs, weight, and height were documented after each visit. Obesity was defined as a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Blood pressure readings were recorded after one to three minutes of quiet rest. Pulse pressure values (mmHg) were computed by subtracting the diastolic reading from the systolic one. Blood samples were collected in the morning after an eight-hour fast and laboratory tests included plasma levels (mg/dL) of total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides. Data about the number of years with hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, and the use of antihypertensive, hypolipidemic, and/or anti-diabetic agents were retrieved from the general medical history questionnaire.

#### 4.5.5 Statistical Analyses

The eight outcomes of this study were the norm-referenced Z-scores of 1) the MoCA; 2) the BJLO test; 3) the HVLTR-immediate free recall; 4) the HVLTR-delayed free recall; 5) the HVLTR-recognition index; 6) the LNS test; 7) the semantic verbal fluency test; and 8) the SDMT. Exploratory Pearson's correlations between the results of cognitive tests, VRFs, depression, motor, and demographic variables were computed separately for baseline and follow-up visits. Variables with at least one significant correlation with a cognitive test were included in the regression models.

A repeated-measures regression framework was developed to study the effect of the number of years with hypertension and pulse pressure on cognitive functions while controlling for age, education, disease duration, motor symptoms, PD medication and depressive symptoms. For each cognitive outcome, a MIXED procedure of the SAS program [28] was used with a repeated statement, and with the covariance structure that minimized the Akaike criterion. The Kenward-Roger method was used to calculate the degrees of freedom. This statistical method allowed for an unbalanced design because of missing data due to the fact that some participants had not yet completed their follow-up visits. This approach takes into account the significant correlations between the two observations by subject, i.e., the non-independent subject's residuals. Although initially untreated, a significant percentage of the study participants had started levodopa-based treatment at the time of their follow-up visits. Thus, to account for the documented antihypertensive effect of levodopa [16], levodopa equivalent daily doses were also included in the linear mixed regression models. All normality and homogeneity assumptions were verified, except for the MoCA.

The MoCA residuals had notable violations of the normality assumptions due to a ceiling effect, so the scores were inverted and a generalized linear mixed regression model with the Poisson distribution was used instead, with the subjects as a random factor. The GLIMMIX procedure was used with a random statement to account for the correlation between the two observations for each subject.

## 4.6 Results

### 4.6.1 Demographics and Clinical Profiles

The participants' characteristics and clinical profiles at baseline and at the 24-month follow-up visit are shown in Table 1. Although a few subjects at baseline had MoCA scores suggestive of dementia, participants with a clinical diagnosis of dementia [27] were excluded from the PPMI study. The lowest scores from the Schwab and England Activities of Daily Living scale reflect that functional autonomy has been preserved in all subjects, with only three individuals below 80% (i.e., completely independent in most chores). Hence, the sample at baseline consisted of 367 untreated and non-demented early PD patients. At the 24-month follow-up, 87.1% of the patients had started treatment with an antiparkinsonian agent. Despite having Hoehn and Yahr stages ranging from 1.0 to 4.0 at follow-up, only three participants were actually at stage 4.0 and twelve were at stage 3.0.

### 4.6.2 Vascular Risk Factors

#### 4.6.2.1 Frequency

Figure 1 shows the relative frequency of VRFs and heart disease across the whole sample at baseline and at follow-up. Hypertension was by far the most prevalent comorbid condition, present in 35.4% of the baseline and 41.1% of the follow-up sample ( $p = .182$ ). There was no significant change in the representation of the other VRFs between the two time points.

#### 4.6.2.2 Exploratory correlations

Tables 2 and 3 present the results of exploratory bivariate Pearson's correlations between the patients' characteristics and cognitive Z-scores at the baseline and the 24-month follow-up assessments, respectively. Age, education, disease duration, motor impairment as per the UPDRS-III, and the Geriatric Depression Scale scores were significantly correlated ( $p < .05$ ) with at least one cognitive outcome and were thus included as covariates in the regression models. Despite the fact that levodopa daily dose equivalent (LEDD) did not

correlate with any cognitive outcomes nor with any vascular risk factors measures, it was included in the models because of possible interaction effects.

The number of years with hypertension and pulse pressure were both associated with worse cognitive outcomes. At baseline (Table 2), having more years with hypertension was associated with worse scores on the HVLT-R-immediate and -delayed free recall conditions, while higher pulse pressure was associated with lower BJLO and LNS scores. At the follow-up visit (Table 3), associations between hypertension and higher pulse pressure and the cognitive outcomes were more consistent. Specifically, both VRFs were negatively correlated with the MoCA scores, the HVLT-R-delayed free recall, the HVLT-R-recognition index, and the semantic verbal fluency test (all with Bonferroni-corrected  $p < .006$ ). The number of years with hypertension was also correlated with the HVLT-R-immediate free recall ( $r = -.173$ ,  $p = .002$ ), although pulse pressure was not ( $r = -.067$ ,  $p = .241$ ).

Regarding hyperlipidemia, only the level of HDL cholesterol (mg/dL) was negatively correlated with performance on the BJLO at baseline ( $r = -.175$ ,  $p = .038$ ) as shown in Table 2. This result is unexpected and could be a type I error because blood lipid panels were available only at baseline and only for 141 of the 367 participants, which were significantly older ( $p < .001$ ) than those without data about blood lipids.

The number of years with diabetes was not correlated with any cognitive outcome at baseline or follow-up. Only 19 subjects had a history of diabetes, which limited further investigation of this VRF.

Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) was only associated with the verbal fluency Z-score at 24 months ( $r = -.115$ ,  $p = .044$ ). However, it fell short of significance when correcting for multiple comparisons, so it was not included in the regression models.

#### 4.6.2.3 *Linear mixed regression models*

Table 4 shows a summary of the fully adjusted linear mixed models in which hypertension and/or pulse blood pressure were significant predictors of cognitive function, independently of age, education, disease duration, motor impairment, and depressive symptoms. All  $p$  values were Bonferroni-corrected within each model.

A longer history of hypertension significantly predicted worse HVLT-R-immediate free recall ( $p = .003$ ), as did motor impairment (MDS-UPDRS-III) and depressive symptoms (GDS-15).

Education contributed to higher scores ( $p < .001$ ). However, pulse pressure was not significantly associated with the HVLТ-R-immediate recall Z-scores ( $p = .676$ ).

Both the number of years with hypertension ( $p = .007$ ) and pulse pressure ( $p = .048$ ) significantly predicted lower performance on the HVLТ-R-delayed recall model. With an increase of 10 mmHg in pulse pressure, there was a 0.08 reduction on the Z-score. Higher education contributed to higher scores ( $p < .001$ ), while the MDS-UPDRS-III ( $p = .004$ ) and the GDS-15 ( $p < .001$ ) predicted worse scores.

With regard to the HVLТ-R-recognition model, the number of years with hypertension ( $p = .018$ ) was a significant predictor of lower performance in the fully adjusted model, but the pulse pressure fell short of significance after statistical correction ( $p = .081$ ). Again, higher education was associated with higher recognition Z-scores ( $p < .001$ ), while the MDS-UPDRS-III ( $p = .004$ ) and the GDS-15 ( $p = .005$ ) predicted worse scores.

In the verbal fluency model, pulse pressure significantly predicted lower Z-scores ( $p = .001$ ) and so did the number of years with hypertension ( $p = .022$ ). For every 10 mmHg increase in pulse pressure, a 0.08 reduction was observed in the Z-score. This time, neither motor impairment nor depressive symptoms were significantly associated with verbal fluency scores. Surprisingly, higher education was associated with lower verbal fluency Z-scores ( $p = .010$ ). This effect was also observed in the negative Pearson's correlations presented in Table 2 for baseline ( $r = -.112, p = .033$ ), and Table 3 for follow-up ( $r = -.138, p = .015$ ). We hypothesized that since the verbal fluency scores were already normed Z-scores adjusted for both age and education, individuals with many years of schooling would be more heavily penalized for every error, since we were controlling for that variable twice. The negative effect of education on verbal fluency did indeed become non-significant after applying a Winsorizing procedure to limit the upper values for education.

In every model, the pulse pressure  $\times$  LEDD interaction was never significant and was not included in the final models. We also explored the MDS-UPDRS-III  $\times$  pulse pressure interaction to test for a possible relationship between PD severity and the effect of pulse pressure on cognition [11], but it was not significant in any of the models. Neither age nor disease duration was proven to contribute significantly to the predictions. Every model was checked carefully for multivariate outliers. In every case, the outliers represented less than 1% of the total sample and did not significantly affect the pattern or the significance of the results reported here.

The other models are not presented because the number of years with hypertension and pulse pressure were not significant predictors of the norm-referenced Z-scores on the MoCA, the BJLO, the LNS test, or the SDMT (with  $p < .05$ ).

## 4.7 Discussion

The overarching objective of this study was to investigate the influence of VRFs on the neurocognitive profile of untreated and non-demented early PD patients. The main findings are that a longer history of hypertension and higher pulse pressure are associated with impairment of verbal episodic memory and semantic verbal fluency.

Although these effects are relatively weak, they are clinically relevant for three principal reasons. First, they occur independently of age, education, disease duration, motor impairment, PD medication and depressive symptoms. Second, they exert a detrimental effect even in the early stages of PD. Third, they are detectable even in the context of MCI. These results are compatible with literature that supports the deleterious effect of hypertension in older adults, especially on executive functions and episodic memory [29], [30]. Free recall involves the efficient activation of retrieval strategies while semantic verbal fluency involves initiation; both are related to executive processes. However, we did not find evidence of an association between cognitive functions and hyperlipidemia, diabetes, and body mass index in our sample of PD patients, despite previous research in older adults reporting them as important risk factors for cognitive impairment and dementia [1]. Since 68% of the baseline blood sample analyses were missing and as such none were available for the 24-month follow-up, additional analysis of the PPMI data is warranted as the study progresses. The rare occurrence of diabetes may also explain this discrepancy, and it may be related to the fact that the mean body mass indexes are close to the normal measurement in our sample.

Our findings are also in line with another study in PD that reported worse executive function and delayed verbal memory in the presence of hypertension [11]. Another study also found that hypertension was more frequent in PD patients with dementia than in those without [31]. Several factors may account for the discrepancies between our results and those of other authors who did not find a significant contribution of hypertension to cognitive impairment in PD [8], [9], [20]–[22]. First, the classification by cognitive status adopted by all five studies (e.g., demented vs. non-demented, or mild cognitive impairment vs. cognitively normal) is less sensitive to smaller variations of cognitive function than continuous dependent variables

such as Z-scores, especially in non-demented subjects with mild cognitive impairment. There is a significant loss of information inherent to group averaging, especially when compared to utilizing a more comprehensive neuropsychological assessment to define outcomes. Besides, the smaller samples of these contradictory studies may have provided insufficient statistical power to detect the relatively small effects we observed in the present study. Furthermore, it is possible that the levodopa-based treatment taken by most of the participants in the other studies could have mitigated the relationship between hypertension and cognitive impairment [16].

We chose pulse pressure as a parallel measure of blood pressure-related vascular burden because it has been documented as a more sensitive predictor of cardiovascular risk than systolic or diastolic pressure alone in individuals aged 60 years and older [32]. Our results with pulse pressure are compatible with the literature on otherwise healthy elderly individuals [33] and with the findings of the only other study investigating pulse pressure and the cognitive profile in PD [11]. The latter study included 341 patients with a mean age and education similar to our study, but with significantly longer disease duration and more severe motor impairment. They found that the presence of hypertension and higher pulse pressure was associated with lower composite Z-scores for delayed verbal memory and executive functions, independent of disease duration and motor impairment [11]. However, there was a significant interaction between pulse pressure and UPDRS scores such that pulse pressure exerted a stronger effect as disease severity increased. We did not find such an interaction in our own models, probably because our patients were at earlier stages of the disease and presented with a lesser degree of motor impairment. Our findings are in agreement with the body of evidence suggesting that the association between vascular pathology and cognitive impairment varies with the severity of the disease [9], [11], [34], [35].

Executive functions and episodic memory are supported by a complex neurocircuitry involving frontal and temporal lobes as well as subcortical structures [36], [37]. A cognitive profile of executive dysfunction combined with retrieval deficits improved by cueing is often associated with underlying subcortical ischemic vascular disease and increasing leukoaraiosis [38], [39]. Yet, this profile is also typical of PD-associated cognitive changes [40]. Thus, the vascular nature of cognitive impairment in PD is difficult to discern from the deficits that stem from the neuropathological changes associated with the normal progression of the disease, although our data suggest an additive effect.

There are several limitations to this study. First, although the cognitive battery we used is more extensive than those of most previous studies, it is relatively limited in comparison to the recommendations of the Movement Disorder Society for the level II diagnosis of mild cognitive impairment [41]. Also, the PPMI study did not record smoking history, which may be associated with cognitive impairment in PD [42], [43]. High levels of plasma homocysteine and orthostatic hypotension are other health comorbidities that could have exerted an effect on cognition and interacted with VRFs [10], [11], but they were not sufficiently documented to conduct additional analyses.

The complex interplay between VRFs, cognitive function, and PD is indeed difficult to decipher. On one hand, studies have reported the protective hypotensive effect of PD treatment with levodopa [44] as well as a reduced risk for cardiovascular risk factors secondary to a reduced autonomic activity with PD progression [12]. On the other hand, patients with PD still present with VRFs that seem also to contribute to other aspects of the disease such as motor symptoms [45]. Nevertheless, the present study highlights the importance of managing cardiovascular health and controlling high blood pressure given the high risk for cognitive impairment and dementia in PD. Subclinical depressive symptoms should also be given further consideration, given that they contributed significantly to cognitive impairment in our study. Further investigation of structural and functional changes in relationship to cognitive impairment and cerebrovascular burden is warranted.

## **4.8 Acknowledgements**

Data used in the preparation of this article were obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) study (for up-to-date information on the study, visit [www.ppmi-info.org](http://www.ppmi-info.org)).

## **4.9 Authors' Roles**

Maxime Doiron designed the study, prepared and analyzed the data and wrote the manuscript. Mélanie Langlois, Nicolas Dupré and Martine Simard reviewed and commented the manuscript, and contributed to the discussion.

## **4.10 Financial disclosures**

Maxime Doiron is supported by a doctoral training award from Parkinson Society Canada and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) – Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction [#201210]. Mélanie Langlois and Nicolas Dupré are both supported by



the Réseau Parkinson Québec (Fonds de recherche en santé du Québec). Martine Simard is engaged in research funded by the CIHR – Institute of Aging [operating grant #266909 and others] and by the Alzheimer Society Research Program and Pacific Alzheimer Research Foundation.

## 4.11 References

1. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2060–2067.
2. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci* 2013;5:17.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-2713.
4. Villeneuve S, Jagust WJ. Imaging Vascular Disease and Amyloid in the Aging Brain: Implications for Treatment. *J Prev Alzheimer's Dis* 2015;2:64–70.
5. Zhao Q, Roberts RO, Ding D, Cha R, Guo Q, Meng H, et al. Diabetes is Associated with Worse Executive Function in Both Eastern and Western Populations: Shanghai Aging Study and Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimer's Dis* 2015;47:167–176.
6. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *J Affect Disord* 2015;190:235–240.
7. Kesse-Guyot E, Lassale C, Assmann KE, Andreeva VA, Julia C, Blacher J, et al. Are different vascular risk scores calculated at midlife uniformly associated with subsequent poor cognitive performance? *Atherosclerosis* 2015;243:286–92.
8. Rektor I, Goldmund D, Sheardová K, Rektorová I, Michálková Z, Dufek M. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2009;15:24–29.
9. Slawek J, Wiczorek D, Derejko M, et al. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008;42:505–12.
10. Doiron M, Simard M. Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review. In: Martins ML. Ed. *Neurodegeneration* 1st ed. 2012; p323-362.
11. Jones JD, Jacobson C, Murphy M, Price C, Okun MS, Bowers D. Influence of hypertension on neurocognitive domains in nondemented Parkinson's disease patients. *Parkinsons Dis* 2014;2014:507529.

12. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006;37:1184–1188.
13. Zhang P, Tian B. Metabolic syndrome: an important risk factor for Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:729194.
14. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1688–1695.
15. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 2011;57:1094–1100.
16. Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2014;20:815–818.
17. Jones JD, Malaty I, Price CC, Okun MS, Bowers D. Health comorbidities and cognition in 1948 patients with idiopathic Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2012;18:1073–8.
18. Mielke MM, Maetzler W, Haughey NJ, et al. Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *Public Library of Science* 2013;8(9):e73094.
19. Bohnen NI, Kotagal V, Müller MLTM, et al. Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Park Rel Dis* 2014;20:1394–1398.
20. Haugarvoll K, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;112:386–390.
21. Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, et al. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neuroimage* 2009;47:2083–2089.
22. Lee S-J, Kim J-S, Yoo J-Y, Song I-U, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:227–233.
23. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 2013;7:193–224.
24. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349–356.

25. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:919–927.
26. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1215–1220.
27. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007;22:1689–1707.
28. SAS. SAS/STAT 9.3 User's Guide. SAS Institute Inc., Cary, NC. 2011. p. 8640.
29. Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the Brain: Vulnerability of the Prefrontal Regions and Executive Functions. *Behav Neurosci.* 2003;117:1169-1180.
30. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;78:1325–1330.
31. Zoccollella S, dell'Aquila C, Abruzzese G, et al. Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia. *Mov Dis* 2009;24:1028–1033.
32. Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J* 2005;26:2120–2126.
33. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:501–509.
34. Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP. Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2006;21:223–229.
35. Mak E, Dwyer MG, Ramasamy DP, et al. White Matter Hyperintensities and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *J Neuroimaging* 2015;25:754–760.
36. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:86–104.
37. Zhang J, Xu K, Wei D, et al. The Effects of Bushen Capsule on Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients: A Pilot Placebo Controlled fMRI Study. *J Alzheimers Dis* 2015;46:665–676.

38. Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:28–33.
39. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:217–220.
40. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Dis* 2011;26:1814–1824.
41. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Dis* 2012;27:349–356.
42. Weiskopf MG, Grodstein F, Ascherio A. Smoking and cognitive function in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007;22:660–665.
43. Doiron M, Dupré N, Langlois M, Provencher P, Simard M. Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Aging Ment Health*. 2015; epub ahead of print.
44. Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2014;20:815–818.
45. Kotagal V, Albin RL, Müller MLTM, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:1514–1520.

## 4.12 Tables

Table 1 - Demographics and clinical profiles of the sample at baseline (n = 367) and at the 24-month follow-up (n = 310).

Variables	Baseline			24 months		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Age (years)	63.8	7.6	49.6 – 84.9	65.9	7.7	51.6 – 86.8
Female Gender, frequency (%)	34.9	–	–	34.8	–	–
Education (years)	15.5	3.0	5.0 – 26.0	15.5	2.9	5.0 – 26.0
Disease duration (months)	6.6	6.6	0.0 – 36.0	31.7	7.1	20.0 – 67.0
Hoehn and Yahr stage	1.6	0.5	1.0 – 2.0	1.8	0.5	1.0 – 4.0
MDS-UPDRS – part III, (pre-dose)	20.9	8.8	4 – 49	26.2	11.3	3 – 66
Geriatric Depression Scale (GDS-15)	2.3	2.5	0 – 14	2.7	3.0	0 – 15
Schwab and England – Activities of Daily Living (%)	93.2	5.9	70 – 100	88.4	8.1	60 – 100
Use of any antiparkinsonian agents at 24 months (%)	–	–	–	87.1	–	–
Levodopa (%)	–	–	–	44.2	–	–
Dopamine agonists (%)	–	–	–	33.9	–	–
Other antiparkinsonian medication (%)*	–	–	–	32.6	–	–
Levodopa equivalent daily dose (LEDD, mg)	–	–	–	303.7	304.2	0.0 – 2314.2
Montreal Cognitive Assessment (MoCA, 0 – 30)	27.0	2.3	17 – 30	26.0	3.2	9 – 30
Norm-referenced cognitive Z-scores						
Benton Judgment of Line Orientation	0.7	1.0	- 2.3 – 2.5	0.7	1.0	- 2.7 – 2.4
Hopkins Verbal Learning Test – Immediate recall	- 0.4	1.1	- 2.7 – 2.3	- 0.5	1.1	- 2.8 – 2.3
Hopkins Verbal Learning Test – Delayed recall	- 0.5	1.0	- 2.9 – 1.4	- 0.4	1.1	- 2.9 – 1.4
Hopkins Verbal Learning Test – Recognition	- 0.4	1.0	- 2.6 – 1.2	0.0	0.8	- 2.5 – 0.8
Letter-Number Sequencing	0.5	0.9	- 2.7 – 2.7	0.4	1.0	- 2.7 – 3.0
Verbal Fluency (Animals, Vegetables, Fruits)	0.1	1.0	- 2.8 – 2.9	0.2	1.1	- 2.8 – 3.0
Symbol Digit Modalities Test	- 0.5	0.9	- 2.9 – 2.1	- 0.5	1.0	- 2.9 – 2.5

*Note.* MDS-UPDRS, part III (Movement Disorder Society Revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III – motor examination). \*Other parkinsonian medication included MAO-B and COMT inhibitors as well as Amantadine.

Table 2 - Exploratory Pearson's Correlations between Patients Characteristics and Cognitive Z-scores at Baseline (n = 367)

	Norm-Referenced Z-Scores							
	MoCA	BJLO	Imm. Recall	Del. Recall	Recognition	LNS	V. Fluency	SDMT
<b>Patients characteristics</b>								
Age (years)	-.126*	-.144**	.061	.029	-.040	-.079	-.046	-.023
Education (years)	.079	.043	.166**	.213**	.132*	.186**	-.112*	-.034
Disease duration (months)	-.036	-.026	.057	.053	.034	.144**	-.050	.012
MDS-UPDRS, part III	-.093	-.131*	-.139**	-.112*	-.168**	-.013	-.066	-.183**
Geriatric Depression Scale	.045	-.056	-.138**	-.135*	-.117*	-.056	-.046	-.101
<b>Vascular risk factors</b>								
Hypertension (years)	-.076	.003	-.119*	-.109*	-.061	-.083	-.055	.006
Pulse pressure (mm Hg)	-.041	-.106*	-.001	-.066	.011	-.151**	-.094	-.022
Hyperlipidemia (years)	.037	-.010	-.065	-.004	-.006	-.063	-.040	-.015
HDL cholesterol (mg/dL)	.102	-.175*	.039	-.123	-.027	-.046	-.005	-.014
LDL cholesterol (mg/dL)	.088	.001	-.032	-.122	-.035	.089	.075	-.044
Total cholesterol (mg/dL)	.105	-.121	-.029	-.136	-.056	.044	.042	-.019
Triglycerides (mg/dL)	.011	-.091	-.114	-.152	-.107	-.086	-.143	-.038
Diabetes (years)	-.040	-.035	-.002	-.044	-.043	-.071	-.071	-.071
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	-.022	.023	-.058	-.044	-.089	-.044	-.081	.034

\* $p \leq .05$ . \*\* $p \leq .01$ .

*Note.* Pulse blood pressure was computed by subtracting the diastolic from the systolic reading. *Legend.* MoCA (Montreal Cognitive Assessment), BJLO (Benton Judgement of Line Orientation Test), Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLТ), Recall (HVLТ immediate free recall), Del. Recall (HVLТ delayed free recall), Recognition (HVLТ recognition index), LNS (WAIS-IV Letter-number sequencing subtest), Fluency (Verbal Fluency, total of 3 trials: animals, vegetables and fruits), SDMT (Symbol Digit Modalities Test), MDS-UPDRS, part III (Movement Disorder Society Revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III – motor examination).



Table 3 - Exploratory Pearson's Correlations between Patients Characteristics and Cognitive Z-scores at the 24-month Follow-Up (n = 310)

	Norm-Referenced Z-Scores							
	MoCA	BJLO	Imm. Recall	Del. Recall	Recognition	LNS	V. Fluency	SDMT
<b>Patients characteristics</b>								
Age (years)	-.293**	-.148**	-.075	-.146*	-.080	-.083	-.097	-.168**
Education (years)	.100	-.012	.150**	.074	.147*	.147**	-.138*	-.046
Disease duration (months)	.043	-.006	.033	.033	.095	.073	.018	-.072
MDS-UPDRS, part III	-.214**	-.102	-.184**	-.206**	-.131*	-.142**	-.123*	-.249**
LEDD (mg)	-.019	.037	.054	.047	.036	.039	.031	.070
Geriatric Depression Scale	-.201**	-.079	-.210**	-.173**	-.145*	-.158**	-.044	-.209**
<b>Vascular risk factors</b>								
Hypertension (years)	-.161**	.047	-.173**	-.172**	-.160**	-.034	-.124*	-.078
Pulse pressure (mm Hg)	-.189**	-.050	-.067	-.165**	-.154**	-.101	-.117*	-.045
Hyperlipidemia (years)	-.026	.026	-.060	-.069	-.020	-.001	-.105	-.058
Diabetes (years)	-.058	.001	-.071	-.038	-.051	-.081	.014	-.012
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	-.030	.086	-.047	-.040	-.084	-.059	-.113*	-.048

\* $p \leq .05$ . \*\*  $p \leq .01$ .

*Note.* Pulse blood pressure was computed by subtracting the diastolic from the systolic reading. *Legend.* MoCA (Montreal Cognitive Assessment), BJLO (Benton Judgement of Line Orientation Test), Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLTL-R), HVLTL-recall (HVLTL-R immediate free recall), HVLTL-del. Recall (HVLTL-R delayed free recall), HVLTL-recognition (HVLTL-R recognition index), Letter-number seq. (WAIS-IV Letter-number sequencing subtest), Verbal Fluency (Total of 3 trials: animals, vegetables and fruits), SDMT (Symbol Digit Modalities Test), MDS-UPDRS, part III (Movement Disorder Society Revised Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III – motor examination), LEDD (Levodopa equivalent daily dose).

Table 4 - Summary of the Mixed Models with a Significant Effect of Hypertension and/or Pulse Pressure

	HVLТ-R – Immediate Recall				HVLТ-R – Delayed Recall				HVLТ-R – Recognition				Verbal Fluency (category)			
	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Fixed Effects</i>																
(Intercept)	-1.331	.538	-2.48	.013	-.580	.525	-1.10	.270	-.214	.392	-0.55	.585	1.445	.513	2.81	.005
Age	.007	.007	1.03	.304	.001	.006	0.04	.965	-.001	.005	-0.21	.832	-.001	.006	-0.17	.863
Education	.054	.016	3.32	.001	.058	.016	3.63	<.001	.044	.012	3.56	<.001	-.040	.016	-2.57	.010
Disease duration	.005	.007	0.66	.509	.002	.007	0.28	.778	.006	.005	1.21	.228	.003	.007	0.45	.651
Motor impairment	-.012	.004	-2.86	.004	-.012	.004	-3.01	.003	-.010	.003	-2.92	.004	-.006	.004	-1.52	.130
LEDD	.001	.001	0.09	.931	.001	.001	0.14	.885	-.004	.001	-0.34	.734	-.001	.001	-0.31	.758
Depressive symptoms	-.057	.016	-3.76	<.001	-.057	.016	-3.63	<.001	-.034	.012	-2.84	.005	-.017	.014	-1.24	.214
Hypertension	-.016	.005	-2.97	.003	-.014	.005	-2.70	.007	-.010	.004	-2.36	.018	-.012	.005	-2.30	.022
Pulse pressure	-.001	.003	-0.42	.676	-.008	.003	-1.98	.048	-.004	.002	-1.74	.081	-.008	.002	-3.26	.001
<i>Repeated Statement</i>																
Visit	.094	.192	.09	.623	-.087	.190	-0.46	.647	-.255	.147	-1.73	.084	-.050	.183	-0.27	.784

*Note.* *B* (estimate), *SE(B)* (standard error of the estimate), education (years), disease duration (months), motor impairment (Movement Disorder Society Revised Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, part III), LEDD (Levodopa equivalent daily dose), depressive symptoms (Geriatric Depression Scale – 15), pulse pressure (mm Hg), HVLТ (Hopkins Verbal Learning Test – Revised).

### 4.13 Figures

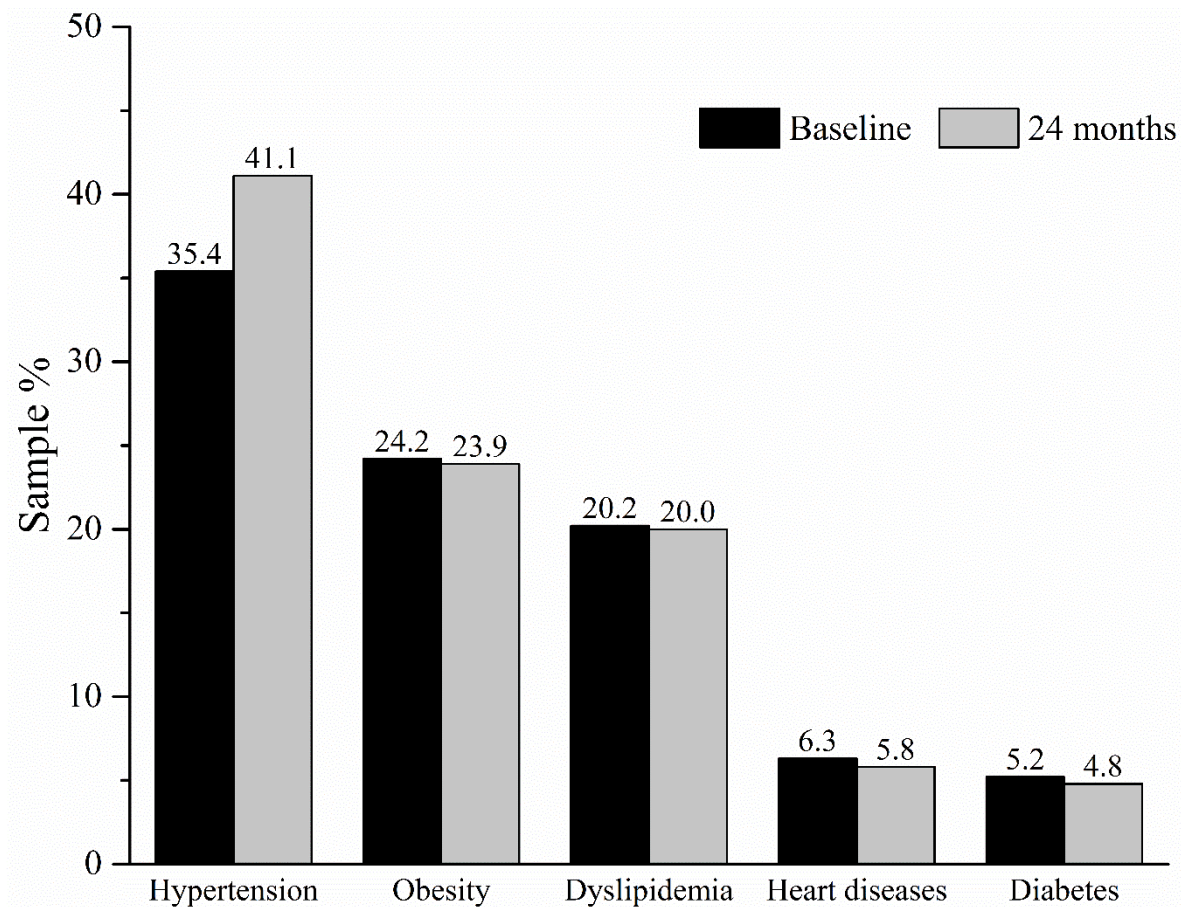


Figure 1 - Frequency of vascular risk factors in PD patients at baseline (n=367) and at 24 months (n=310). Obesity was defined as a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Heart diseases combined coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation and myocardial infarction.

# Chapitre 5: Vascular risk factors and cognition in healthy elderly and patients with Parkinson's disease

Maxime Doiron<sup>1,2</sup>

Mélanie Langlois<sup>3,4</sup>

Nicolas Dupré<sup>3,4</sup>

Pierre Provencher<sup>4</sup>

and

Martine Simard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> School of Psychology, Laval University, Canada

<sup>2</sup> Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Canada

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Laval University, Canada

<sup>4</sup> Department of Neurological Sciences, CHU de Québec (Enfant-Jésus), Canada.

Article en préparation.

Doiron, M., Langlois, M., Dupré, N., Provencher, P., & Simard, M. (2015). Vascular risk factors and cognition in healthy elderly and patients with Parkinson's disease.

## 5.1 Résumé

Les facteurs de risque vasculaire (FRV), tels que l'hypertension, les dyslipidémies, le diabète de type 2, le tabagisme et les maladies cardiaques jouent un rôle important dans la pathogenèse des maladies cérébrovasculaires, des troubles cognitifs et de la démence chez les personnes âgées. Toutefois, les études portant sur les effets des FRV sur les fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson idiopathique (MP) ont trouvé des résultats contradictoires.

Quatre-vingt-douze participants contrôles sains (HCs) et 52 patients MP (H & Y = 1.0 à 3.0), âgés de  $\geq 50$  ans, ont été évalués avec un questionnaire sur les antécédents médicaux et une batterie neuropsychologique. Une MANCOVA factorielle 3x2 a été réalisée pour étudier les effets simples et l'interaction du fardeau vasculaire, définie par le nombre total de FRV, et la population de l'échantillon (HCs, PD), sur cinq scores cognitifs composites calculés à partir des résultats aux tests individuels selon les données normatives.

Un fardeau vasculaire plus élevé était associé à des déficits cognitifs plus importants au niveau des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique, indépendamment de l'âge et de l'éducation. Les plus grandes tailles d'effets des FRV sur la cognition furent globalement trouvées dans le groupe de patients MP, mais l'interaction n'était pas significative après correction statistique. L'hypertension et l'hyperlipidémie, en particulier lorsqu'ils se présentaient en combinaison, représentaient une part importante de l'effet néfaste des FRV sur la cognition. Des analyses exploratoires supplémentaires dans le groupe des patients MP furent effectuées à l'aide de corrélations partielles contrôlant pour l'âge, le nombre d'années de scolarité, la dose d'équivalence totale de la lévodopa, et la durée de la maladie. Les tests des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique étaient les plus sensibles à la présence de FRV.

Cette étude met en évidence l'importance de la gestion de la santé cardiovasculaire afin de réduire le risque de troubles cognitifs. Les FRV devraient être systématiquement évalués et contrôlés dans une optique de prévention du déclin cognitif chez les patients souffrant de MP.

## 5.2 Abstract

Vascular risk factors (VRFs), such as hypertension, dyslipidemia, type-2 diabetes, smoking, and heart diseases play an important role in the pathogenesis of cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia in older adults. However, studies investigating the effects of VRFs on cognitive functions in idiopathic Parkinson's disease (PD) have found contradictory results.

Ninety-two healthy controls (HCs) and 52 PD patients (H&Y = 1.0 – 3.0), aged  $\geq 50$  years old were assessed with a medical history questionnaire and neuropsychological tests. A 3x2 between-subjects factorial MANCOVA was conducted to study the interaction and main effects of the vascular burden, defined by the total number of VRFs, and sample population (HCs, PD), on five cognitive composite Z-scores computed from norm-referenced scores on individual tests.

A greater vascular burden was associated with more severe impairments in the executive functions and episodic memory models, independently from age and education. The largest effect sizes were found in the PD group, but the interaction did not remain after statistical correction. Hypertension and hyperlipidemia, especially when present in combination, accounted for an important part of the detrimental effect on cognition. Additional exploratory partial correlations controlling for age, education, medication and disease duration were conducted in the PD group. Tests of executive functions and episodic memory were the most sensitive to the presence of VRFs.

This study highlights the importance of managing cardiovascular health in order to reduce the risk for cognitive impairment. VRFs should be assessed and controlled in order to avoid cognitive decline in PD.

### 5.3 Introduction

Modifiable vascular risk factors (VRFs) such as hypertension, dyslipidemia, type-2 diabetes, physical inactivity, smoking, and heart diseases are associated with cerebrovascular lesions [1]. VRFs are known to promote pathological changes in the circulatory and neurovascular systems through inflammatory and oxidative mechanisms, which can result in altered brain structures and functions. Thus, VRFs and cardiovascular disease can threaten cognitive integrity and functional autonomy, especially in aging older adults [2]. Accordingly, a large body of evidence supports the concept of vascular cognitive impairment [1,2], which is often associated with a profile of impaired executive functions, episodic memory, processing speed and attention [3,4].

This neurocognitive profile is also predominant in patients with Parkinson's disease (PD) [5,6], which makes it difficult to isolate the specific effects of VRFs in this disease. Other factors inherent to the neuropathology and treatment of PD hinder our understanding of the complex interplay between vascular pathology and cognitive impairment in this clinical population. For instance, levodopa treatment has been reported to have contradictory cardiovascular effects, by increasing levels of plasma homocysteine on one side [7], and by exerting sympathetic modulation and hypotensive effects on the other side [8]. Further, untreated PD is also associated with reduced autonomic activity and consequently with an allegedly lower incidence of VRFs [9]. Hence, the relatively scarce literature on the contribution of vascular pathology in cognitive impairment in Parkinson's disease (PD) has yielded mixed results [10–18]. Indeed, while some authors have found that VRFs are associated with worse global cognition [13,14], executive functions, attention, and memory [10,17], others have suggested that VRFs do not contribute to neurocognitive deficits in PD [12,15,18]. Regardless of their conclusions, most previous studies suffer from several important limitations. One particularly problematic and common approach was to compare the relative frequency of VRFs between groups of different cognitive status (e.g. cognitively normal, mild cognitive impairment, dementia) [12,13,17,18]. This design is less sensitive to subtle changes than psychometric measures, and limits any possible inferences on the effect sizes and on the specific profile of cognitive impairment associated with VRFs in PD. Further, almost all previous studies have investigated the effects of separate VRFs without considering the effects of combined VRFs and metabolic syndrome. It might be crucial to consider the cumulative vascular burden, given that a threshold effect has been reported for the influence of leukoaraiosis on neuropsychological alterations [19]. Finally, to our

knowledge, no studies have included a group of controls with VRF and vascular diseases but otherwise healthy elderly participants to determine the role of VRFs on the cognitive dysfunctions in patients with PD.

## **5.4 Objectives**

In an effort to respond to the limitations of previous research, we designed a study to investigate the impact of VRFs and cardiovascular diseases on different cognitive domains in healthy individuals and PD patients. The objectives of this study are threefold. First, we aimed to determine the impact of different levels of vascular burden on executive functions, attention, episodic memory, language, and visuospatial functions in both healthy controls and patients with PD. Second, we aimed to determine if the potential relationship between vascular burden and cognitive impairment is, at least in part, dependent on the population group. Finally, our third objective was to explore the possible impact of PD treatment and disease duration on the relationship between vascular burden and cognition.

## **5.5 Methods**

### **5.5.1 Participants**

Ninety-two healthy controls (HCs) and 52 patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease (PD) [20] participated in this study (Table 1). Control subjects were selected from the de-identified database of the *Geriatric Neuropsychology Laboratory at Laval University*, Quebec City Canada. Patients with PD were recruited from the *Movement Disorders Clinic of the CHU de Québec (Enfant-Jésus Hospital)* in Quebec City, Canada, and through the *Réseau Parkinson du Québec*, from 2013 to 2016. Participants had to be aged 50 years or older, presenting with or without VRFs, but otherwise free of other significant neurological or systemic diseases that could impair cognitive functions, with the exception of PD. Additional PD specific inclusion criteria were a Hoehn and Yahr stage ranging from 1.0 to 3.0 and being stable on antiparkinsonian medication for at least two months and psychotropic medication for at least three months. This study was approved by the ethics committee of all involved institutions and all participants provided written informed consent.

### **5.5.2 Neuropsychological Assessment**

Participants underwent a standardized psychiatric and neuropsychological assessment as well as a medical history questionnaire. The battery of cognitive tests included the Dementia Rating Scale – 2<sup>nd</sup> edition (DRS-2), the Trail Making Test (TMT) and the Stroop Color-Word



Interference Test from the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), the California Verbal Learning Test – 2<sup>nd</sup> edition (CVLT-II), two verbal fluency tasks (Letters [TNP] and Animals) and the copy of the clock (10 past 11). Normative data adjusted for age (or age and education) were obtained from test manuals or previously published norms and scores were converted to Z-scores. Five cognitive composite Z-scores were computed from the norm-referenced Z-scores: (1) Executive Functions, (2) Attention, (3) Episodic Memory, (4) Verbal Fluency, and (5) Construction. The tests and performance indices included in each composite Z-score are listed in Table 2. Because the PD group was recruited as part of another study, they were additionally assessed with: the Geriatric Depression Scale (GDS-15), the Starkstein Apathy Scale (SAS-14), the Similarities and the Digit Span Backwards subtests of the WAIS-IV, Baddeley's Dual Task, the Brief Visual Memory Test – Revised (BVM-T-R), the Boston Naming Test (BNT-15), Benton Judgment of Line Orientation (BJLO) and Benton Facial Recognition Test (BFRT).

### 5.5.3 Vascular Risk Factors Assessment

VRFs and vascular disease were recorded in a standardized medical history questionnaire. Accuracy of the self-reported data was verified, when possible, with medical records and the use of antihypertensive, hypolipidemic, and antidiabetic drugs. Individuals with a history of stroke ( $n = 3$  HCs) were excluded from the study. Given the large number of different VRFs and diseases, the low frequency of some conditions and the relatively limited sample size, several steps of dimensionality reduction were taken to achieve a practical level for analysis. We followed the principles of multivariable modelling suggested by the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) [21]. The presence/absence of VRFs and diseases were dichotomized and heart diseases such as coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure, and atrial fibrillation, as well as major cardiac procedures, were combined in the dichotomized heart disease category. Finally, three groups of vascular burden were created based on the total number of VRFs: 0 VRF, 1 VRF and two or more VRFs (2+ VRFs). This approach is in agreement with the findings of the CIVIC that reported increases in rates of cognitive impairment and mortality with the number of combined VRFs, regardless of their nature [21].

### 5.5.4 Statistical Analyses

A 3x2 between-subjects factorial multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was conducted to study the interaction and main effects of the vascular burden (0 VRF, 1 VRF, 2+ VRF) and population (HCs, PD) on the five cognitive composite Z-scores (Attention,

Executive Functions, Episodic Memory, Verbal Fluency, Construction). Age and years of education were added to the model as covariates. Normality, linearity and multicollinearity assumptions were verified at the univariate and multivariate levels. There were no multivariate outliers as per the Mahalanobis distances. The data violated the homogeneity of variance assumption, as per the Box's M Test,  $M = 314.905$ ,  $F = 3.755$ ,  $p < .001$ . Thus, Pillai's trace statistic was preferred over Wilk's Lambda, because it is more robust to unequal sample sizes and deviations from assumptions.

## 5.6 Results

### 5.6.1 Demographics

Table 1 shows the demographics, clinical features and VRFs of the 92 HCs and 52 PD participants. The HCs group was significantly younger, had a higher ratio of female to male participants, and significantly better global cognitive score on the DRS-2 than patients with PD (all with  $p < .01$ ). The difference in years of education fell short of significance when corrected for multiple comparisons ( $p = .048$ ).

### 5.6.2 Frequency of Vascular Risk Factors

Hypertension and hyperlipidemia were the most frequent VRFs in both groups. A series of Chi-square tests revealed that the relative distribution of VRFs did not differ between HCs and PD patients. In participants with only 1 VRF ( $n = 44$ ), hypertension was the most common ( $n = 25$ ), followed by hyperlipidemia ( $n = 13$ ), smoking ( $n = 5$ ), heart disease ( $n = 1$ ) and diabetes ( $n = 0$ ). In the 2+ VRF group ( $n = 40$ ), hypertension was the most prevalent ( $n = 38$ ), followed by hyperlipidemia ( $n = 34$ ), heart disease ( $n = 17$ ), diabetes ( $n = 11$ ) and current smoking ( $n = 2$ ). The most frequent combination was hypertension with hyperlipidemia ( $n = 32$ ). Of those participants, 18 also presented with either diabetes or heart disease and might have met the criteria for metabolic syndrome if blood glucose and lipid panels were available to confirm the diagnosis.

### 5.6.3 Exploratory Correlations and Composite Z-Scores Means

Table 2 presents the exploratory Pearson correlations between the cognitive tests and the vascular burden, hypertension, dyslipidemia, heart diseases, diabetes and smoking variables. Of note, hypertension and hyperlipidemia significantly correlated negatively with most measures of executive functions, episodic memory and attention. Current smoking was

significantly correlated with cued recall and recognition on the CVLT. Diabetes and heart diseases did not correlate significantly with any cognitive tests or domains.

#### 5.6.4 Multivariate Model

The MANCOVA revealed significant multivariate main effects for the vascular burden factor [Pillai's Trace = .203,  $F(10, 266) = 3.002$ ,  $p = .001$ ,  $\eta_p^2 = .101$ ] and for the population factor [Pillai's Trace = .424,  $F(5, 132) = 19.440$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .424$ ]. The age of the subjects was not a significant multivariate covariate ( $p = .339$ ), although years of education was [Pillai's Trace = .103,  $F(5, 132) = 3.035$ ,  $p = .013$ ,  $\eta_p^2 = .103$ ]. The vascular burden  $\times$  population interaction was not significant in the omnibus test [Pillai's Trace = .100,  $F(10, 266) = 1.395$ ,  $p = .182$ ,  $\eta_p^2 = .050$ ].

A follow-up Roy-Bargman stepdown analysis was conducted to determine which dependent variables contributed the most to the significant differences observed on the linear combination of dependent variables. The order of entry of the dependent variables was determined by the importance of the correlations between the cognitive composite Z-score and the vascular burden: executive functions, episodic memory, attention, verbal fluency, and construction. This multivariate approach has the advantage of controlling for problems that stem from the substantial correlations between the dependent variables, including inflation of type I error, by using each set of previous dependent variables as covariates [22].

Table 3 summarizes the results of the stepdown analysis (Bonferroni-adjusted at  $\alpha = .01$ ). The number of years of education had a significant covariate effect on executive functions ( $p = .003$ ,  $\eta_p^2 = .065$ ) and on episodic memory ( $p = .003$ ,  $\eta_p^2 = .062$ ). Age had no significant covariate effects on the five dependent variables. Significant univariate main effects of vascular burden were obtained only for executive functions ( $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .163$ ) and episodic memory ( $p = .001$ ,  $\eta_p^2 = .098$ ), but would have been significant for attention and verbal fluency without statistical correction. Likewise, the population factor had significant univariate main effects on executive functions ( $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .234$ ), attention ( $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .263$ ) and construction ( $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .267$ ), but not on episodic memory ( $p = .051$ ,  $\eta_p^2 = .101$ ) and verbal fluency. The vascular burden  $\times$  population interaction fell short of significance for executive functions when Bonferroni-corrected ( $p = .015$ ,  $\eta_p^2 = .060$ ). However, since the model was slightly underpowered to detect the interaction (power = .743), the best course of action was to investigate the interaction in the executive functions

model nonetheless. In the light of these results, only the executive functions and the episodic memory models were further explored.

#### 5.6.5 Univariate Models

In order to interpret the significant main effects in the executive functions model, the interaction effect was decomposed using three consecutive 2 x 2 Analyses of Covariance (ANCOVA) ( $\alpha = .017$ ). The interaction term was only significant in the ANCOVA comparing the 0 VRF and 2+ VRFs groups ( $p = .001$ ,  $\eta_p^2 = .111$ ). Figure 1(A) provides a visual representation of this interaction and suggests that the magnitude of the difference between the marginal means (i.e. adjusted for age and education) of the two vascular burden groups depends, in part, upon the population factor. Conversely, another mathematically valid interpretation is that the difference between HCs and PD patients is the greatest in the 2+ VRFs group. The significant main effects for population and vascular burden were investigated further using a series of nine Bonferroni-adjusted comparisons ( $\alpha = .006$ ). Overall, HCs had significantly higher marginal Z-scores on executive functions than PD patients. As shown in Figure 1(B), the marginal means across the three levels of vascular burden were then compared separately for HCs and PD patients. In the HCs group, the 0 VRF subgroup had a significantly higher composite Z-score than the 2+ VRFs subgroup ( $p = .005$ ), but all other contrasts were not significant. In the PD sample, all three comparisons were statistically significant, so that the marginal means significantly decreased as the vascular burden level increased.

Figure 1(C) shows the marginal mean composite Z-scores in the episodic memory model for HCs and PD patients across the three levels of vascular burden (no significant interaction). We repeated the same analysis strategy for multiple comparisons than in the executive model ( $\alpha = .006$ ), and the significant differences between vascular burden groups for each population are shown in Figure 1(D). For both population samples, the group without VRFs performed significantly better than the 2+ VRFs group. However, the contrasts between the marginal means of the group without VRF and the 1 VRF group fell short of significance in both HCs ( $p = .007$ ) and PD patients ( $p = .013$ ). Also, the 1 VRF and 2 VRFs groups were not significantly different in the HCs ( $p = .998$ ) and the PD groups ( $p = .469$ ).

#### 5.6.6 Additional Analyses in the Parkinson's Disease Cohort

PD duration and levodopa equivalent dose (LEDD) could not be included in the factorial MANCOVA because they were only available in PD patients. Also, PD patients underwent

a more comprehensive neuropsychological assessment than the HCs because they were recruited as part of a different study. Thus, additional exploratory analyses were conducted only in the Parkinson's disease cohort.

A series of exploratory zero-order correlations (i.e. Pearson) was conducted to investigate possible associations between LEDD and disease duration with VRFs and cognitive variables using a more liberal significance threshold adjusted to  $\alpha = .001$ . Whilst LEDD and disease duration significantly correlated with each other ( $r = .601, p < .001$ ), they were not significantly correlated with any cognitive outcomes. Interestingly, the LEDD was almost significantly negatively correlated with the vascular burden index ( $r = -.409, p = .007$ ), but the effect did not remain after the statistical correction was applied.

A series of partial correlations controlling for age, education, disease duration and LEDD was conducted between the VRFs and the cognitive variables (Table 4). No Bonferroni corrections were applied in the matrix presented in Table 4 for the following reasons: 1) the investigation was of an exploratory nature and a stringent statistical correction would defeat this purpose given the sample size and the high number of correlations; 2) most cognitive variables are highly correlated with each other, and so are the VRFs variables, and thus a significant shared portion of the error term is most likely carried over in all correlations; 3) the partial correlations already control for several confounding variables, which is already a more conservative approach than zero-order correlations. Partial correlations that were only significant at the  $\alpha = .05$  will not be presented. With a threshold set at  $\alpha = .001$  (equivalent to 50 Bonferroni-corrected multiple comparisons), vascular burden was associated with worse outcomes on the DRS-2 ( $r = -.408$ ), and so did hyperlipidemia ( $r = -.367$ ) and smoking pack-years ( $r = -.372$ ) when taken individually. Vascular burden was also negatively correlated to the inhibition/switching trial corrected for color naming and reading speed of the Stroop ( $r = -.360$ ), and hypertension might have had the largest effect on that relationship ( $r = -.354$ ). While most episodic memory variables were negatively correlated with the vascular burden index, they did not remain significant after the statistical correction, probably due to a lack of statistical power. Nonetheless, the delayed recall trial of the BVMT-R was negatively correlated with vascular burden ( $r = -.438$ ), for which hyperlipidemia ( $r = -.413$ ) and heart disease ( $r = -.407$ ) might have played an important role. Interestingly, the number of smoking pack-years significantly correlated with worse outcomes on the SAS-14.

## 5.7 Discussion

### 5.7.1 Objective 1

We first sought to investigate how increasing levels of vascular burden affects performance in five cognitive domains in the context of PD, by utilizing a statistically rigorous approach. Compared to healthy controls, patients with PD had substantially worse performance on executive functions and episodic memory, which is consistent with frontal-subcortical and temporal changes associated with PD [5,6]. Further, our results indicate that a greater vascular burden is associated with more severe impairments in executive functions and memory in both participant groups, independently from the effects of age and education. The potential effects on attention and verbal fluency did not remain after the stepdown analysis paired with a Bonferroni correction, but warrants further investigation.

These findings are compatible with multiple reports in the otherwise healthy elderly population [3,4] and with the few studies that reported specific cognitive impairments in PD [10,17]. Our design does not allow to identify which specific cognitive function included in each cognitive domain is the most altered by the presence of VRFs. However, the different trials of the Stroop Test and the Trail Making Test (D-KEFS) had a major weight on the compound scores for executive functions and attention and were negatively correlated with vascular burden, hypertension and dyslipidemia. These tests involve several executive functions such as response inhibition, set shifting, and visual scanning. They are believed to rely on the integrity of the frontostriatal circuits originating from the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex [23], which are particularly vulnerable to vascular lesions [2].

Although the largest effect sizes were observed in the group with the highest vascular burden, our results are not suggestive – but do not eliminate the possibility – of a threshold effect, as even participants presenting with only one VRF had lower scores than those without any VRF in the executive model. Hypertension and hyperlipidemia may have accounted for an important part of the detrimental effect on cognition, even more so when presenting in combination, which is in agreement with studies identifying hypertension as a major risk factor for small vessel disease linked to neurocognitive dysfunctions [1]. Unfortunately, we could not model and estimate the effect sizes of the interaction between each individual VRF due to the limited sample size.

### 5.7.2 Objective 2

We also explored the hypothesis that the nature and the extent of the effects of VRFs on cognition may differ between healthy controls and patients with PD, because of a possible interaction with PD neuropathology and treatment. Analyses on the interaction terms revealed that combined VRFs have a greater detrimental effect on executive functions in patients with PD than in healthy controls, but the interaction did not remain significant after the statistical correction and thus, must be interpreted with caution. These results are nonetheless interesting given that, to our knowledge, no previous studies have directly compared the magnitude of the effects of VRFs on cognition in both populations. Patients with PD seem to not be able to cognitively cope with neurovascular damage as well as healthy older adults, because the frontal-subcortical circuitry is already heavily compromised by the neuropathological changes associated with the disease [24]. Although it certainly requires verification, neurocognitive compensation mechanisms may progressively become less effective to compensate for the increasing cumulative cerebral burden. The concept of cognitive reserve is also relevant here, given that our healthy controls had marginally more years of education and might have been more resilient to vascular cognitive impairment than PD patients.

### 5.7.3 Objective 3

The third objective was to determine if PD duration and treatment interacted to some degree with vascular burden and cognitive impairment. Exploratory zero-order correlations revealed that disease duration and the LEDD were not associated with the cognitive outcomes, but there was a trend towards lower LEDD associated with higher vascular burden that might have been statistically significant in a larger sample. Thus, further investigation in a larger sample will be required to verify this hypothesis. Disease duration and LEDD might have been suboptimal indices of PD severity to allow such an interaction to emerge, compared to scales like the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Indeed, previous research suggests that the relationship between cardiovascular pathology and cognitive functions may vary with disease severity [10,12,15].

Additional exploratory partial correlations analyses controlling for age, education, disease duration and LEDD also revealed that tests evaluating global cognition, apathy symptoms, executive functions and, notably, episodic memory, might have the best sensitivity to the presence of VRFs. These results suggest that the presence of VRFs in PD patients, especially when present in combination, exacerbate executive dysfunctions, and alterations

in recall and recognition processes of episodic memory, independently of the aforementioned factors. Indeed, the most consistent pattern was found in tests of episodic memory. A discriminant functions analysis in larger samples would help to determine how well those paradigms separate PD patients with and without VRFs. Nonetheless, these preliminary results are compatible with previous reports in PD [10,17]. Finally, the severity of apathy symptoms was also associated with more pack-years of smoking, which is in line with other studies in the elderly that reported the mediating role of smoking habits on the interplay between apathy and incident cardiovascular disease [25].

#### 5.7.4 Limitations

There are several limitations to this study. Relatively small sample sizes forced us to reduce individual cognitive tests to five dimensions of cognitive functions in order to maintain acceptable statistical power and control type I error inflation in the main model. This choice induced a loss of information with regards to specific cognitive functions. Moreover, there was only a limited number of neuropsychological variables available in the HCs. Nonetheless, our approach is an improvement over the numerous studies that used only the global cognitive status, especially in PD, to compare the frequency of individual VRFs. A systematic neuroimaging protocol including MRI and DTI would have been necessary to verify if greater vascular burden, as measured by the number of VRFs, is indeed related to more cerebrovascular lesions and consequent cognitive impairment. Another potential limitation is the use of a dichotomous categorization of VRFs. Blood pressure readings, lipid profiles, glycemic indices and homocysteine levels collected on the day of the neuropsychological evaluation might have provided other interesting insights, including ascertainment of metabolic syndrome cases, but were unfortunately not available. However, the use of a simple vascular burden index arguably represents an advantage over the use of alternative measures such as the Hachinski Ischemic Scale, which omits risk factors like hyperlipidemia or major heart diseases [26]. The use of a vascular burden index also proved to be related to the carotid intima-media thickness in another study [27].

#### 5.7.5 Conclusions

This study brings new evidence on the aggravating role of VRFs with respect to cognitive impairment in older adults and patients with PD, especially when combined. Our use of a control group, psychometric indices of cognition, and the consideration of the effects of combined VRFs provides more solid evidence that vascular pathology may play a role in the etiology of cognitive impairment in PD, beyond the disease-related changes. We could not



establish with certainty that increasing vascular burden affects the cognitive functions to a greater extent in PD than in healthy subjects. Nevertheless, patients with PD might benefit from a more rigorous management of cardiovascular health, given the higher risk for cognitive impairment inherent to the disease. Further research on this topic is necessary as modifiable VRFs might offer clinicians opportunities for early identification of the patients at higher risk of cognitive impairment in normal aging and PD.

## **5.8 Acknowledgments**

This study was supported by the Parkinson Society Canada and the Canadian Institutes of Health Research – Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction (201210) through a doctoral scholarship to Maxime Doiron. The *Réseau Parkinson du Québec* (Canada) provided help to recruit participants with Parkinson's disease.

## 5.9 References

- [1] P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black, C. Decarli, S.M. Greenberg, C. Iadecola, et al., Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*. (2011) STR.0b013e3182299496–. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [2] K.A. Jellinger, Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update., *Front. Aging Neurosci.* 5 (2013) 17. doi:10.3389/fnagi.2013.00017.
- [3] K.F. Yates, V. Sweat, P.L. Yau, M.M. Turchiano, A. Convit, Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32 (2012) 2060–7. doi:10.1161/ATVBAHA.112.252759.
- [4] B.P. Vasquez, K.K. Zakzanis, The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis., *J. Neuropsychol.* 9 (2015) 109–36. doi:10.1111/jnp.12039.
- [5] I. Litvan, D. Aarsland, C.H. Adler, J.G. Goldman, J. Kulisevsky, B. Mollenhauer, et al., MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: Critical review of PD-MCI., *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 (2011) 1814–24. doi:10.1002/mds.23823.
- [6] K. Bronnick, M. Emre, R. Lane, S. Tekin, D. Aarsland, Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson’s disease compared with Alzheimer’s disease., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 78 (2007) 1064–8. doi:10.1136/jnnp.2006.108076.
- [7] X.-W. Hu, S.-M. Qin, D. Li, L.-F. Hu, C.-F. Liu, Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson’s disease: a meta-analysis., *Acta Neurol. Scand.* 128 (2013) 73–82. doi:10.1111/ane.12106.
- [8] C. Noack, C. Schroeder, K. Heusser, A. Lipp, Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson’s disease., *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 815–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.007.
- [9] G. Scigliano, M. Musicco, P. Soliveri, I. Piccolo, G. Ronchetti, F. Girotti, Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study., *Stroke A J. Cereb. Circ.* 37 (2006) 1184–1188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574924>.
- [10] J.D. Jones, C. Jacobson, M. Murphy, C. Price, M.S. Okun, D. Bowers, Influence of hypertension on neurocognitive domains in nondemented Parkinson’s disease patients., *Parkinsons. Dis.* 2014 (2014) 507529. doi:10.1155/2014/507529.

- [11] M. Doiron, M. Simard, Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review, in: L. Miguel Martins (Ed.), *Neurodegeneration*, 1st ed., InTech, 2012: pp. 323–362. doi:10.5772/34638.
- [12] J. Slawek, D. Wiczorek, M. Derejko, M. Dubaniewicz, B. Brockhuis, E. Sitek, et al., The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease., *Mov. Disord.* 42 (2008) 505–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235103> (accessed November 14, 2012).
- [13] M.M. Mielke, W. Maetzler, N.J. Haughey, V.V.R. Bandaru, R. Savica, C. Deuschle, et al., Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study., *PLoS One.* 8 (2013) e73094. doi:10.1371/journal.pone.0073094.
- [14] N.I. Bohnen, V. Kotagal, M.L.T.M.T.M. Müller, R.A. Koeppe, P.J.H.H. Scott, R.L. Albin, et al., Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease., *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 1394–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.008.
- [15] T.O. Dalaker, J.P. Larsen, M.G. Dwyer, D. Aarsland, M.K. Beyer, G. Alves, et al., White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease., *Neuroimage.* 47 (2009) 2083–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.020.
- [16] S.-J. Lee, J.-S. Kim, J.-Y. Yoo, I.-U. Song, B.-S. Kim, S.-L. Jung, et al., Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 24 (2010) 227–33. doi:10.1097/WAD.0b013e3181d71a13.
- [17] A. Pilotto, R. Turrone, I. Liepelt-Scarfone, M. Bianchi, L. Poli, B. Borroni, et al., Vascular Risk Factors and Cognition in Parkinson's Disease., *J. Alzheimers. Dis.* 51 (2016) 563–570. doi:10.3233/JAD-150610.
- [18] K. Haugarvoll, D. Aarsland, T. Wentzel-Larsen, J.P. Larsen, The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 112 (2005) 386–390. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00389.x.
- [19] D.J. Libon, C.C. Price, T. Giovannetti, R. Swenson, B.M. Bettcher, K.M. Heilman, et al., Linking MRI hyperintensities with patterns of neuropsychological impairment: evidence for a threshold effect., *Stroke.* 39 (2008) 806–13. doi:10.1161/STROKEAHA.107.489997.

- [20] A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases., *J. Neurol.* 55 (1992) 181–184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- [21] X. Song, A. Mitnitski, K. Rockwood, Index variables for studying outcomes in vascular cognitive impairment., *Neuroepidemiology.* 25 (2005) 196–204. doi:10.1159/000087538.
- [22] B.G. Tabachnick, L.S. Fidell, *Using multivariate statistics* (5th ed.), 2007. doi:10.1037/022267.
- [23] S.E. Leh, M. Petrides, A.P. Strafella, The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease., *Neuropsychopharmacology.* 35 (2010) 70–85. doi:10.1038/npp.2009.88.
- [24] K.A. Jellinger, Neurobiology of cognitive impairment in Parkinson's disease., *Expert Rev. Neurother.* 12 (2012) 1451–66. doi:10.1586/ern.12.131.
- [25] L.S.M. Eurelings, J. Jaccard, E.P. Moll van Charante, P. Eikelenboom, S.A. Ligthart, W.A. van Gool, et al., The mediating role of cardiovascular risk factors in the relationship between symptoms of apathy and incident cardiovascular disease in community-dwelling older individuals, *Int. Psychogeriatrics.* 28 (2016) 669–679. doi:10.1017/S1041610215001751.
- [26] V. Hachinski, S. Oveisgharan, A.K. Romney, W.R. Shankle, Optimizing the Hachinski Ischemic Scale., *Arch. Neurol.* 69 (2012) 169–75. doi:10.1001/archneurol.2011.1698.
- [27] S. Heinzl, I. Liepelt-Scarfone, B. Roeben, I. Nasi-Kordhishti, U. Suenkel, I. Wurster, et al., A neurodegenerative vascular burden index and the impact on cognition., *Front. Aging Neurosci.* 6 (2014) 161. doi:10.3389/fnagi.2014.00161.

## 5.10 Tables

Table 1. Demographics, clinical features and vascular risk factors.

Variables	Healthy Controls ( <i>n</i> = 92)			Parkinson's Disease ( <i>n</i> = 52)			<i>p</i>
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Age (years)	59.6	7.3	51.0 – 83.0	67.0	8.6	50.0 – 86.0	< .001
Education (years)	15.6	4.4	6.0 – 27.0	14.2	3.2	6.0 – 20.0	.048
Gender, female (%)	54.3 %	–	–	32.7%	–	–	.002
Disease duration (years)	–	–	–	7.1	4.5	0.3 – 21.0	–
Hoehn and Yahr (stage)	–	–	–	2.2	0.6	1.0 – 3.0	–
Levodopa equivalent dose (mg)	–	–	–	832.2	585.7	0 – 2380	–
Dementia Rating Scale – 2 (raw score)	139.9	3.3	129 – 144	134.8	7.4	119 – 144	< .001
Dementia Rating Scale – 2 (AEMSS score) <sup>1</sup>	11.1	2.3	4 – 16	9.5	3.3	3 – 15	.001
Neuropsychiatric Inventory (total score) <sup>2</sup>	0.4	2.2	0 – 18	2.9	7.3	0 – 25	.152
Geriatric Depression Scale – 15 items (score) <sup>2</sup>	–	–	–	2.7	2.6	0 – 13	–
Starkstein Apathy Scale (score) <sup>2</sup>	–	–	–	6.3	5.0	0 – 19	–
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.5	4.3	17.8 – 42.2	26.0	4.2	18.4 – 35.6	.521
Vascular risk factors							
<i>Hypertension, n (%)</i>	36	39.1%	–	27	51.9%	–	.163
<i>Dyslipidemia, n (%)</i>	26	28.3%	–	20	38.5%	–	.264
<i>Heart disease<sup>3</sup>, n (%)</i>	9	9.8%	–	8	21.2%	–	.079
<i>Diabetes – type 2, n (%)</i>	7	7.6%	–	4	7.7%	–	.986
<i>Current smoking, n (%)</i>	6	6.5%	–	3	5.8%	–	.881
Total number of vascular risk factors							.310
<i>0 VRF, n (%)</i>	42	45.7%	–	18	34.6%	–	–
<i>1 VRF, n (%)</i>	28	30.4%	–	16	30.8%	–	–
<i>2+ VRFs, n (%)</i>	22	23.9%	–	18	34.6%	–	–

<sup>1</sup> Age and education adjusted scaled score (Mean = 10.0, SD = 3.0).

<sup>2</sup> Lower is better.

<sup>3</sup> Includes coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure and atrial fibrillation.

*Legend:* HCs: Healthy Controls; PD: Parkinson's disease patients; VRF: Vascular risk factor.

Table 2. Pearson correlations between norm-referenced tests scores and vascular risk factors across the whole sample (N=144).

Cognitive domains (composites scores) and individual tests (z scores)	Vascular burden <sup>1</sup>	Hypertension	Dyslipidemia	Heart disease	Diabetes	Current Smoking
Executive functions	-.411**	-.390**	-.310**	-.064	-.095	-.022
<i>DRS-2 – Initiation/perseveration subscale</i>	-.272**	-.164	-.243*	.033	-.108	-.128
<i>DRS-2 – Conceptualization subscale</i>	-.310**	-.294**	-.210*	-.118	-.188	-.085
<i>TMT – Number-letter switching minus motor speed</i>	-.197	-.207*	-.140	.026	-.056	-.027
<i>Stroop – Inhibition minus color naming speed</i>	-.373**	-.352**	-.317**	-.140	-.011	.126
<i>Stroop – Inhibition (errors)</i>	-.243*	-.282**	-.092	.020	.003	-.023
<i>Stroop – Inhibition/switching minus color naming and reading speed</i>	-.399**	-.383**	-.319**	-.180	-.062	.142
<i>Stroop – Inhibition/switching (errors)</i>	-.323**	-.342**	-.264*	.044	-.022	-.012
Attention	-.289**	-.288**	-.243*	-.050	-.151	.098
<i>DRS-2 – Attention subscale</i>	-.215	-.145	-.273**	-.020	-.145	.027
<i>TMT – Visual scanning</i>	-.243*	-.296**	-.127	-.055	-.120	.115
Episodic memory	-.355**	-.242*	-.199	-.073	-.154	-.267**
<i>DRS-2 – Memory subscale</i>	-.135	-.110	-.054	-.136	-.019	-.061
<i>CVLT – Learning index</i>	-.356**	-.244**	-.312**	-.073	-.135	-.162
<i>CVLT – Immediate free recall</i>	-.292**	-.236*	-.153	.020	-.181	-.188
<i>CVLT – Delayed free recall</i>	-.367**	-.219*	-.245*	-.056	-.178	-.239*
<i>CVLT – Immediate cued recall</i>	-.323**	-.222*	-.161	-.068	-.136	-.229*
<i>CVLT – Delayed cued recall</i>	-.347**	-.228*	-.230*	-.060	-.165	-.219*
<i>CVLT – Recognition index</i>	-.217*	-.137	-.025	-.050	-.071	-.381**
Verbal Fluency	-.255*	-.246*	-.145	-.011	-.060	-.141
<i>Verbal Fluency (Letters, TNP)</i>	-.256*	-.172	-.142	-.038	-.010	-.204*
<i>Verbal Fluency (Animals)</i>	-.182	-.333**	-.112	.015	-.086	-.048
Construction	-.137	-.127	-.153	-.052	-.091	.080
<i>DRS-2 – Construction subscale</i>	-.170	-.255*	-.196	.016	-.075	.083
<i>Clock drawing test – Copy condition</i>	-.095	-.093	-.103	-.063	-.075	.062

\*  $p \leq .01$ ; \*\*  $p \leq .001$  (corrected).

<sup>1</sup> Vascular burden group (0, 1 or 2+ vascular risk factors).

Legend: DRS-2: Dementia Rating Scale – 2; TMT: Trail Making Test (D-KEFS version); Stroop: Stroop Color-Word Interference Test (D-KEFS version); CVLT: California Verbal Learning Test – II.

Table 3. Stepdown analysis of the covariate, main effects and interaction effects

Effect	Dependent variables	df	Stepdown $F$	Stepdown $p$
Age (covariate)	Executive functions	136	1.27	.205
	Episodic memory	135	1.92	.056
	Attention	134	0.88	.378
	Verbal Fluency	133	1.15	.250
	Construction	132	1.57	.118
Education (covariate)	Executive functions	136	3.08*	.003
	Episodic memory	135	3.01*	.003
	Attention	134	0.62	.536
	Verbal Fluency	133	1.50	.137
	Construction	132	1.33	.187
Vascular burden	Executive functions	136	17.12**	< .001
	Episodic memory	135	9.37**	.001
	Attention	134	3.99	.015
	Verbal Fluency	133	0.30	.027
	Construction	132	0.12	.580
Population	Executive functions	136	41.44**	< .001
	Episodic memory	135	3.88	.051
	Attention	134	15.28**	< .001
	Verbal Fluency	133	5.32	.023
	Construction	132	15.42**	< .001
Vascular burden $\times$ Population	Executive functions	136	4.32	.015
	Episodic memory	135	0.13	.880
	Attention	134	1.07	.345
	Verbal Fluency	133	1.30	.276
	Construction	132	0.38	.687

\*  $p \leq .01$ ; \*\*  $p \leq .001$ .

*Note.* Univariate  $F$  ratios were not evaluated due to the correlations between dependent variables. The dependent variables are presented in the order of entry in the stepdown procedure.



Table 4. Partial correlations controlling for age, education, disease duration and LEDD in the Parkinson's disease group (N=52).

Domains and individual tests	Vascular burden <sup>1</sup>	Hypertension	Hyperlipidemia	Heart disease <sup>2</sup>	Diabetes	Smoking pack-years
<b>Neuropsychiatric symptoms</b>						
<i>Geriatric Depression Scale (GDS-15)</i>	.027	.001	.016	.072	.099	.318*
<i>Starkstein Apathy Scale (SAS-14)</i>	.091	.012	.157	.127	.326*	.405**
<b>Global cognitive function</b>						
<i>DRS-2 – (Age &amp; education adjusted)</i>	– .408**	– .244	– .367**	– .111	– .292*	– .372**
<b>Executive functions</b>						
<i>Similarities (WAIS-IV)</i>	– .235	– .052	– .218	– .373*	– .101	– .121
<i>Verbal Fluency (Letters)</i>	– .267	– .305*	– .135	– .110	– .207	– .144
<i>Clock drawing test (command)</i>	.006	– .111	.012	– .264	– .043	– .172
<i>Stroop – Inhibition minus color naming speed<sup>4</sup></i>	– .308*	– .338*	– .169	– .095	– .189	– .094
<i>Stroop – Inhibition/switching minus color naming and reading speed<sup>4</sup></i>	– .360**	– .354**	– .284	– .188	– .142	– .232
<i>TMT – Number-letter switching minus motor speed<sup>4</sup></i>	– .299	– .240	– .332*	.031	– .038	– .167
<b>Attention and working memory</b>						
<i>Digit span backwards (WAIS-IV)</i>	– .008	.017	– .169	.026	– .154	– .015
<i>Dual Task – mu index (<math>\mu</math>)</i>	– .166	– .249	– .075	– .075	– .098	.044
<b>Episodic memory</b>						
<i>CVLT – Learning index</i>	– .286*	– .133	– .195	– .153	– .203	– .196
<i>CVLT – Immediate free recall</i>	– .200	– .277	.056	– .050	– .102	– .215
<i>CVLT – Delayed free recall</i>	– .312*	– .180	– .133	– .132	– .114	– .205
<i>CVLT – Immediate cued recall</i>	– .373**	– .301*	– .115	– .097	– .150	– .080
<i>CVLT – Delayed cued recall</i>	– .324*	– .271*	– .087	– .059	– .149	– .149
<i>CVLT – Recognition index</i>	– .328*	– .248	– .106	– .077	– .154	– .140
<i>BVMT-R – Immediate recall</i>	– .334*	– .146	– .353*	– .251	– .269	– .294
<i>BVMT-R – Delayed recall</i>	– .438**	– .154	– .413**	– .407**	– .222	– .269
<b>Language</b>						
<i>Boston Naming Test (BNT-15)</i>	– .112	– .243	.084	– .014	.072	– .012

Domains and individual tests	Vascular burden <sup>1</sup>	Hypertension	Hyperlipidemia	Heart disease <sup>2</sup>	Diabetes	Smoking pack-years
<i>Verbal Fluency (Animals)</i>	.108	.011	– .192	.078	.077	.053
Visuospatial functions						
<i>Benton Judgment of Line Orientation</i>	.036	.093	.013	.015	.070	– .174
<i>Benton Facial Recognition Test</i>	– .114	– .112	– .152	.101	.044	– .312
<i>Clock drawing test (copy)</i>	– .031	– .079	– .071	.054	– .221	– .182

\*  $p \leq .05$ ; \*\*  $p \leq .001$ .

*Note.* Partial correlations are adjusted for age, education, disease duration and levodopa equivalent daily dose.

<sup>1</sup> Vascular burden group (0, 1 or 2+ vascular risk factors).

<sup>2</sup> Includes coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure and atrial fibrillation.

<sup>3</sup> Secondhand smoke exposure partial correlations are further controlled with smoking pack-years. Levels of exposure are low, medium or high and are defined according to the criteria published by Nondahl, Cruickshanks, & Schubert (2005).

<sup>4</sup> The D-KEFS version of the Trail Making Test and the Stroop test supplies norms for contrast scores that control for motor speed and reading/naming speed, respectively.

*Legend:* DRS-2: Dementia Rating Scale – 2; Stroop: Stroop Color-Word Interference Test (D-KEFS version); TMT: Trail Making Test (D-KEFS version); CVLT: California Verbal Learning Test – II; BVMT-R: Brief Visual Memory Test – Revised.

## 5.11 Figures

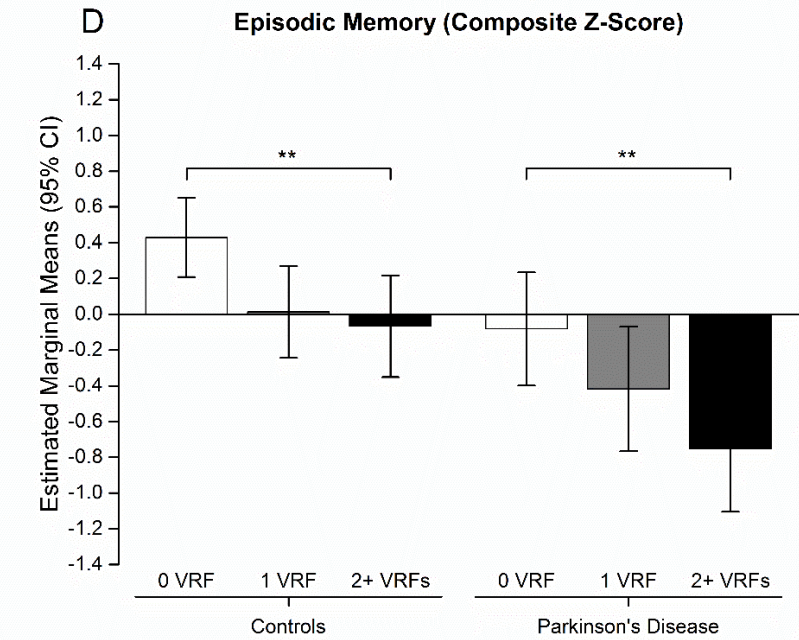
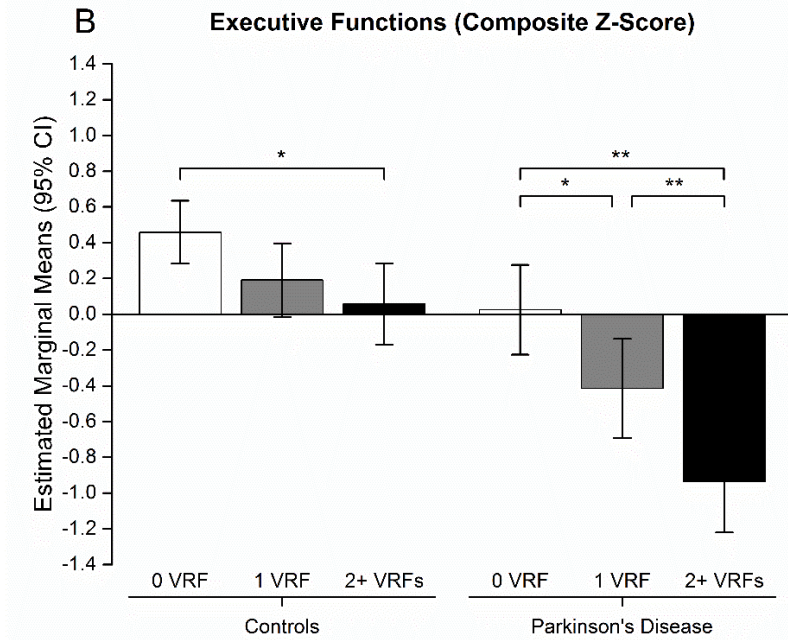
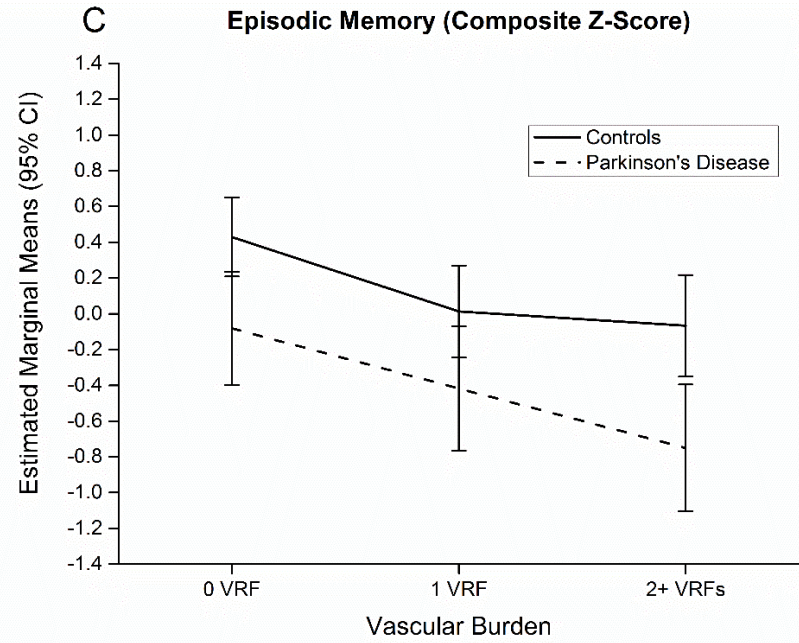
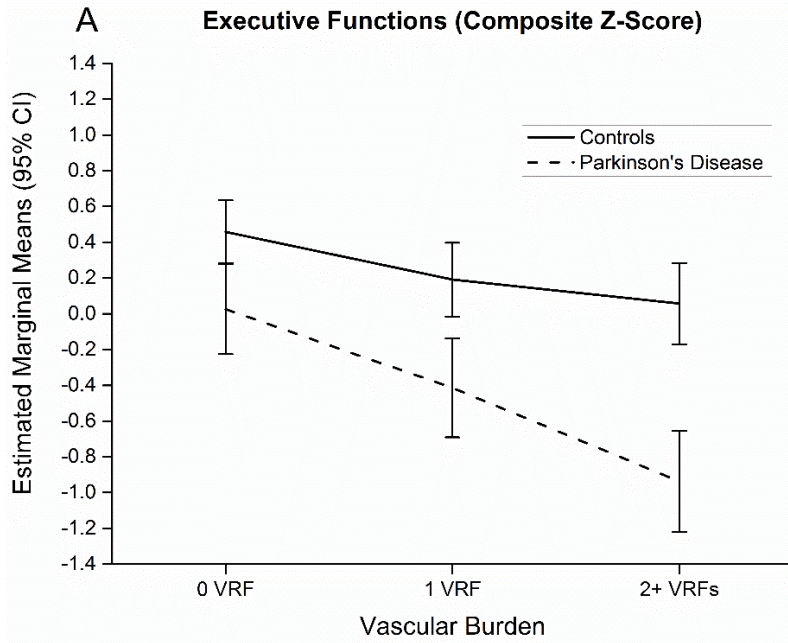


Figure 1. Comparison of the age- and education-adjusted marginal means (95% confidence interval) for executive functions (panels A-B) and episodic memory (panels C-D) according to the number of vascular risk factors (VRFs), in 92 healthy controls and 52 patients with Parkinson's disease. \* Bonferroni-corrected  $p \leq .006$ ; \*\* Bonferroni-corrected  $p \leq .001$ .

## **Chapitre 6: Discussion générale**

L'importance des travaux de cette thèse doctorale repose sur deux éléments principaux. D'abord, le vieillissement de la population entraîne une hausse inévitable des maladies liées à l'âge comme la MP, qui est caractérisée par une forte incidence et prévalence de troubles cognitifs et de démence. Malgré les efforts multidisciplinaires de la communauté scientifique au cours des dernières décennies, la compréhension des facteurs prédisposant aux atteintes cognitives et aux symptômes neuropsychiatriques dans la MP demeure limitée. Deuxièmement, les maladies cardiovasculaires, et les facteurs de risque y prédisposant, affligent la société nord-américaine à un niveau frôlant la pandémie. En plus d'être associés au développement de troubles cognitifs et de démence, ils constituent la principale cause de décès à l'échelle mondiale (WHO, 2014). Ainsi, cette thèse doctorale visait à mieux caractériser la contribution des FRV dans les troubles neurocognitifs chez les patients souffrant de MP et présentant également des FRV, en s'appuyant sur l'hypothèse que ce sous-groupe de patients est possiblement davantage vulnérable que ceux ne présentant pas de FRV.

Dans cette optique, une recension systématique des écrits et trois études empiriques ont été réalisées afin de répondre à chacun des objectifs énoncés dans le premier chapitre. Le présent chapitre consiste en une discussion générale et présentera d'abord une synthèse des études réalisées, puis une discussion sur les principaux constats se dégageant des travaux effectués dans le cadre de cette thèse. Ensuite, la discussion se poursuivra avec les contributions cliniques afin de mettre en évidence la pertinence des résultats recueillis en milieu clinique. Enfin, la discussion se conclura par une réflexion critique sur les limites de la thèse, ainsi que sur les perspectives de recherche future.

### **6.1 Résumés**

#### **6.1.1 Résumé du chapitre de livre: « Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition : A Critical Review »**

L'objectif principal de ce chapitre était d'effectuer une recension systématique et critique des écrits pour clarifier l'association entre les facteurs de risque vasculaires et les dysfonctions cognitives dans la MP. Il s'agissait essentiellement de déterminer :1) si les patients souffrant de MP présentaient également des FRV (il ne s'agissait pas ici de

parkinsonisme vasculaire <sup>1</sup>); 2) si ces derniers étaient associés à des troubles cognitifs ou à la démence; 3) et enfin, si des profils neuropsychologiques particuliers étaient attribuables à la présence de FRV concomitants à la MP. Un deuxième objectif était d'identifier les limites de la recherche antérieure afin de proposer une démarche empirique solide pour les travaux de cette thèse. Un total de 18 articles publiés de 1990 à 2010 et rapportant les résultats d'au moins un test cognitif standardisé en lien avec la présence de FRV furent inclus dans l'analyse finale.

D'abord, la revue systématique a relevé neuf études, dont deux longitudinales, examinant l'association entre l'hyperhomocystéinémie (HHcy) et les fonctions cognitives dans la MP. Malgré certains résultats contradictoires, la majorité des études ont rapporté qu'une concentration sérique d'homocystéine (Hcy)  $\geq 14 \mu\text{mol/L}$  avait un effet délétère sur le risque de développer une démence, sur le fonctionnement cognitif global, la mémoire épisodique verbale et non verbale, les fonctions exécutives, la fluidité verbale, l'attention et les habiletés visuospatiales. L'HHcy était vraisemblablement la conséquence du traitement avec la levodopa. La revue systématique soulève également que le tabagisme et les maladies cardiaques pourraient être associés à un risque de démence plus important et un fonctionnement cognitif global inférieur comparativement aux participants sans ces FRV. Il n'a cependant pas été possible de tirer des conclusions sur le rôle de l'hypertension artérielle, du diabète de type II et des dyslipidémies puisque la majorité des études ont traité ces FRV comme des variables secondaires et n'ont donc pas présenté d'analyses en conséquence.

Néanmoins, la recension a soulevé plusieurs critiques dans la méthodologie et les échantillons des études analysées. D'abord, l'opérationnalisation des fonctions cognitives se limitait souvent au statut cognitif ou même à un seul test global réputé pour ne pas être suffisamment sensible dans le contexte de la MP. Les critères diagnostiques consensuels du MP-TCL et de la MP-DÉM n'étaient pas employés. Parallèlement, très peu d'études évaluaient rigoureusement les différents FRV par des mesures biologiques de la santé cardiovasculaire telles que la pression artérielle, le bilan lipidique ou la mesure de l'intima-média carotidienne. Les devis expérimentaux de l'ensemble des études ne permettaient pas de répondre à des questions sur les effets des FRV se présentant en combinaison, ainsi que sur l'interaction potentielle entre les FRV, le traitement et les autres symptômes de la

---

<sup>1</sup> Parkinsonisme vasculaire = apparition de symptômes extrapyramidaux suite à des lésions vasculaires

MP. Le tabagisme était un cas particulièrement problématique, puisque les variables utilisées dans les études analysées ne permettaient pas d'explorer l'impact de la durée et de l'intensité du tabagisme ainsi que du temps depuis la cessation chez les non-fumeurs. En effet, certaines études n'utilisaient que le statut « fumeur » ou « non-fumeur », sans égard pour la sévérité et la durée de la consommation, et parfois il n'était pas clair dans quel groupe les anciens fumeurs étaient classés. En outre, les devis longitudinaux n'étaient pas la norme, mais l'exception, et les échantillons étaient généralement très petits, caractérisés par une grande hétérogénéité au niveau des caractéristiques cliniques et sociodémographiques des participants.

En somme, la recension des écrits conclut que l'HHcy semble exacerber les déficits cognitifs observés dans la MP, mais les limites méthodologiques de la majorité des études ne permettent pas de se prononcer sur les conséquences des autres FRV. Ainsi, il est crucial que les recherches futures ne se limitent pas à des analyses exploratoires pour faire avancer le débat.

#### 6.1.2 Résumé du premier article: «Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease»

Ce premier article empirique avait comme objectif d'étudier la contribution plus spécifique du tabagisme sur le fonctionnement cognitif global dans la MP. Cette étude transversale était basée sur l'analyse rétrospective d'une banque de données comprenant 139 participants MP et incluant plusieurs variables sur la consommation du tabagisme, mais qui hélas n'incluait qu'une seule mesure brève et limitée de la cognition (i.e. le MMSE). Cependant, cette étude incluait comme variable principale le nombre de paquets-années, une mesure avantageuse qui tient compte de la durée et de l'intensité de la consommation de cigarettes. L'échantillon fut divisé en fonction du statut par rapport au tabagisme, un groupe incluant les non-fumeurs à vie et l'autre incluant les anciens fumeurs et les fumeurs actuels. Le nombre de facteurs de risque vasculaires était similaire entre les deux groupes et il n'était pas corrélé avec le MMSE, sauf que le diagnostic d'hypertension était plus fréquent dans le groupe ayant déjà fumé. Dans le groupe ayant déjà fumé ou fumant actuellement, le nombre d'années passées depuis l'arrêt de fumer n'avait pas d'incidence sur les scores au MMSE. Le cœur de cette étude empirique consistait en une analyse de régression linéaire multiple utilisant le score total au MMSE comme variable prédite. Seules les variables corrélées significativement avec le MMSE furent incluses dans le modèle final. La régression a montré qu'un âge plus avancé et un total plus élevé de paquets-



années étaient indépendamment associés à des scores inférieurs au MMSE, alors qu'une plus grande scolarité avait un effet protecteur.

L'utilisation d'une mesure brève de la cognition et la possibilité d'un biais de rappel dans le calcul des paquets-années représentent les principales faiblesses de l'étude, mais une opérationnalisation rigoureuse des variables de tabagisme ainsi qu'un contrôle statistique pour plusieurs facteurs confondants rendent tout de même cette contribution scientifique significative. En dépit du fait que seulement cinq fumeurs actuels se retrouvaient dans l'échantillon total, l'étude souligne qu'une histoire de tabagisme sévère, même après plusieurs années d'arrêt, est associée à des déficits cognitifs dans la MP, ce qui contredit partiellement les études rapportant un rôle neuroprotecteur de la cigarette dans le contexte de la MP.

### 6.1.3 Résumé du deuxième article: «The Influence of Vascular Risk Factors on Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease »

Ce deuxième article empirique avait pour objectif d'identifier la contribution individuelle de différents FRV et mesures biologiques de la santé cardiovasculaire sur plusieurs mesures du fonctionnement cognitif, dans le contexte de la MP récemment diagnostiquée et non traitée. L'étude consistait en une analyse longitudinale des données de 367 patients MP *de novo* issus de la banque de données américaine du PPMI. Les participants furent évalués à l'aide de diverses échelles cliniques et une évaluation neuropsychologique incluant le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), la tâche de séquence Lettres-Chiffres de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes (WAIS-IV), le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), trois épreuves de fluidité verbale sémantique (animaux, légumes et fruits), le test d'apprentissage verbal de Hopkins – révisé (HVLTR) et le test de Jugement d'orientation des lignes de Benton (BJLO). Les participants furent évalués avec cette batterie, d'abord au niveau de base et 24 mois plus tard. Lors de la première évaluation, les participants devaient se situer entre les stades 1.0 à 2.0 de l'échelle de Hoehn et Yahr et devaient obtenir une performance  $\geq 27$  points sur le MoCA, afin d'éliminer les possibles cas de démence précoce.

Une série de corrélations de Pearson entre les variables cardiovasculaires et les variables neuropsychologiques a démontré que le nombre d'années avec un diagnostic d'hypertension artérielle et la pression pulsée, ou pression différentielle, étaient les FRV les plus fortement corrélés négativement aux scores Z normatifs du MoCA, de la fluidité verbale sémantique et du HVLTR, particulièrement au temps de mesure de 24 mois. Le bilan

lipidique, incluant les concentrations de triglycérides, de lipoprotéines de basse et de haute densité (LDL et HDL) et du cholestérol total, n'était pas corrélé avec les fonctions cognitives. Le nombre d'années avec un diagnostic d'hyperlipidémie et de diabète sucré ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) n'était corrélé avec aucune mesure de la cognition. Les analyses inférentielles effectuées dans cette étude reposaient sur une série de modèles linéaires mixtes à mesures répétées visant à prédire le score Z normatif pour chaque test cognitif. Les prédicteurs vasculaires étaient le nombre d'années avec l'hypertension et la pression différentielle. Les covariables étaient l'âge, le nombre d'année d'éducation formelle, la durée de la MP, la sévérité des symptômes moteurs (stades Hoehn & Yahr), la dose quotidienne d'équivalence de la lévodopa (LEDD) et la présence de symptômes dépressifs. Les résultats ont révélé que les deux mesures reliées à la pression artérielle étaient des prédicteurs significatifs et indépendants de la performance cognitive en mémoire épisodique verbale et en fluidité verbale catégorielle, et cela, même en tenant compte du contrôle statistique rigoureux pour toutes les variables potentiellement confondantes. Il n'y avait pas d'interaction entre ces FRV et la médication antiparkinsonienne. Pour chaque augmentation de 10 mmHg de la pression pulsée, le score Z cognitif déclinait en moyenne de .08 points pour le rappel libre différé et la fluidité verbale sémantique.

Plusieurs limites inhérentes à la méthodologie de l'étude du PPMI incitent à la prudence dans l'interprétation de ces données. D'abord, l'évaluation neuropsychologique était relativement brève, en comparaison des recommandations de la MDS pour l'évaluation de niveau II des troubles cognitifs dans la MP. Aussi, les données sur les habitudes de tabagisme (pour toute l'étude) et sur les concentrations sériques d'homocystéine (au suivi de 24 mois) étaient absentes. Nonobstant, les résultats obtenus dans le cadre de cette étude empirique sont cliniquement et scientifiquement pertinents, puisque les effets délétères de l'hypertension étaient indépendants de plusieurs facteurs démographiques et cliniques, même en début de maladie, en l'absence de troubles cognitifs sévères (i.e. cas de démences exclus de l'étude) et en l'absence de médication antiparkinsonienne. Des analyses supplémentaires seront requises lorsque que de nouvelles données alimenteront la banque du PPMI, notamment lorsque suffisamment de participants contrôles auront complété l'évaluation initiale et celles de suivi.

#### 6.1.4 Résumé du troisième article: «Vascular risk factors and cognitive impairment in healthy elderly and Parkinson's disease »

Ce troisième article empirique tentait de vérifier la même hypothèse générale que celle de l'article précédent, à savoir que les FRV sont associés à des altérations cognitives dans la MP. Toutefois, à la différence de l'étude précédente effectuée à partir d'une banque de données nationales, des données ont été recueillies spécifiquement pour cette partie de la thèse doctorale. Cette étude se démarquait aussi par l'inclusion d'un groupe de participants contrôles et par l'utilisation d'une batterie neuropsychologique exhaustive chez les patients MP. Le premier objectif était de déterminer l'impact du nombre total de FRV sur cinq domaines cognitifs dans un échantillon de 52 patients MP et 92 participants contrôles âgés de 50 ans et plus et à l'aide d'une Analyse de Covariance Multivariée Factorielle 2x3 (MANCOVA). Le second objectif consistait à déterminer si la nature et la force d'association potentielle entre le fardeau vasculaire (0 FRV, 1 FRV, 2+ FRV) et la cognition étaient dépendantes, du moins en partie, de la population diagnostique des participants (contrôles versus MP). Puisque la batterie cognitive administrée chez les participants contrôles n'était pas aussi exhaustive que celle employée pour évaluer les patients MP, le dernier objectif consistait à réaliser une série d'analyses exploratoires à l'aide d'un plus grand nombre de tests cognitifs dans le groupe des patients MP (n = 52). Cette approche avait pour objectif d'examiner l'influence des variables intrinsèques à la MP, comme la durée de la maladie et la dose totale de médication antiparkinsonienne, sur les fonctions cognitives et la prévalence des FRV.

La première phase impliquant la MANCOVA factorielle 2x3 portait sur cinq scores Z composites dérivés de la performance normative à des tests individuels au sein de cinq « domaines » cognitifs. Les résultats ont permis de faire plusieurs constats en lien avec les deux premiers objectifs de cet article. D'abord, les patients MP avaient une performance inférieure aux participants contrôles dans l'ensemble des domaines cognitifs, notamment au niveau des fonctions exécutives, de l'attention et de la construction, bien que l'âge et le niveau d'éducation aient été contrôlés. Ensuite, dans l'ensemble des participants (n = 144), et en contrôlant toujours pour les mêmes covariables, le fardeau vasculaire total était un facteur déterminant d'une performance inférieure au niveau des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique. L'hypertension et l'hyperlipidémie étaient non seulement les deux FRV les plus fréquents dans l'ensemble des échantillons, mais également la combinaison la plus fréquente chez les patients avec 2+ FRV. Ces deux FRV étaient d'ailleurs les plus

fortement corrélés avec les tests cognitifs individuels dans les domaines des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique. Une série d'analyses de covariance univariées ont permis de constater que le fardeau vasculaire avait un effet délétère plus prononcé chez les patients MP que chez les participants contrôles. En contraste, les tailles d'effets au niveau de la mémoire épisodique étaient similaires entre les deux populations de participants. En résumé, les résultats de la première phase d'analyse suggèrent que non seulement les FRV contribuent à exacerber les déficits cognitifs au niveau des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique, mais aussi que les fonctions exécutives seraient particulièrement vulnérables chez les patients MP. Ceci pourrait être dû au fait que les circuits frontaux sous-corticaux sont déjà sévèrement compromis par la maladie et que les mécanismes compensatoires deviennent de moins en moins efficaces en cours d'évolution de la maladie et en présence des FRV.

La seconde phase d'analyses a permis de constater que la durée de la maladie et la LEDD n'étaient pas corrélées avec les variables cognitives. Une plus grande dose de LEDD était marginalement associée à un fardeau vasculaire moins élevé, mais le manque de puissance statistique n'a pas permis de confirmer cette association. Néanmoins, ce résultat souligne l'importance de considérer les effets du traitement de la MP sur la prévalence des FRV dans les études futures. Une série d'analyses de corrélations partielles contrôlant pour les effets de l'âge, de l'éducation, de la durée de la maladie et de la LEDD a révélé que le fardeau vasculaire était associé à une performance cognitive globale inférieure. Les FRV individuels qui avaient le poids le plus important dans cette association étaient le nombre de paquets-années consommés, l'hyperlipidémie, le diabète et l'hypertension. Les résultats sur les tests spécifiques suggèrent que les patients MP présentant plusieurs FRV, notamment en combinaison avec l'hypertension artérielle, sont particulièrement à risque d'expérimenter des difficultés au niveau de la flexibilité cognitive, de l'attention sélective et de la récupération d'information verbale et non verbale. Selon les résultats observés, il semble que lors de la récupération, les patients MP-FRV ne bénéficient pas autant des indices sémantiques et de la reconnaissance que les patients MP sans FRV. Ceci suggère qu'un fardeau vasculaire important interfère possiblement avec les processus impliqués dans l'encodage, le stockage et la consolidation de l'information. Aussi, le nombre de paquets-années consommés pourrait être un facteur de risque pour les symptômes dépressifs et l'apathie.

La taille de l'échantillon est la plus importante limite de cette étude. Pour amenuiser cette limite, des scores cognitifs composites pour chacun des cinq domaines cognitifs évalués ont été créés. Cela a permis de réduire le nombre de variables dépendantes, et de ce fait, de diminuer le nombre de comparaisons multiples (tentative de réduction de l'erreur de type I). Par ailleurs, le groupe de participants contrôles et les patients MP partageaient un nombre limité de tests cognitifs, ce qui a pu réduire quelque peu la sensibilité des scores composites qui n'incluait que ces tests partagés. Le manque de mesures biologiques telles que la pression artérielle, le bilan lipidique et le glucose sanguin, recueillies le jour même de l'évaluation neuropsychologique, représente également une autre faiblesse importante. Néanmoins, l'utilisation d'un indice de fardeau vasculaire représente un avantage majeur de cette étude par rapport à la recherche antérieure, puisqu'elle a permis d'examiner les effets des FRV se présentant en combinaison sur différents domaines cognitifs. En outre, la batterie utilisée dans le groupe des patients MP faisait usage de contrôles moteurs lorsque possible et était élaborée selon les recommandations de niveau II de la MDS, ce qui avait aussi pour avantage de couvrir chacun des cinq domaines cognitifs principaux avec au moins deux tests ainsi que de faciliter la comparaison avec les études futures.

## **6.2 Principaux constats et contributions théoriques**

Plusieurs constats peuvent être formulés à l'issue des études présentées dans cette thèse doctorale et des éléments de discussion supplémentaires seront abordés dans les prochaines sections.

### **6.2.1 Constat n° 1 – Prévalence relative des FRV**

Les patients souffrant de MP peuvent présenter des FRV. La proportion relative des FRV dans les travaux de cette thèse est similaire à ce qui fut rapporté dans la littérature antérieure et la littérature plus récente dans la MP pour l'hyperlipidémie (26 à 42%), l'hypertension (23 à 38%), le diabète de type II (5 à 14%), les maladies cardiaques (6 à 26%) et la proportion de patients avec une histoire de tabagisme (33 à 66%) (Jones et al., 2014; Levy et al., 2002; Matteau, Dupré, & Simard, 2010; Pilotto et al., 2016; Slawek et al., 2008). Dans le Chapitre 5 de cette thèse, la proportion relative de FRV était similaire entre les 92 participants contrôles et les patients souffrant de MP, ce qui est en contradiction avec des études rapportant une prévalence plus faible de FRV dans la MP, peut-être en raison d'un petit échantillon ou de différences culturelles, voir même de prédispositions génétiques aux FRV différentes (Scigliano et al., 2006, 2008, 2009).

### 6.2.2 Constat n° 2 – Corrélats neuropsychologiques des FRV

L'hypertension et le fardeau vasculaire, défini par le nombre cumulé de FRV, ont des effets délétères sur les fonctions cognitives des patients MP, particulièrement les fonctions exécutives et la mémoire épisodique. En effet, les travaux de cette thèse ont mis en évidence le rôle de l'hypertension artérielle (et de la pression différentielle), notamment lorsqu'elle se présente en combinaison avec d'autres facteurs, dont l'hyperlipidémie, dans les déficits exécutifs et dans les difficultés de récupération en mémoire épisodique (Chapitres 4 et 5). Le fardeau vasculaire total, défini par le nombre de FRV, était plus fortement associé aux déficits cognitifs que chaque FRV pris individuellement. Le profil neuropsychologique des patients MP-FRV identifié dans cette thèse est similaire aux aînés présentant des FRV, mais autrement en santé (Chapitres 2, 3, 4 et 5) (Ettorre et al., 2012; Gorelick et al., 2011; Jellinger, 2013; Jokinen et al., 2006; Kesse-Guyot et al., 2015; Yates, Sweat, Yau, Turchiano, & Convit, 2012). Par contre, dans l'étude du Chapitre 4, certains tests associés au fonctionnement de la mémoire de travail tels que les séquences Lettres-Nombres de la WAIS-IV et le Symbol Digit Modalities Test n'étaient associés à aucun FRV après avoir corrigé pour l'âge, le niveau d'éducation, la durée de la maladie, la sévérité de l'atteinte motrice, la dose de LEDD et la présence de symptômes dépressifs. Il est possible qu'une association significative de l'hypertension avec ces tests n'ait pas été trouvée, car le grand nombre de variables contrôles partageaient une proportion significative de variance avec le LNS et le SDMT. De plus, la nature de l'analyse de régression fait en sorte que la variance partagée / commune n'est attribuée à aucune variable (multicolinéarité).

En ce qui concerne la mémoire épisodique, les travaux présentés aux Chapitres 4 et 5 supportent que les effets dommageables des FRV dans le contexte de la MP ne se limitent pas qu'à la capacité d'activation des stratégies de récupération en rappel libre, mais affectent aussi le rappel indicé (Chapitre 5) et la reconnaissance (Chapitres 4 et 5). Ces déficits pourraient être provoqués par des perturbations « frontales », mais pourraient aussi être la cause de perturbations à différents niveaux des structures temporelles médianes, ainsi qu'au niveau de leurs connexions avec les ganglions de la base et le cortex préfrontal.

L'étude du Chapitre 4 a soulevé un lien significatif entre la durée de l'hypertension (en nombre d'années) ainsi que de la pression différentielle avec la fluidité verbale sémantique, mais ce résultat n'a pas été répliqué dans celle du Chapitre 5. Ces divergences pourraient être dues en partie aux différences au niveau de la langue et de la culture des participants ayant participé aux deux études (i.e. Américains anglophones vs Canadiens francophones)

ainsi que les paradigmes utilisés (moyenne de trois épreuves de fluidité sémantique vs animaux seulement). Une mauvaise performance en fluidité verbale sémantique pourrait s'expliquer soit par un déficit d'accès / de disponibilité lexicale en mémoire sémantique, mais aussi par une stratégie inefficace de recherche (aspects exécutifs), comme générer une stratégie efficace par catégorie, changer de stratégie lorsque nécessaire, etc. (Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997).

En conclusion, il est possible qu'il se soit « glissé » des cas sous-cliniques ou même des cas non diagnostiqués de FRV dans le groupe sans FRV au Chapitre 5, ce qui pourrait expliquer le bruit dans certaines données. De même, il est difficile de se prononcer sur le rôle du traitement des FRV sur la cognition, puisque le fait qu'un patient a une prescription pour une médication spécifique ne signifie pas qu'il y adhère complètement.

### 6.2.3 Constat n° 3 – Vulnérabilité des patients MP-FRV

Les patients MP sont possiblement plus vulnérables aux effets délétères des FRV que les aînés sans MP en raison de l'accumulation de déficits sur deux fronts : les lésions cérébro-vasculaires et les lésions neuropathologiques associées à la MP. Bien que les résultats du Chapitre 5 de cette thèse ne permettent pas de se prononcer avec certitude sur ce point, il est possible que les circuits neuronaux nécessaires au bon fonctionnement des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique chez les patients MP-FRV soient doublement affectés. Ainsi, la réserve cognitive des patients MP serait rudement mise à l'épreuve, et les mécanismes compensatoires utilisés habituellement lors de tâches à demandes cognitives élevées deviendraient insuffisants pour combler les déficits (Jellinger, 2010, 2013; Stern, 2002, 2012). Cette théorie pourrait expliquer pourquoi les tailles d'effets des FRV sur la cognition étaient plus importantes chez les participants MP que chez les participants contrôles.

### 6.2.4 Constat n° 4 – FRV et cognition dans le contexte de la MP de novo

Un autre constat important est que l'hypertension et une pression différentielle élevée affecte indépendamment les fonctions cognitives des patients MP, même dès le début de la maladie et en l'absence de traitement antiparkinsonien (Chapitre 4). Ces résultats suggèrent que les mécanismes cérébro-vasculaires sous-tendant possiblement les effets délétères des FRV sont peut-être déjà impliqués avant même le diagnostic de MP. En effet, cela pourrait expliquer en partie pourquoi ces patients sont atteints cognitivement plus tôt. Cette

perspective est intéressante, puisqu'elle met de l'avant l'importance de contrôler et prévenir les FRV dès le milieu de vie au même titre que dans la population générale.

#### 6.2.5 Constat n° 5 – Tabagisme et cognition dans la MP

Il semble qu'un historique de tabagisme et une consommation élevée de paquets-année influencent négativement le fonctionnement cognitif global dans la MP, même si les patients ont cessé de fumer depuis plusieurs années (Chapitres 3 et 5). Ces résultats sont compatibles avec la littérature dans la population générale (Durazzo, Meyerhoff, & Nixon, 2010; Heishman, Kleykamp, & Singleton, 2010). Il y avait toutefois peu de fumeurs dans les échantillons, donc il est difficile d'explorer d'autres aspects de la question. En revanche, même dans un contexte de faible puissance statistique, les tailles d'effets du tabagisme étaient suffisamment importantes pour atteindre le seuil de significativité statistique, ce qui souligne l'importance de contrôler ce FRV. Malheureusement, le Chapitre 4 ne contenait pas de données sur le tabagisme pour corroborer ces résultats.

#### 6.2.6 Constat n° 6 – Durée de la maladie et traitement des symptômes moteurs

Enfin, les travaux de cette thèse doctorale soulèvent l'idée que la médication dopaminergique pourrait moduler l'impact ou la prévalence des FRV dans la MP (Chapitre 5). L'étude présentée au Chapitre 4 ne confirme pas cette interaction, mais il faut se souvenir que les patients de l'étude du PPMI étaient initialement *de novo* et que ce n'est pas tous les patients qui étaient sous médication antiparkinsonienne lors du suivi de 24 mois. Cette association devra toutefois être examinée plus rigoureusement dans les études futures (p.ex. analyses par molécules), puisqu'elle pourrait expliquer en partie les résultats contradictoires de la littérature antérieure, tels que soulevés au Chapitre 2. En effet, cette hypothèse d'une modulation neurosympathique par la médication antiparkinsonienne a été démontrée empiriquement dans quelques études précédentes (Scigliano et al., 2008, 2009).

### **6.3 Convergences et conciliation des résultats de la thèse avec la nouvelle littérature**

Depuis la recension des écrits présentée au Chapitre 2, de nouvelles contributions empiriques soulignent l'attention croissante portée à cette problématique au sein de plusieurs autres groupes de recherche. Les prochaines sections vont présenter brièvement les nouvelles données probantes pour mieux comprendre la contribution des FRV dans les troubles cognitifs et la démence dans le contexte de la MP.



### 6.3.1 Mise à jour, synthèse et réflexion sur l'hypertension

L'étude de Kim et collaborateurs (2012) incluait 87 patients MP *de novo*, avec une durée moyenne de la maladie de  $1.8 \pm 0.8$  années et un stade Hoehn et Yahr moyen de  $1.7 \pm 0.7$ . Les patients furent évalués avec une série de tests cliniques et neuropsychologiques ainsi qu'en résonance magnétique structurale, puis classés en trois groupes selon leur diagnostic cognitif (MP-CN = 25, MP-TCL = 48 et MP-DÉM = 12). Cette étude se distingue par une évaluation très rigoureuse des dynamiques de la pression artérielle sur une période de 24 heures. Les auteurs ont trouvé que les mesures de pression artérielle (notamment la pression systolique élevée) étaient significativement corrélées à des déficits au niveau de trois mesures du fonctionnement cognitif global, de l'empan de chiffres à l'endroit, du test de dénomination de Boston, du sous-test Arithmétique de la batterie de dépistage neuropsychologique de Séoul, de la copie et du rappel de la figure de Rey, du rappel immédiat et différé du test d'apprentissage verbal de Séoul, de la fluidité verbale catégorielle et phonologique, ainsi que du test de Stroop. En outre, la pression artérielle systolique était corrélée avec la sévérité des hypersignaux de la matière blanche dans les circuits cholinergiques. L'hypotension orthostatique était associée à des déficits de récupération en mémoire verbale. Toutes ces corrélations n'étaient toutefois pas contrôlées pour des facteurs confondants (i.e. coefficients de corrélations d'ordre zéro). Aussi, seules les associations avec le rappel libre immédiat et différé, la fluidité verbale et la cognition globale demeureraient significatives suite à une correction statistique, ce que les auteurs n'ont pas fait. En outre, l'étude utilise les critères de Petersen (Petersen et al., 1999) pour définir le MP-TCL, ce qui est problématique puisque ces derniers requièrent une atteinte de la mémoire. Enfin, comme les auteurs le soulignent, il est possible que des cas de démence à corps de Lewy se retrouvent chez les 12 patients du groupe de MP-DÉM malgré leurs efforts pour exclure les patients avec des corps de Lewy diffus, puisque les deux diagnostics sont difficiles à différencier en début de maladie (ils ne semblent pas avoir utilisé la « règle » d'une année puisque certains cas de MP-DÉM ont une durée de maladie de moins d'un an). En somme, les résultats de cette étude sont compatibles avec ceux présentés dans cette thèse et supportent un effet délétère de la pression artérielle élevée sur les mêmes fonctions cognitives que celles identifiées au Chapitre 4 dans le cadre de la MP *de novo* (étude de PPMI).

L'étude de Anang et collaborateurs (2014) cherchait à déterminer les prédictors de la démence, telle qu'évaluée par les critères de niveau II de la MDS, chez 80 patients souffrant

de MP âgés de  $66.2 \pm 10.9$  ans suivis pendant 4.4 années. À l'évaluation initiale, le score Hoehn et Yahr moyen était de  $2.4 \pm 0.9$  et la durée de la maladie, de  $5.7 \pm 4.2$ . Vingt-sept patients rencontraient les critères de la MP-DÉM au suivi de 4.4 ans (34%). La pression artérielle systolique était significativement plus élevée dans le groupe MP-DÉM comparativement aux patients n'ayant pas évolué vers la démence et le risque relatif («*odds ratio*») de souffrir de démence augmentait de 1.38x par tranches de 10 mmHg d'augmentation de la pression systolique. L'hypotension orthostatique était quant à elle associée à un risque 4.8 fois plus élevé de développer une démence. Malheureusement, les auteurs n'ont pas rapporté les résultats d'analyses détaillées quant aux tests cognitifs spécifiques associés à la pression artérielle élevée. Leur variable dépendante était plutôt le statut cognitif en général et cette approche est probablement moins sensible que l'utilisation de plusieurs variables psychométriques.

L'étude de Jones et collaborateurs (2014), qui fut abordée brièvement dans la discussion du Chapitre 4, avait pour but de déterminer l'influence de plusieurs comorbidités vasculaires sur cinq domaines cognitifs. Cette étude transversale incluait 341 patients MP sans démence avec un âge moyen de 64.7 ans (étendue de 30 à 90 ans) et une durée de maladie moyenne de 9.7 ans (étendue de 1.0 à 33.0 années). Une série de régressions linéaires hiérarchiques contrôlant pour l'âge, le niveau d'éducation, la durée de la maladie et le score à la partie motrice de l'UPDRS a démontré que seule la présence d'hypertension était significativement associée à un score Z composite inférieur dans le domaine des fonctions exécutives ainsi que de la mémoire épisodique verbale. L'hypotension orthostatique seule était associée à une performance inférieure en mémoire verbale, mais paradoxalement à une meilleure performance au niveau des tests des fonctions exécutives. Cependant le sous-groupe d'individus présentant à la fois l'hypertension et l'hypotension orthostatique ne différait pas significativement des participants sans FRV sur ces deux domaines. Ce résultat suggère une interaction particulière entre les facteurs vasculaires inhérents à la maladie tels que l'hypotension orthostatique et les facteurs vasculaires liés aux habitudes de vie, ce qui pourrait expliquer en partie les divergences dans la littérature antérieure. En contrôlant pour les facteurs mentionnés ci-haut, les auteurs rapportent aussi que la pression pulsée – ou différentielle – était inversement associée à la performance dans le domaine exécutif, aux indices de rappel différé et à la vitesse de traitement de l'information. Cependant, l'interaction entre la pression pulsée et le score au UPDRS était significative dans les trois domaines, ce qui signifie que l'effet délétère de la pression pulsée sur la cognition était

proportionnel à la sévérité de l'atteinte motrice globale. Néanmoins, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence puisque les auteurs n'ont pas considéré l'association entre les symptômes dépressifs (i.e. dépression sous-clinique), la cognition et la présence de FRV, ce qui s'avère un élément important selon les résultats obtenus aux chapitres 4 et 5 de cette thèse.

L'étude de Pilotto et collègues (2016) examinait le lien entre plusieurs FRV et le fonctionnement cognitif chez 238 patients souffrant de MP, dont 94 MP-CN, 111 MP-TCL et 33 MP-DÉM. Les covariables incluses dans les analyses de variance étaient l'âge, le nombre d'années de scolarité, le sexe, la durée de la maladie, et le score à l'UPDRS-III. L'article rapporte des contrastes significatifs entre les sous-groupes cognitifs quant au nombre total de FRV et à la prévalence de l'hypertension (MP-CN < MP-TCL < MP-DÉM pour les deux variables), ainsi qu'à la fréquence de maladies cardiaques (MP-CN vs MP-DÉM). Les auteurs ont effectué une série d'analyses de covariance supplémentaires qui ont révélé que le diagnostic d'hypertension artérielle était significativement associé à des déficits au niveau du TMT-B, de la copie et du rappel de la figure de Rey et le dessin de l'horloge. Les maladies cardiaques étaient associées à la cognition globale selon le MMSE, ainsi qu'à davantage de symptômes neuropsychiatriques selon le NPI. Le diabète était un facteur associé à des déficits en fluidité verbale phonologique, ainsi qu'au TMT-A. Enfin, l'hyperlipidémie et le tabagisme n'étaient associés à aucune variable dépendante de nature cognitive. Cependant, les auteurs n'ont utilisé aucune correction statistique en dépit d'un nombre important de comparaisons multiples (au-delà de 60) et comme les tailles d'effets ne sont pas rapportées, il est difficile d'interpréter la portée clinique de ces résultats.

Enfin, la méta-analyse de Xu et collaborateurs s'est intéressée à différents facteurs de risque pour la MP-DÉM en examinant 25 études indépendantes (Xu, Yang, & Shang, 2016). Le risque de démence était accru chez les patients plus âgés, chez ceux avec une atteinte motrice plus sévère, chez les hommes, chez les patients avec des hallucinations et chez ceux souffrant de troubles du sommeil paradoxal. En ce qui concerne les FRV, l'hypertension était associée à un risque relatif de 1.57 et le tabagisme à un risque relatif de 1.93 de développer une démence (Xu et al., 2016). Les études incluses dans la méta-analyse rapportaient essentiellement les variables différenciant les participants MP-DÉM des participants sans démence. Cependant la présence de cas de MP-TCL dans les groupes témoins peut avoir ajouté suffisamment de bruit dans les données pour masquer

certaines effets et/ou interactions qui aurait été possiblement significatifs si les comparaisons avaient distingué les patients MP-TCL des patients MP-CN.

En somme, les résultats de plusieurs études récentes supportent l'hypothèse avancée dans la présente thèse concernant le rôle indépendant de l'hypertension dans les dysfonctions cognitives et le risque de développer une démence dans la MP (Anang et al., 2014; Jones et al., 2014; J.-S. Kim et al., 2012; Pilotto et al., 2016; Xu et al., 2016), y compris chez des participants MP *de novo* (J.-S. Kim et al., 2012). Ceci est en contradiction avec les premières études sur le sujet (revue Chapitre 2). Ces nouvelles contributions, incluant celles de la thèse, se distinguent notamment des études pilotes par une méthodologie plus rigoureuse, tant au niveau de l'évaluation de l'hypertension et de la pression artérielle que des fonctions neuropsychologiques et des symptômes psychologiques et comportementaux.

Une telle approche permet de mieux capter les dynamiques de l'interaction entre la pression artérielle avec des fonctions cognitives spécifiques dans la MP. En effet, un patron de résultats convergents semble émerger particulièrement au niveau des fonctions exécutives (TMT, Stroop, fluidité lexicale) et de la mémoire épisodique verbale et non verbale (rappel libre immédiat et différé notamment), ainsi qu'au niveau du fonctionnement cognitif global. Ces résultats sont compatibles avec les données dans la population générale qui associent l'hypertension à des perturbations au niveau des réseaux frontaux sous-corticaux et des circuits temporaux (i.e. faisceaux interconnectant l'hippocampe avec les régions parahippocampiques et néocorticales) (Gorelick et al., 2011; Kohler et al., 2014; Verdelho et al., 2007).

Un autre facteur pouvant expliquer les divergences des premières études avec les études plus récentes est que dans la population générale, l'association entre l'hypertension et les fonctions cognitives a été parfois décrite comme non linéaire et suivant plutôt une courbe en « U » ou en « J » (Knopman et al., 2009; Moonen et al., 2015; Rouch et al., 2015). Une telle association pourrait être due à la réduction des capacités des mécanismes cérébraux d'autorégulation liée à la présence de plusieurs autres FRV concomitants (Novak & Hajjar, 2010).

### 6.3.2 Mise à jour, synthèse et réflexion sur l'hyperhomocystéinémie

Deux études récentes publiées après la recension systématique du Chapitre 2 (Doiron & Simard, 2012) ont associé une concentration élevée d'homocystéine au risque de MP-DÉM

(Białecka et al., 2012; I.-U. Song et al., 2013). Ces résultats sont corroborés par une troisième étude (Sławek et al., 2013). Une autre étude a rapporté que les patients MP-TCL avaient une concentration d'homocystéine significativement plus élevée que les patients MP-CN (W.-W. Chen et al., 2015), mais il n'y avait pas de différences significatives entre les patients MP-CN, MP-TCL et MP-DÉM de l'étude de Kim et collaborateurs (2012) présentée précédemment. Enfin, une dernière étude n'a pas trouvé de différence sur le score total au MMSE entre les patients MP normo- et hyperhomocystéinémiques, mais une concentration plus élevée était associée longitudinalement avec une dilatation significative des ventricules (Sapkota, Gee, Sabino, Emery, & Camicioli, 2014). En somme, seulement quelques études récentes se sont penchées sur le lien entre l'hyperhomocystéinémie et la cognition dans la MP et leurs résultats sont globalement compatibles avec ceux présentés dans la recension des écrits du Chapitre 2. Ainsi, les l'ajout de données probantes récentes ne change pas les prémisses et les conclusions de cette thèse.

### 6.3.3 Mise à jour, synthèse et réflexion sur le tabagisme

Depuis la recension des écrits au Chapitre 2, très peu de nouvelles études ont évalué les conséquences neurocognitives et neuropsychiatriques du tabagisme dans la MP. La méta-analyse de Xu et collaborateurs, qui inclut certaines études déjà analysées dans cette thèse, conclut que les gens fumant actuellement ou ayant déjà fumé (*ever smokers*) ont deux fois plus de chance de développer une démence (Xu et al., 2016). Cependant, le nombre de paquets-années ne différait pas entre les patients MP-CN, MP-TCL et MP-DÉM de l'étude de Pilotto et collègues (2016) présentée précédemment. Enfin, une dernière étude s'est intéressée aux corrélats non moteurs des habitudes de tabagisme chez 281 patients MP *de novo* (Moccia et al., 2015). Bien qu'elle n'inclût pas de mesures cognitives, le tabagisme était significativement associé à un risque 2.5 fois plus élevé de se plaindre de l'oubli.

Les travaux de cette thèse suggèrent une association entre la sévérité du tabagisme, définie par le nombre de paquets-année, et le fonctionnement cognitif global (Chapitres 2 et 4). De plus, il y aurait un lien significatif entre les symptômes apathiques et un nombre élevé de paquets-année. Tel qu'expliqué précédemment, il semble que les effets neuroprotecteurs locaux et isolés de la nicotine (Quik et al., 2012; Quik, 2004; Ritz et al., 2007) ne contrebalancent pas les effets néfastes de la cigarette sur la santé cardiovasculaire et cérébro-vasculaire. Le fait qu'il y ait une proportion très faible de fumeurs actuels dans les études précédentes et dans les travaux de cette thèse limite quelque peu les inférences qui peuvent être faites dans le contexte de la MP. Néanmoins, les tailles d'effets sont

suffisamment importantes pour être significatives même dans un contexte de faible pouvoir statistique, ce qui souligne son potentiel dommageable dans la MP. Quoiqu'il en soit, les résultats rapportés dans cette thèse sont en accord avec ces conclusions en plus d'être compatibles avec la littérature dans la population générale qui supporte les effets neurotoxiques et vasculaires délétères du tabagisme sur la cognition (Barnes et al., 2010; Durazzo et al., 2010; Lecacheux et al., 2009).

#### 6.3.4 Mise à jour, synthèse et réflexion sur les autres FRV

Relativement peu de nouvelles études rapportent des résultats spécifiques aux autres FRV et leurs associations avec les fonctions cognitives dans la MP.

Une étude utilisant la chromatographie en phase gazeuse pour quantifier différents types d'acide gras présents dans le plasma de 286 patients MP a révélé que la concentration de certains acides gras saturés (notamment acides lignocériques et tricosanoïque) était associée à des déficits au niveau de tests de fluidité verbale, de la mémoire épisodique et de l'alternance / flexibilité cognitive, même lorsque les patients MP-DÉM étaient retirés des analyses (Murchison et al., 2014). Une autre étude rapporte que le groupe de patients MP avec des troubles cognitifs et de la démence avait des taux sanguins élevés de céramides et de monohexosylcéramides significativement plus élevés que les patients MP sans problèmes cognitifs (Mielke et al., 2013). D'ailleurs, des mutations sur le gène (GBA) codant pour l'enzyme glucosylcéramidase, qui participe au métabolisme des monohexosylcéramides, seraient fréquemment associées au parkinsonisme (Sidransky & Lopez, 2012). En contrepartie, une autre étude rapporte plutôt que l'hypercholestérolémie est significativement moins fréquente chez les patients MP-DÉM que chez les patients MP sans démence (Sławek et al., 2013). Cette association contradictoire est peut-être liée au traitement de l'hypercholestérolémie par les statines, qui a d'ailleurs été associé à une diminution de l'agrégation des corps de Lewy dans des modèles in vitro de la MP (Bar-On et al., 2008) et du risque de démence dans la MP (Wolozin et al., 2007). Dans l'ensemble, ces nouvelles données empiriques ne modifient pas les conclusions de cette thèse. Plutôt, elles soulignent que différents acides gras peuvent représenter différents profils de risque et que le traitement par les statines pourrait modifier cette relation, ce qui expliquerait en partie les divergences dans la littérature.

Le diabète a été l'objet de quelques études spécifiques publiées depuis la recension systématique présentée au Chapitre 2, mais peu se sont intéressés à des domaines ou à

des fonctions cognitives spécifiques. L'étude de Bohnen et collaborateurs (2014) rapporte que les patients MP avec le diabète (n=15) avaient une performance significativement inférieure aux 133 patients sans diabète dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives (scores Z composites). Bien que le modèle fût statistiquement contrôlé pour le niveau d'éducation ainsi que le degré de dénervation striatale dopaminergique et corticale cholinergique, les auteurs n'ont pas considéré l'âge en tant que covariable, ce qui sème le doute sur les conclusions. Un diagnostic de diabète sucré était un prédicteur significatif du score au MMSE de patients suivis sur 3 ans (Giuntini, Baldacci, Del Prete, Bonuccelli, & Ceravolo, 2014). Une étude rapporte que le diabète était trois fois plus fréquent chez les patients MP-TCL comparativement aux patients MP cognitivement normaux (Kandiah et al., 2013), alors qu'une autre étude indique que la résistance à l'insuline est deux fois plus commune dans la MP-DÉM que chez les patients sans démence (Kandiah et al., 2013). Cependant, la méta-analyse de Xu et collaborateurs (2016) ne rapporte aucun lien entre le diabète et le risque relatif de MP-DÉM. En bref, les travaux de cette thèse n'ont pas permis d'identifier une association claire entre le diabète et les troubles cognitifs dans la MP, même si l'étude présentée au Chapitre 5 rapporte des tendances marginalement significatives en dépit d'un très petit nombre de patients avec un diagnostic de diabète. À la lumière des nouvelles données empiriques, il serait important d'étudier davantage les effets du diabète sur le fonctionnement cognitif dans la MP en recrutant spécifiquement des patients souffrant de diabète.

Encore une fois, très peu de nouvelles études ont été publiées sur les autres FRV. En ce qui concerne l'obésité, il faut garder en tête que l'indice de masse corporelle n'est peut-être pas une bonne mesure de la composition corporelle chez les personnes âgées (Batsis et al., 2016). La seule autre étude ayant analysé les influences de plusieurs FRV en combinaison rapporte que le syndrome métabolique n'est pas associé à la démence dans un échantillon de 81 patients (Schelp, Mendes-Chiloff, Bazan, Paduan, & Pioltini, 2012). Ceci est partiellement en contradiction avec les résultats de la thèse, mais tel que discuté précédemment, cette approche est moins sensible que l'utilisation de mesures psychométriques.

## **6.4 Intégration des concepts : altérations cognitives et neuropsychiatriques survenant dans le contexte de la MP, de la présence de FRV et du vieillissement**

Le vieillissement est un des principaux vecteurs impliqués dans la question de recherche de cette thèse, puisque non seulement la réserve cérébro-vasculaire s'amenuise avec l'âge (Gupta et al., 2012; Stoquart-EISankari et al., 2007; Ungvari, Kaley, de Cabo, Sonntag, & Csiszar, 2010), mais il s'agit du principal facteur de risque pour la MP (Jellinger, 2012b, 2012c) et pour le déclin de la cognition dite « fluide », c'est-à-dire le raisonnement abstrait, la résolution de problèmes, la mémoire (p.ex. le manque du mot ainsi que des difficultés d'apprentissage et de récupération), la vitesse de traitement de l'information et la vitesse psychomotrice (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Le cortex préfrontal et le lobe temporal médian sont affectés de façon disproportionnée par le vieillissement normal. En effet, le vieillissement normal est associé à de nombreux changements au niveau de la vascularisation et de l'intégrité de la matière blanche des régions frontales et sous-corticales (Gupta et al., 2012; Stoquart-EISankari et al., 2007). Un des mécanismes sous-jacents fondamentaux est l'effondrement progressif de la microvascularisation cérébrale avec l'âge, précipité par la présence de FRV, notamment lorsqu'ils sont présents dès le milieu de la vie (Fülesdi et al., 1999; Gupta et al., 2012; Iadecola & Davisson, 2008; Y.-S. Kim et al., 2011).

Malgré qu'ils soient tous intimement reliés, les données empiriques dans la population générale suggèrent que les FRV seraient associés à différents profils de maladies cérébro-vasculaires. L'hypertension artérielle est l'un des vecteurs majeurs de la maladie des vaisseaux de petits calibres (ou microangiopathie) et serait d'ailleurs plus fréquemment associée à cette dernière qu'aux maladies des vaisseaux de gros calibres (ou macroangiopathie) (Arboix et al., 2000; Khan, Porteous, Hassan, & Markus, 2007; Lv et al., 2016). En contrepartie, l'hypercholestérolémie, le diabète, les cardiopathies et le tabagisme seraient plus fréquemment associés à la macroangiopathie et aux mécanismes athérosclérotiques (Arboix et al., 2000; Khan et al., 2007; Lv et al., 2016). Les FRV en milieu de vie auraient une place centrale dans le développement de maladie cardiovasculaires et cérébro-vasculaires en fin de vie. En effets, ils favorisent les phénomènes inflammatoires et oxydatifs, perturbent les fonctions et la structure endothéliale, les fonctions d'autorégulation et interfèrent avec la barrière hématoencéphalique (Birns & Kalra, 2009; Ungvari et al., 2010).



Bien que les profils de localisation des lésions cérébro-vasculaires soient hétérogènes (Marquine et al., 2010), la fragilité particulière aux lésions cérébro-vasculaires et au vieillissement normal des circuits préfrontaux sous-corticaux (Burke & Barnes, 2006; Chui, 2001), des faisceaux impliquant les structures médianes du lobe temporal (Burke & Barnes, 2006; den Heijer et al., 2005; Roh & Lee, 2014) et des ganglions de la base (Roh & Lee, 2014) a été largement documentée dans la population générale. L'hypertension chronique et sous-diagnostiquée, présente depuis le milieu de la vie, aurait un effet disproportionné sur ces aires cérébrales, puisque les dommages causés par les changements artériosclérotiques dans les artères perforantes ne sont pas réversibles par les traitements antihypertensifs (Birns & Kalra, 2009; Moonen et al., 2015). L'accumulation de lésions ischémiques de la matière blanche et d'infarctus lacunaires associés à la présence des FRV dans le contexte du vieillissement conduit à une perturbation des circuits préfrontaux sous-corticaux impliqués dans le contrôle exécutif et l'autorégulation. Par conséquent, les données sur les aînés avec des FRV mais sans MP se démarquent par la prépondérance des atteintes exécutives, de l'attention, de la mémoire épisodique et de la vitesse de traitement de l'information (Gorelick et al., 2011; Jellinger, 2013; Kohler et al., 2014; Roriz-Cruz et al., 2007).

Cependant, la MP est en elle-même caractérisée par un syndrome dysexécutif préfrontal sous-cortical. Ainsi, les résultats présentés dans l'article #3 de cette thèse supportent l'hypothèse que l'accumulation des déficits cérébro-vasculaires, combinée avec la progression de l' $\alpha$ -synucléinopathie, des pertes neuronales et du déséquilibre neurochimique typiques de la MP, rendent les patients MP-FRV particulièrement susceptibles aux troubles cognitifs impliquant les fonctions exécutives et la mémoire épisodique. Le profil neuropsychologique associé à la MP-FRV révélé par les travaux de cette thèse (Chapitres 2,3,4 et 5) est compatible avec les données probantes recueillies chez les aînés en général, malgré la combinaison complexe de facteurs en interaction dans la pathologie parkinsonienne.

Même si cette théorie fut développée dans le contexte du vieillissement cérébro-vasculaire, il est intéressant de constater les similitudes entre le profil MP-FRV et le modèle du syndrome gériatrique microvasculaire fronto-sous-cortical (Formighieri, Roriz-Filho, Cruz, & Roriz-Cruz, 2011; Pugh & Lipsitz, 2002; Roriz-Cruz et al., 2007). Ce modèle explique qu'avec le vieillissement normal, le cerveau subit plusieurs changements structurels et fonctionnels au niveau des circuits frontaux sous-corticaux, et que ces changements sont

précipités par l'accumulation de lésions vasculaires liées à la pathologie des vaisseaux de petit calibre. L'accumulation de FRV avec le vieillissement contribuerait à cette accumulation d'hypoperfusion et de lésions, incluant la perte de volume de la matière grise préfrontale et de la perte de volume de la matière blanche frontale sous-corticale et périventriculaire, combiné à une atrophie striatale. Le syndrome gériatrique fronto-sous-cortical d'origine microvasculaire est ainsi accompagné d'un tableau de dysfonctions cognitives, psychiatriques et locomotrices dépendant fortement de l'intégrité des réseaux préfrontal et temporal médian (Formighieri et al., 2011; Pugh & Lipsitz, 2002; Roriz-Cruz et al., 2007). La symptomatologie du « syndrome » est particulièrement intéressante, puisqu'elle chevauche grandement celle associée à la MP : dysfonctions exécutives, troubles des processus de récupération en mémoire, apathie et troubles de l'humeur, parkinsonisme et ralentissement moteur, ainsi qu'urgence et incontinence urinaire (Formighieri et al., 2011; Pugh & Lipsitz, 2002; Roriz-Cruz et al., 2007). Ainsi, le modèle offre une perspective intéressante sur la condition particulièrement complexe que représentent la MP-FRV et l'accumulation de déficits cérébro-vasculaires et neurodégénératifs.

En conclusion, les FRV pourraient accentuer un profil dysexécutif fronto-sous-cortical chez certains patients souffrant de MP, en dépit d'une interaction particulière de la dysautonomie et des traitements reliés aux symptômes moteurs du parkinsonisme. Ainsi, il est difficile de départager les contributions du vieillissement normal, de la maladie cérébro-vasculaire et des processus neurodégénératifs inhérents à la MP étant donné le chevauchement substantiel dans la symptomatologie associée à chacun de ces facteurs. Néanmoins, les résultats de cette thèse soulignent le rôle aggravant des FRV dans les désordres neuropsychologiques associés à la MP.

## **6.5 Considérations cliniques**

À la lumière des résultats présentés dans cette thèse doctorale, plusieurs recommandations cliniques de l'ordre de la prévention, de la gestion courante et de la réadaptation des troubles cognitifs, des symptômes neuropsychiatriques et de la démence peuvent être formulées dans le contexte spécifique de la MP et des FRV. D'abord, le dépistage précoce et le suivi des troubles d'ordre neuropsychologiques est un élément clé dans la gestion des patients MP, notamment ceux présentant des FRV. L'évaluation et la documentation de la présence de FRV concomitants à la MP ainsi que des traitements reliés devraient être des éléments essentiels de la prise en charge des patients dans une perspective de prophylaxie

des symptômes non moteurs de la MP. La gestion de la santé cardiovasculaire offre aussi plusieurs fenêtres d'intervention.

#### 6.5.1 Dépistage précoce et gestion des troubles d'ordre neuropsychologique

Il est maintenant davantage reconnu que les troubles cognitifs, les symptômes neuropsychiatriques et la démence font partie intégrante de la présentation clinique des individus souffrant de MP. Les résultats rapportés dans cette thèse mettent l'emphase sur l'identification des patients MP-FRV comme étant particulièrement à risque, notamment ceux présentant une combinaison d'hypertension artérielle avec d'autres FRV. Chez ces derniers, il serait encore plus important de considérer une évaluation neuropsychologique exhaustive, respectant idéalement les recommandations de niveau II de la MDS, et ce, dès le diagnostic de MP, puis de surveiller leur évolution avec des évaluations sérielles. Puisque les travaux de cette thèse suggèrent que les altérations prononcées des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique semblent être plus susceptibles d'être identifiées chez les patients MP-FRV, une attention plus particulière devrait être portée aux choix des tests neuropsychologiques utilisés lorsqu'une batterie exhaustive n'est pas réalisable. En effet, l'évaluation permettant le dépistage des troubles neuropsychologiques se doit d'être adéquate, ne devrait pas se limiter à une seule mesure brève du fonctionnement cognitif global, et devrait être sensible aux déficits exécutifs et aux différentes composantes de la mémoire épisodique. En outre, l'examen neuropsychologique des patients MP-FRV ne devrait pas se limiter qu'aux fonctions cognitives. En effet, les études présentées précédemment ont permis d'établir que même les symptômes dépressifs (dépression sous-clinique) ainsi que les symptômes d'apathie peuvent interférer avec les fonctions cognitives, et que ceux-ci pourraient être associés avec la présence de FRV. Un examen de neuroimagerie pourrait aider à documenter précocement la présence de lésions cérébro-vasculaires dans le sous-groupe potentiellement plus à risque des patients MP-FRV présentant des troubles cognitifs, particulièrement un protocole d'imagerie de diffusion (DTI) capable de détecter des changements microstructuraux subtiles dans la matière blanche avant qu'une perte de volume ne soit apparente (Theilmann et al., 2013). Enfin, les intervenants en santé peuvent jouer un rôle fondamental dans l'éducation de la population générale et des patients MP sur les conséquences non motrices potentielles de la MP. Par conséquent, sensibiliser les patients MP et leurs proches sur ces aspects importants de la maladie pourrait encourager les patients présentant des atteintes cognitives à rechercher de l'aide et à être dirigés vers les ressources appropriées.

Parmi les approches pharmacologiques, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase auraient un potentiel thérapeutique pour la cognition ainsi que pour les symptômes psychologiques comportementaux dans la MP-DÉM, selon une revue Cochrane (Rolinski et al., 2012). Certaines approches non pharmacologiques peuvent aussi être envisagées dans la prise en charge des patients MP présentant des altérations neuropsychologiques. En effet, l'entraînement cognitif et la réadaptation cognitive des patients MP souffrant de troubles cognitifs sont deux avenues prometteuses dont les bénéfices thérapeutiques sont de plus en plus documentés dans la littérature chez les patients aux stades Hoehn et Yahr de 1.0 à 3.0 (Costa et al., 2014; Leung et al., 2015; Petrelli et al., 2014). Plusieurs études rapportent aussi des résultats encourageants quant aux effets positifs de la thérapie cognitivo-comportementale chez les patients MP souffrant de dépression (Armento et al., 2012; Shinmei et al., 2016).

La gestion et le traitement des FRV constituent toutefois un élément important dans la prophylaxie des troubles cognitifs et de la démence associées à la MP. Ainsi, les prochains paragraphes discuteront des pistes d'intervention cliniques spécifiques au contrôle et à la prévention des FRV.

### 6.5.2 Évaluation et contrôle adéquat des FRV et de leur traitement

Bien entendu, l'identification des patients MP-FRV comme étant plus à risque de souffrir de troubles d'ordre neuropsychologique n'est pas suffisant en soi dans une démarche intégrale des soins aux patients MP. Tel qu'abordé précédemment au Chapitre 1, la documentation et un contrôle adéquat des FRV en milieu de vie et des traitements qui leur sont associés sont des éléments critiques pour atténuer leurs effets neuropsychologiques néfastes à long terme. Néanmoins, il n'y a actuellement pas de données probantes sur l'efficacité des traitements des FRV comme agent thérapeutique pour les changements cognitifs liés à la présence de FRV dans la MP. Il est ainsi difficile de se prononcer sur leur potentiel de réversibilité. Par conséquent, ces recommandations se basent plutôt sur les données empiriques dans la population générale qui soutiennent les effets protecteurs de la médication antihypertensive (Levi-Marpillat, Macquin-Mavier, Tropeano, Bachoud-Levi, & Maison, 2013; Peila, White, Masaki, Petrovitch, & Launer, 2006; Tully, Hanon, Cosh, & Tzourio, 2016), des statines (McGuinness, Craig, Bullock, & Passmore, 2016; W. B. Wong, Lin, Boudreau, & Devine, 2013) et des agents antidiabétiques (Cheng et al., 2014; Umegaki, 2016) quant à l'incidence de troubles cognitifs, de démence, de maladies cérébro-vasculaires et de la maladie d'Alzheimer. Somme toute, la clé demeure dans la prévention

des FRV en milieu de vie et les décideurs publics doivent continuer à mettre l'emphase sur le maintien d'une bonne santé cardiovasculaire tout au cours de la vie.

Enfin, tel que soulevé dans la revue de la littérature au Chapitre 2, l'HHcy est fréquemment constatée chez les patients traités avec la lévodopa et est non seulement indépendamment associée aux troubles cognitifs et à la démence dans la MP, mais elle représente également un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires dans la population générale. Conséquemment, la mesure des concentrations sériques d'homocystéine devrait être incluse dans le bilan sanguin de ces patients. Selon une méta-analyse, la supplémentation en vitamines B6, B12 et en acide folique contribuerait à diminuer les concentrations d'homocystéine, mais il ne semble pas qu'une telle approche puisse remédier aux troubles cognitifs liés à l'HHcy dans la population générale (Ford & Almeida, 2012). L'administration de rivastigmine chez les patients hyperhomocystéinémiques pourrait s'avérer efficace pour améliorer le fonctionnement cognitif dans le contexte de la MP-DÉM, tel que soulevé par une étude randomisée placebo-contrôle discutée dans la recension des écrits du Chapitre 2 (Barone et al., 2008).

### 6.5.3 Promotion de saines habitudes de vie

#### 6.5.3.1 *Exercice Physique*

La promotion de l'exercice physique devrait être systématique dans la prévention, la gestion courante et la neuro-réadaptation de l'ensemble des symptômes moteurs et non-moteurs associés à la MP ainsi que dans la prise en charge des FRV. Deux recensions systématiques des écrits soulignent les effets bénéfiques d'exercices physiques sur les fonctions cognitives de patients souffrant de MP, ainsi que dans des modèles animaux de la maladie (Ahlskog, 2011; Murray et al., 2014). En effet, un régime soutenu d'exercice physique dans la MP contribuerait à améliorer notamment les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et l'apprentissage grâce à une amélioration de la connectivité fonctionnelle et à un maintien de l'intégrité des circuits frontaux sous-corticaux (Ahlskog, 2011; Colcombe et al., 2004; Murray et al., 2014; Tanaka et al., 2009; Voss et al., 2010). Plusieurs essais randomisés contrôlés dans la population générale supportent aussi que l'exercice physique soutenu pendant 6 à 12 mois est associé à moins d'atrophie de la matière grise corticale (Colcombe et al., 2006; Ruscheweyh et al., 2011) et à un plus grand volume de l'hippocampe (Erickson et al., 2011; Erickson, Miller, & Roecklein, 2012) comparativement à des participants contrôles sédentaires. En outre, les conséquences

positives de l'activité physique sur les syndromes neuropsychiatriques comme la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil ont été rapportées dans la population générale (Dunn, 2011; Erickson et al., 2012; Singh et al., 2005; Thuné-Boyle, Iliffe, Cerga-Pashoja, Lowery, & Warner, 2012). L'exercice physique peut également bénéficier spécifiquement les patients MP en améliorant les symptômes moteurs cardinaux ainsi que la qualité de vie (Cruise et al., 2011; van Eijkeren et al., 2008; van Nimwegen et al., 2011).

Les hypothèses cérébro-vasculaires qui sont avancées dans la littérature sont que l'exercice physique améliorerait la cognition chez les patients MP via des mécanismes de neuroprotection, dont la diminution des processus neuroinflammatoires et du stress oxydatif, et via la promotion de la neuroplasticité et de la neurogénèse (Murray et al., 2014). En effet, l'exercice physique augmente l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), alors que l'immobilisation provoque le contraire dans des modèles animaux (Ahlskog, 2011). L'augmentation dose-dépendante de la concentration sérique de BDNF suivant l'exercice physique semble être un médiateur clé pour expliquer l'augmentation de la plasticité synaptique, et l'amélioration des habiletés cognitives, dont l'apprentissage et le rappel (Ahlskog, 2011; Hötting & Röder, 2013; O'Callaghan, Ohle, & Kelly, 2007). D'autres mécanismes expliquant les effets bénéfiques de l'exercice physique impliquent l'augmentation de l'expression du facteur de croissance apparenté à l'insuline (IGF-1), qui interagirait avec le BDNF pour favoriser le fonctionnement cognitif (Cetinkaya et al., 2013; Ding, Vaynman, Akhavan, Ying, & Gomez-Pinilla, 2006; Hötting & Röder, 2013). En outre, l'exercice physique favorise une meilleure santé cardiovasculaire dans la population générale et par conséquent, elle est associée à une diminution de l'incidence de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, du diabète et de l'obésité (Pattyn, Cornelissen, Eshghi, & Vanhees, 2013; Roque, Hernanz, Salaices, & Briones, 2013).

Par conséquent, l'exercice physique devrait occuper une place centrale dans la prise en charge de la MP. Le maintien d'une bonne forme physique devrait être encouragé en tant que stratégie pour une évolution potentiellement plus favorable à la fois des symptômes moteurs et des symptômes non moteurs de la maladie et comme stratégie de réduction de l'incidence et des conséquences des FRV. Le développement d'un programme d'activité physique personnalisé selon les capacités motrices, les intérêts et les objectifs de chaque patient devrait viser une mise en forme cardiovasculaire graduelle et complète, allant au-

delà des exercices d'étirements et d'équilibre visant à augmenter la mobilité des patients MP (Ahlskog, 2011; Murray et al., 2014).

#### 6.5.3.2 *Diète*

Les résultats de la thèse supportent également que les professionnels prenant en charge la santé des patients souffrant de MP devraient faire la promotion d'une diète équilibrée pour potentialiser les effets bénéfiques de l'exercice et contrebalancer les effets néfastes des FRV sur les fonctions cognitives. La dimension nutritionnelle offre une opportunité d'intervention clinique intéressante en agissant sur deux vecteurs principaux, soit la prophylaxie des maladies cardiovasculaires et la prévention des FRV ainsi que l'amélioration de la santé cérébro-vasculaire et la diminution du risque de troubles cognitifs et de démence (van de Rest, Berendsen, Haveman-Nies, & de Groot, 2015).

Selon plusieurs recensions systématiques et méta-analyses, l'adoption de la diète méditerranéenne est une piste de solution intéressante. La diète méditerranéenne consiste en la consommation importante d'aliments d'origine végétale et d'aliments peu ou non transformés, riches en acides gras mono-insaturés et polyinsaturés, en fibres alimentaires, en agents antioxydants et pauvres en sucre ajouté, gras saturés, gras trans et sodium (Estruch et al., 2013). Elle est associée à une réduction de la prévalence du syndrome métabolique et de l'obésité, à la diminution de la pression systolique et diastolique, à un meilleur contrôle de la glycémie, ainsi qu'à une amélioration du bilan lipidique via la diminution des triglycérides et l'augmentation du cholestérol HDL (Estruch et al., 2013; Pérez-López, Chedraui, Haya, & Cuadros, 2009). Le régime méditerranéen aurait également un effet protecteur contre la maladie coronarienne, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les AVC et les changements cérébraux ischémiques (Estruch et al., 2013; Pérez-López et al., 2009; Psaltopoulou et al., 2013; Valls-Pedret et al., 2012). Par conséquent, une bonne adhérence à la diète méditerranéenne a été systématiquement rapportée comme un facteur de prévention pour le trouble cognitif léger, la démence vasculaire, la dépression clinique et la maladie d'Alzheimer (Lourida et al., 2013; Psaltopoulou et al., 2013; van de Rest et al., 2015). Les aliments riches en polyphénols qui font partie intégrante de ce régime sont associés à des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Valls-Pedret et al., 2012). Même chez les aînés à haut risque cardiovasculaire, ces aliments auraient des effets bénéfiques spécifiques sur l'apprentissage verbal, la mémoire de travail et le fonctionnement cognitif global. Ainsi, les

patients souffrant de MP présentant déjà des FRV seraient aussi des candidats idéals pour bénéficier des effets positifs d'une prise en charge nutritionnelle.

### 6.5.3.3 *Arrêt du tabagisme*

Tel qu'expliqué précédemment, cette thèse démontre aussi qu'il est important d'encourager les patients MP actuellement fumeurs à abandonner cette habitude, puisqu'elle est associée à un profil d'atteintes cognitives et neuropsychiatriques plus sévères. Bien que la tendance soit en baisse au Canada depuis les deux dernières décennies (Health Canada, 2013), la cessation du tabagisme demeure une piste d'intervention importante dans la MP. Des alternatives peuvent être envisagées avec les patients pour faciliter la transition vers un mode de vie sans fumée, tels que les timbres de nicotine et l'utilisation de cigarettes électroniques, bien que cette dernière soit l'objet de controverses dans le corps médical (Bullen et al., 2013; Pepper & Brewer, 2014).

## **6.6 Limites de la thèse et perspectives de recherches futures**

Malgré tous les efforts déployés afin de répondre aux limites de la littérature antérieure, cette thèse comporte plusieurs limites qui découlent en partie de la disponibilité des ressources, ainsi que des contraintes logistiques et temporelles. L'identification de ces limites accompagnée d'une réflexion critique sur celles-ci offre une opportunité intéressante de discuter également des perspectives de recherches futures. Pour éviter la redondance avec les articles insérés dans le corps de cette thèse, les prochains paragraphes se concentreront sur des éléments qui n'ont pas été abordés en détail dans la discussion des articles insérés dans le corps de cette thèse.

### 6.6.1 *Autres limites de la thèse*

Une limite importante des travaux de cette thèse est l'évaluation d'autres facteurs vasculaires influençant potentiellement le lien entre les FRV et le fonctionnement cognitif dans la MP, dont l'hypotension orthostatique. En effet, la présence d'hypotension orthostatique n'était pas suffisamment documentée dans les chapitres 4 et 5 de cette thèse pour étudier son rôle possible sur la cognition dans la MP en présence de d'autres FRV. La principale raison est que l'information n'était généralement pas consignée au dossier des patients, car les entrevues médicales ne contenaient pas de questions spécifiques sur cette condition (p.ex. 8/367 patients dans l'article #2 et 1/52 patients dans l'article #4 ont des notes à ce sujet). L'hypotension orthostatique est généralement définie comme une chute de la pression systolique de plus 20 mmHg (30 mmHg chez les individus avec de



l'hypertension artérielle) ou de 10 mmHg pour la pression diastolique suite à un changement postural, généralement du passage de la position allongée à la position debout (Freeman et al., 2011). Elle est observée chez près de 30% des patients MP et serait causée par la dénervation sympathique cardiaque et la dégénérescence des neurones noradrénergiques du locus coeruleus associées à la MP (Velseboer, de Haan, Wieling, Goldstein, & de Bie, 2011). Des études rapportent que l'hypotension orthostatique peut mener éventuellement à des lésions cérébro-vasculaires, puisque les mécanismes d'autorégulation ne suffiraient pas à maintenir une perfusion adéquate lors de chutes majeures et répétées de la pression artérielle (Freeman et al., 2011). En effet, lorsqu'elle se présente en l'absence d'hypertension artérielle comorbide, elle est associée aux lésions lacunaires (Yatsuya, Folsom, Alonso, Gottesman, & Rose, 2011), aux troubles cognitifs et à la démence (Mehrabian et al., 2010; Rose et al., 2010; Yap, Niti, Yap, & Ng, 2008), y compris dans la MP (Pilleri et al., 2013). Cependant, l'hypotension orthostatique peut paradoxalement coexister avec l'hypertension artérielle, puisque les mécanismes sous-jacents ne sont pas mutuellement exclusifs, et la coexistence des deux conditions pourrait contrebalancer les effets délétères de chacune d'elles. D'ailleurs, dans l'étude de Jones et collaborateurs, la cooccurrence d'hypotension orthostatique avait un effet modulateur protecteur sur la relation entre l'hypertension artérielle, la pression artérielle différentielle et les déficits des fonctions exécutives (Jones et al., 2014). Plus spécifiquement, le sous-groupe des patients souffrant simultanément d'hypertension artérielle et d'hypotension orthostatique avait quant à lui une performance cognitive similaire aux patients normotensifs dans les domaines des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale. En conclusion, l'effet confondant de l'hypotension orthostatique pourrait donc expliquer en partie les divergences soulevées dans la littérature quant aux effets de l'hypertension artérielle sur les fonctions cognitives dans la MP. D'autres études seraient nécessaires pour clarifier cette association.

Certains aspects de l'opérationnalisation des variables reliées aux FRV peuvent aussi constituer des limites à tenir compte dans l'interprétation des résultats de la thèse. Par exemple, la quantification de la durée et de l'intensité du tabagisme par le biais de paquets-années est sujette à un biais de rappel (Chapitres 3 et 5), particulièrement pour les participants ayant cessé de fumer depuis longtemps et ceux atteints de troubles cognitifs plus sévères. Le même constat peut être fait pour les variables concernant la durée de chaque FRV (Chapitres 4 et 5). Néanmoins, certains résultats ont pu être tout même être répliqué en utilisant une approche de catégorisation dichotomique, qui elle, n'est pas

sensible au biais de rappel, ainsi qu'avec des mesures biologiques (Chapitres 3, 4 et 5). L'addition de mesures biologiques recueillies la journée même de l'évaluation, telles que la pression artérielle, les taux de cotinine urinaire et le bilan lipidique auraient pu bonifier les résultats présentés aux chapitres 3 et 5. Néanmoins, les mesures biologiques de la santé cardiovasculaire ne constituent pas nécessairement une approche supérieure, puisqu'elles peuvent ne pas être représentatives de la condition « réelle » du patient, comme c'est le cas avec l'effet « blouse blanche » et l'hypertension (C. A. Martin & McGrath, 2014).

Bien que plusieurs précautions aient été prises à cet effet (Chapitres 3 et 5), la fatigabilité et le niveau d'énergie variable des patients MP, particulièrement ceux avec d'importantes fluctuations « *on/off* » peuvent avoir nui à la précision de l'évaluation neuropsychologique des patients. Le choix de tests cognitifs constituant la batterie peut aussi avoir influencé le profil neuropsychologique spécifique associé à la présence de FRV, particulièrement dans le contexte de la MP. En contrepartie, les tests employés dans les études des Chapitres 3 à 5 avaient l'avantage de nécessiter seulement des efforts moteurs minimes. En outre, des mesures de contrôles moteurs ont été utilisées dans les tests du Chapitre 5. Les différences dans la langue et la culture des patients des études présentées aux Chapitres 4 et 5 peuvent d'un côté limiter les comparaisons entre elles, mais d'un autre côté le fait que les conclusions soient tout de même compatibles représente un atout majeur quant à la validité externe des travaux présentés.

### 6.6.2 Autres perspectives de recherches futures

Les études de neuroimagerie, et particulièrement d'imagerie du tenseur de diffusion, pourraient amener des éléments intéressants pour supporter les hypothèses avancées quant aux mécanismes sous-tendant les effets délétères des FRV sur la cognition dans la MP. Un protocole d'imagerie cérébrale permettrait aussi d'éliminer d'autres facteurs pathogéniques probables comme la présence de lésions suite à un événement cérébro-vasculaire silencieux antérieur. En outre, il serait intéressant d'étudier les interactions potentielles de la pathologie cérébro-vasculaire et des FRV avec les autres lésions neuropathologiques associées à la MP, tels que les corps de Lewy et la pathologie de type Alzheimer. L'angiopathie amyloïde cérébrale (i.e. infiltration d'amyloïde dans les tuniques intermédiaire et externe des vaisseaux sanguins cérébraux) est un exemple d'interaction entre processus neurodégénératifs et vasculaires qui est fréquemment associé à des lésions cérébrales ischémiques et hémorragiques (Gurol et al., 2013; Reijmer, van Veluw, & Greenberg, 2016). Au fur et à mesure que suffisamment de données d'IRM structurale et

d'IRM de diffusion (DTI) alimenteront la banque de données de l'étude prospective du PPMI (article empirique #2), il sera possible d'examiner à nouveau les questions de recherche motivant cette thèse sous l'angle des anomalies cérébro-vasculaires. Parmi ces questions, est-ce que les altérations neuropsychologiques associées à la présence de FRV dans la MP peuvent effectivement être principalement expliquées par des mécanismes microangiopathiques et des lésions ischémiques dans la substance blanche sous-corticale ? Est-ce possible que l'hypertension ait des effets délétères sur la cognition indépendamment des lésions de la matière blanche ? Quelles sont les dynamiques temporelles et l'évolution de l'interaction entre les FRV et les maladies cérébro-vasculaires, p.ex. est-ce que l'hypertension a des effets substantiels dès qu'elle est diagnostiquée ou seulement après plusieurs années ? Est-ce que le traitement des FRV ralentit effectivement la progression de la maladie cérébro-vasculaire ou entraîne plutôt des effets secondaires indésirables comme des épisodes répétés de perfusion insuffisante chez les patients souffrant d'hypotension orthostatique ?

Une autre piste de recherche intéressante, qui pourrait compléter les travaux présentés dans cette thèse, concerne le rôle de facteurs génétiques dans l'interaction entre les FRV et la cognition dans le contexte spécifique de la MP. Parmi les médiateurs génétiques potentiels de l'association entre les FRV et la cognition dans la MP figurent les polymorphismes du gène apolipoprotéine E (ApoE), codant pour une protéine impliquée dans la formation des lipoprotéines servant notamment au transport du cholestérol et d'autres lipides dans la circulation sanguine (Hauser, Narayanaswami, & Ryan, 2011; Mahley & Rall, 2003). En effet, plusieurs études ont associé le génotype ApoE E4/E4 à la promotion des processus athérosclérotiques (Liang et al., 2013), à l'augmentation du risque d'AVC (Viswanathan et al., 2015; Zlokovic et al., 2013), des maladies cérébro-vasculaires ischémiques (Anoop, Misra, Meena, & Luthra, 2010; Zlokovic et al., 2013) et de la perte de volume de l'hippocampe (Mueller & Weiner, 2009). Ce génotype a également été associé au trouble cognitif léger (Jefferson, Beiser, Seshadri, Wolf, & Au, 2015; Risacher et al., 2013), à la maladie d'Alzheimer et à l'accumulation de l'amyloïde (Risacher et al., 2013), ainsi qu'à l'agrégation de l'alpha-synucléine dans la MP (Emamzadeh, Aojula, McHugh, & Allsop, 2016). Une étude multicentrique récente incluant 1079 patients souffrant de MP situés à tous les degrés de fonctionnement cognitif rapporte que l'allèle E4 est un prédicteur significatif d'une performance inférieure au niveau des indices de rappel libre immédiat et différé ainsi que de reconnaissance du HVLt-R, au niveau de la fluidité verbale sémantique,

du sous-test Séquence Lettres-Chiffres de la WAIS-IV et au niveau du Trail Making Test (Mata et al., 2014). Ce profil neuropsychologique est particulièrement intéressant, puisqu'à l'exception du sous-test de la WAIS-IV, il s'agit exactement du profil cognitif associé à la présence d'hypertension artérielle dans l'article empirique #2 (PPMI) présenté dans cette thèse. Une méta-analyse incluant 45 études et plus de 40 000 participants soulève que l'allèle E4 serait associée à un risque relatif supérieur de présenter de l'hypertension artérielle, et ces derniers seraient particulièrement plus susceptibles de bénéficier d'une gestion efficace de la pression artérielle (Stoumpos, Hamodrakas, Anthopoulos, & Bagos, 2013). Les porteurs de la forme E4/E4 seraient plus vulnérables aux effets délétères des FRV sur la cognition (Bangen et al., 2013; Wang et al., 2015; Zade et al., 2010) .

Plusieurs autres directions de recherche reliées au thème de cette thèse doctorale mériteraient d'être davantage explorées. Il serait intéressant d'étudier la valeur pronostique de la présence des FRV sur le fonctionnement cognitif et les symptômes neuropsychiatriques avec un suivi longitudinal plus long. Ainsi, un suivi longitudinal prolongé des patients des articles empiriques de cette thèse (notamment dans le cadre de l'étude du PPMI) permettrait de mieux capter les dynamiques du déclin cognitif imputables à la présence de FRV dans la MP. Plus particulièrement, un suivi des patients évalués dans le cadre des travaux effectués dans cette thèse permettrait de se prononcer sur plusieurs questions fondamentales, comme: « est-ce que la phase de cerveau à risque du continuum des troubles cognitifs vasculaires (VCI) peut s'appliquer également au contexte de la MP ? ». Une autre piste de recherche intéressante qui pourrait être investiguée dans la perspective du VCI à l'aide d'études prospectives est la valeur prédictive des plaintes cognitives pour le développement de troubles cognitifs et de démence dans la MP. Il serait intéressant de savoir si les patients souffrant de MP ont des plaintes cognitives, et si elles sont reliées avec le fonctionnement cognitif objectif, les symptômes neuropsychiatriques et la présence de FRV. Cette avenue de recherche permettrait peut-être de déceler encore plus précocement les individus à risque de tels troubles dans la MP si la plainte cognitive s'avère être une phase prodromique du MP-TCL. Tel qu'abordé précédemment, il serait aussi intéressant d'investiguer davantage l'impact des FRV sur les autres facettes de la MP, dont les symptômes moteurs, la qualité de vie, l'institutionnalisation et l'espérance de vie.

Dans un autre ordre d'idées, la recension des écrits présentée au Chapitre 2 souligne également le besoin de développer une batterie neuropsychologique standardisée adaptée au contexte de la MP, afin de faciliter les comparaisons entre les études. Certaines études

se penchent déjà sur la question des tests pouvant le mieux discriminer les patients MP cognitivement normaux, MP-TCL et MP-DÉM (Biundo et al., 2013; Goldman et al., 2015). Ces travaux pourraient éventuellement contribuer au raffinement des critères diagnostiques consensuels du MDS et des recommandations pour l'évaluation du MP-TCL et de la MP-DÉM.

## **6.7 Conclusion générale**

En conclusion, les travaux constituant cette thèse doctorale ont permis de mettre en évidence les effets délétères des FRV et d'une mauvaise santé cardiovasculaire sur les fonctions cognitives de patients à différents stades de la MP, avec et sans traitement. Le nombre croissant de contributions empiriques récentes, incluant les travaux exposés dans cette thèse, présente un argument solide en faveur de l'idée que les premières études ont été trop promptes à rejeter l'hypothèse d'une étiologie vasculaire dans les troubles cognitifs et la démence associées à la MP, en dépit de leurs limitations méthodologiques substantielles. Cette thèse a permis d'abord de démontrer que non seulement les patients MP peuvent présenter des FRV, mais que ceux-ci peuvent être des facteurs de risque importants dans l'évolution des symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques de la maladie. Ensuite, cette thèse a exposé le rôle que peuvent jouer l'hypertension artérielle, l'HHcy et le tabagisme dans les dysfonctions cognitives de la MP, probablement par leur implication dans l'étiologie de la pathologie des vaisseaux de petit calibre. La pression artérielle élevée se démarque particulièrement des autres FRV par son effet délétère même chez les patients de novo, ce qui soulève des questions intéressantes quant à la progression temporelle de la MP et des maladies cérébro-vasculaires. La présence simultanée de plusieurs FRV, survenant possiblement dans le contexte d'un syndrome métabolique, constitue une combinaison particulièrement dommageable. En somme, les travaux de cette thèse soutiennent que les patients MP-FRV se démarquent des patients sans FRV par un fonctionnement cognitif global inférieur, ainsi que des déficits spécifiques aux niveaux : de la capacité d'initiation de tâches, du contrôle de l'inhibition, de la flexibilité mentale, ainsi que de l'activation des stratégies de récupération en mémoire épisodique (verbale et non verbale) et en mémoire sémantique. Ces processus cognitifs impliquent tous en partie les circuits frontaux sous-corticaux, mais aussi les circuits limbiques, qui sont probablement perturbés dans le contexte de la MP-FRV.

Il importe toutefois de nuancer un point fondamental dans l'interprétation des résultats présentés dans cet ouvrage. Bien entendu, cette thèse ne prétend pas que les maladies cérébro-vasculaires et les FRV constituent le vecteur principal dans la pathogenèse des troubles cognitifs et psychiatriques fréquemment observés dans la MP. Néanmoins, ils semblent constituer à tout le moins un facteur contributif de certaines altérations neuropsychologiques importantes chez le sous-groupe des patients MP-FRV. Le vieillissement est définitivement le principal vecteur qui influence négativement chaque aspect de l'équation complexe de l'étiologie des troubles cognitifs et de la démence. En effet, le vieillissement normal conduit en lui-même à l'effondrement progressif de la microvascularisation cérébrale, à l'hypoperfusion et à des changements de la matière blanche liés à l'âge, des processus qui sont aussi précipités par une mauvaise santé cardiovasculaire caractérisée par la présence de FRV. Cette thèse présente une argumentation solide proposant que les patients souffrant de MP ne font pas exception à ce modèle théorique, même si certaines études suggèrent que les processus neurodégénératifs et le traitement de la MP réduisent le risque cardiovasculaire dans cette population. En fait, les mécanismes neuropathologiques intrinsèques à la MP déstabilisent significativement l'équilibre neurochimique et perturbent le fonctionnement de circuits critiques au bon fonctionnement cognitif. L'intégrité structurelle et morphologique du cerveau des patients MP présentant des FRV pourrait donc être menacée sur deux fronts, et certains résultats rapportés dans cette thèse supportent que cette accumulation de déficits soit particulièrement aggravante pour les dysfonctions exécutives et la capacité de récupération en mémoire épisodique.

## Bibliographie

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387–92.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(1), 36–42. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, *72*(13), 1121–6. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–1069.
- Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P., & Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Annals of Neurology*, *58*(5), 773–6. <http://doi.org/10.1002/ana.20635>
- Adler, C. H., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., Connor, D. J., Sue, L., ... Beach, T. G. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, *120*(6), 827–8. <http://doi.org/10.1007/s00401-010-0744-4>
- Adler, C. H., & Thorpy, M. J. (2005). Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology*, *64*(12 Suppl 3), S12–20.
- Ahlskog, J. E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, *77*(3), 288–294. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225ab66>

- Akinyemi, R. O., Mukaetova-Ladinska, E. B., Attems, J., Ihara, M., & Kalaria, R. N. (2013). Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*, *10*(6), 642–53.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357–81. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Almeida, O. P., Burton, E. J., McKeith, I., Gholkar, A., Burn, D., & O'Brien, J. T. (2003). MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *16*(2), 57–63. <http://doi.org/70676>
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(10), 1731–1737.
- Amino, T., Orimo, S., Itoh, Y., Takahashi, A., Uchihara, T., & Mizusawa, H. (2005). Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathology*, *15*(1), 29–34.
- Anang, J. B. M., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., ... Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, *83*(14), 1253–60. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>
- Anoop, S., Misra, A., Meena, K., & Luthra, K. (2010). Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *The Indian Journal of Medical Research*, *132*, 363–78.
- Anstey, K. J., Kingston, A., Kiely, K. M., Luszcz, M. A., Mitchell, P., & Jagger, C. (2014). The influence of smoking, sedentary lifestyle and obesity on cognitive impairment-free life expectancy. *International Journal of Epidemiology*, *43*(6), 1874–83.



<http://doi.org/10.1093/ije/dyu170>

- Apaydin, H., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., & Dickson, D. W. (2002). Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology*, *59*(1), 102–12.
- Apostolova, L., Alves, G., Hwang, K. S., Babakchanian, S., Bronnick, K. S., Larsen, J. P., ... Beyer, M. K. (2012). Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *33*(9), 2113–24.  
<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.014>
- Arboix, A., Morcillo, C., García-Eroles, L., Oliveres, M., Massons, J., & Targa, C. (2000). Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurologica Scandinavica*, *102*(4), 264–70.
- Armento, M. E. A., Stanley, M. A., Marsh, L., Kunik, M. E., York, M. K., Bush, A. L., & Calleo, J. S. (2012). Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in Parkinson's Disease: A Clinical Review. *Journal of Parkinson's Disease*, *2*(2), 135–151. <http://doi.org/10.3233/JPD-2012-12080>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423.
- Ballard, C., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714–20.
- Balleine, B. W., & O'Doherty, J. P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 48–69. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.131>
- Bangen, K. J., Beiser, A., Delano-Wood, L., Nation, D. A., Lamar, M., Libon, D. J., ... Au, R. (2013). APOE Genotype Modifies the Relationship between Midlife Vascular Risk

Factors and Later Cognitive Decline. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), 1361–1369.

<http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.013>

Barnes, D. E., Haight, T. J., Mehta, K. M., Carlson, M. C., Kuller, L. H., & Tager, I. B. (2010). Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. *American Journal of Epidemiology*, 171(3), 292–302. <http://doi.org/10.1093/aje/kwp376>

Bar-On, P., Crews, L., Koob, A. O., Mizuno, H., Adame, A., Spencer, B., & Masliah, E. (2008). Statins reduce neuronal  $\alpha$ -synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 105(5), 1656–1667. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05254.x>

Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2483–95. <http://doi.org/10.1002/mds.23919>

Barone, P., Burn, D. J., van Laar, T., Hsu, C., Poewe, W., & Lane, R. M. (2008). Rivastigmine versus placebo in hyperhomocysteinemic Parkinson's disease dementia patients. *Movement Disorders*, 23(11), 1532–40. <http://doi.org/10.1002/mds.21997>

Batsis, J. A., Mackenzie, T. A., Bartels, S. J., Sahakyan, K. R., Somers, V. K., & Lopez-Jimenez, F. (2016). Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999-2004. *International Journal of Obesity (2005)*, 40(5), 761–7. <http://doi.org/10.1038/ijo.2015.243>

Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., ... Arizona Parkinson's Disease Consortium. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*, 117(6), 613–34. <http://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>

- Becker, C., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2008). Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, *70*(16 Pt 2), 1438–44.  
<http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303818.38960.44>
- Becker, C., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2010). Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(1), 31–5.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.06.005>
- Bédard, M. A., Pillon, B., Dubois, B., Duchesne, N., Masson, H., & Agid, Y. (1999). Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain and Cognition*, *40*(2), 289–313.  
<http://doi.org/10.1006/brcg.1999.1083>
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K. A., & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, *20*(4), 415–55.
- Beyer, M. K., Aarsland, D., Greve, O. J., & Larsen, J. P. (2006). Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(2), 223–9.  
<http://doi.org/10.1002/mds.20704>
- Beyer, M. K., Janvin, C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(3), 254–9. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2006.093849>
- Białecka, M., Kurzawski, M., Roszmann, A., Robowski, P., Sitek, E. J., Honczarenko, K., ... Sławek, J. (2012). Association of COMT, MTHFR, and SLC19A1(RFC-1) polymorphisms with homocysteine blood levels and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics and Genomics*, *22*(10), 716–724.  
<http://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835693f7>

- Binkofski, F., & Buxbaum, L. J. (2013). Two action systems in the human brain. *Brain and Language*, 127(2), 222–9. <http://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.07.007>
- Birns, J., & Kalra, L. (2009). Cognitive function and hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 23(2), 86–96. <http://doi.org/10.1038/jhh.2008.80>
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(4), 394–399. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.009>
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 120(4), 627–633. <http://doi.org/10.1007/s00702-013-1004-2>
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 564–73. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>
- Bohnen, N. I., Albin, R. L., Müller, M. L. T. M., Petrou, M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., ... Frey, K. A. (2015). Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurology*, 72(2), 194–200. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2757>
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., ... Dekosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*, 253(2), 242–7. <http://doi.org/10.1007/s00415-005-0971-0>
- Bohnen, N. I., Kotagal, V., Müller, M. L. T. M. T. M., Koeppe, R. A., Scott, P. J. H. H., Albin, R. L., ... Petrou, M. (2014). Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related*

- Disorders*, 20(12), 1394–8. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.008>
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. R., Gilman, S., ... Frey, K. A. (2012). Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(8), 1609–17. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.60>
- Bonanni, L., Thomas, A., & Onofrj, M. (2006). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 66(9), 1455; author reply 1455. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224698.67660.45>
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 141–51.
- Bouchard, T. P., Malykhin, N., Martin, W. R. W., Hanstock, C. C., Emery, D. J., Fisher, N. J., & Camicioli, R. M. (2008). Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 29(7), 1027–39. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.002>
- Bowler, J. V. (2002). The concept of vascular cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 203-204, 11–15. [http://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00253-8](http://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00253-8)
- Bowler, J. V. (2004). Vascular cognitive impairment. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 35(2), 386–8. <http://doi.org/10.1161/01.STR.0000115301.12426.2B>
- Bowler, J. V. (2005). Vascular cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76 Suppl 5(suppl\_5), v35–44. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.082313>
- Broeders, M., de Bie, R. M. A., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 81(4), 346–52. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86>
- Brück, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., & Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and

- prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(10), 1467–9. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2003.031237>
- Bullen, C., Howe, C., Laugesen, M., McRobbie, H., Parag, V., Williman, J., ... al., et. (2013). Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9905), 1629–37. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61842-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61842-5)
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30–40. <http://doi.org/10.1038/nrn1809>
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(Pt 4), 791–800. <http://doi.org/10.1093/brain/awh088>
- Butterfield, L. C., Cimino, C. R., Oelke, L. E., Hauser, R. A., & Sanchez-Ramos, J. (2010). The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(6), 721–30. <http://doi.org/10.1037/a0019650>
- Callesen, M. B., Scheel-Krüger, J., Kringelbach, M. L., & Møller, A. (2013). A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(2), 105–38. <http://doi.org/10.3233/JPD-120165>
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., & Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders*, 18(7), 784–90. <http://doi.org/10.1002/mds.10444>
- Cereda, E., Barichella, M., Pedrolli, C., Klersy, C., Cassani, E., Caccialanza, R., ... Caccialanza, R. (2011). Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 34(12), 2614–23. <http://doi.org/10.2337/dc11-1584>

- Cereda, E., Cassani, E., Barichella, M., Spadafranca, A., Caccialanza, R., Bertoli, S., ... Pezzoli, G. (2012). Low cardiometabolic risk in Parkinson's disease is independent of nutritional status, body composition and fat distribution. *Clinical Nutrition*, 31(5), 699–704. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.004>
- Cetinkaya, C., Sisman, A. R., Kiray, M., Camsari, U. M., Gencoglu, C., Baykara, B., ... Uysal, N. (2013). *Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. Neuroscience Letters* (Vol. 549).
- Chen, K. H. M., Henderson, V. W., Stolwyk, R. J., Dennerstein, L., & Szoek, C. (2015). Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age and Ageing*, 44(3), 439–45. <http://doi.org/10.1093/ageing/afv026>
- Chen, L., Liang, B., Froese, D. E., Liu, S., Wong, J. T., Tran, K., ... Choy, P. C. (1997). Oxidative modification of low density lipoprotein in normal and hyperlipidemic patients: effect of lysophosphatidylcholine composition on vascular relaxation. *Journal of Lipid Research*, 38(3), 546–53.
- Chen, W.-W., Cheng, X., Zhang, X., Zhang, Q.-S., Sun, H.-Q., Huang, W.-J., & Xie, Z.-Y. (2015). The expression features of serum Cystatin C and homocysteine of Parkinson's disease with mild cognitive dysfunction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(16), 2957–63.
- Cheng, C., Lin, C.-H., Tsai, Y.-W., Tsai, C.-J., Chou, P.-H., & Lan, T.-H. (2014). Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *The Journals of Gerontology*, 69(10), 1299–305. <http://doi.org/10.1093/gerona/glu073>
- Choi, S.-A., Evidente, V. G. H., Caviness, J. N., Shill, H. A., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., ... Beach, T. G. (2010). Are there differences in cerebral white matter lesion burdens between Parkinson's disease patients with or without dementia? *Acta*

- Neuropathologica*, 119(1), 147–9. <http://doi.org/10.1007/s00401-009-0620-2>
- Choy, P. C., Siow, Y. L., Mymin, D., & O, K. (2004). Lipids and atherosclerosis. *Biochemistry and Cell Biology*, 82(1), 212–224. <http://doi.org/10.1139/o03-085>
- Chui, H. (2001). Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clinical Cornerstone*, 3(4), 40–51.
- Cohen, M. L., Aita, S., Mari, Z., & Brandt, J. (2015). The Unique and Combined Effects of Apathy and Depression on Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(2), 351–9. <http://doi.org/10.3233/JPD-140484>
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology*, 61(11), 1166–70.
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., ... Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 3316–21. <http://doi.org/10.1073/pnas.0400266101>
- Compta, Y., Martí, M. J., Ibarretxe-Bilbao, N., Junqué, C., Valldeoriola, F., Muñoz, E., ... Tolosa, E. (2009). Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(15), 2203–10. <http://doi.org/10.1002/mds.22594>
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovцова, J., Holton, J. L., Collins, C., ... Revesz, T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, 134(Pt 5), 1493–505. <http://doi.org/10.1093/brain/awr031>
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.024>



- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, *11*(12), 1136–43.
- Copeland, B. J., Schiess, M. C., Al, T., RC, P., I, L., M, E., ... RB, P. (2013). Can Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease Predict the Development of Dementia? *JAMA Neurology*, *70*(5), 553. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.260>
- Costa, A., Peppe, A., Serafini, F., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Prospective Memory Performance of Patients with Parkinson's Disease Depends on Shifting Aptitude: Evidence from Cognitive Rehabilitation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*(07), 717–726. <http://doi.org/10.1017/S1355617714000563>
- Crispo, J. A. G., Willis, A. W., Thibault, D. P., Fortin, Y., Hays, H. D., McNair, D. S., ... Krewski, D. (2016). Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease. *PloS One*, *11*(3), e0150621. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0150621>
- Cruise, K. E., Bucks, R. S., Loftus, A. M., Newton, R. U., Pegoraro, R., & Thomas, M. G. (2011). Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*, *123*(1), 13–19. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01338.x>
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(4), 443–54.
- Dalaker, T. O., Larsen, J. P., Dwyer, M. G., Aarsland, D., Beyer, M. K., Alves, G., ... Zivadinov, R. (2009). White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *NeuroImage*, *47*(4), 2083–9. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.020>
- Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Larsen, J. P., Beyer, M. K., Cox, J. L., Alves, G., ...

- Aarsland, D. (2010). Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(5), 629–33. <http://doi.org/10.1002/mds.22867>
- de la Torre, J. C. (2012). Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2012, 1–15. <http://doi.org/10.1155/2012/367516>
- DeBette, S., Seshadri, S., Beiser, A., Au, R., Himali, J. J., Palumbo, C., ... DeCarli, C. (2011). Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 77(5), 461–8. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b227>
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(7), 774–83. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301817>
- den Heijer, T., Launer, L. J., Prins, N. D., van Dijk, E. J., Vermeer, S. E., Hofman, A., ... Breteler, M. M. B. (2005). Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*, 64(2), 263–267. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149641.55751.2E>
- DeRight, J., Jorgensen, R. S., & Cabral, M. J. (2015). Composite cardiovascular risk scores and neuropsychological functioning: a meta-analytic review. *Brain Annals of Behavioral Medicine*, 49(3), 344–57. <http://doi.org/10.1007/s12160-014-9681-0>
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Perspectives in Medicine*, 2(8). <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, 140(3), 823–833. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.084>

- Doiron, M., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2015). Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Aging & Mental Health*. <http://doi.org/10.1080/13607863.2015.1090393>
- Doiron, M., & Simard, M. (2012). Idiopathic Parkinson's Disease, Vascular Risk Factors and Cognition: A Critical Review. In L. Miguel Martins (Ed.), *Neurodegeneration* (1st ed., pp. 323–362). InTech. <http://doi.org/10.5772/34638>
- Domellöf, M. E., Ekman, U., Forsgren, L., & Elgh, E. (2015). Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurologica Scandinavica*, *132*(2), 79–88. <http://doi.org/10.1111/ane.12375>
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, *22*(16), 2314–24. <http://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Duncan, G. W., Firbank, M. J., O'Brien, J. T., & Burn, D. J. (2013). Magnetic resonance imaging: a biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, *28*(4), 425–38. <http://doi.org/10.1002/mds.25352>
- Dunn, A. L. (2011). Review: exercise programmes reduce anxiety symptoms in sedentary patients with chronic illnesses. *Evidence-Based Mental Health*, *13*(3), 95–95. <http://doi.org/10.1136/ebmh1064>
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2010). Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*(10), 3760–91. <http://doi.org/10.3390/ijerph7103760>
- Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C., & Aarsland, D. (2010). Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(2), 160–5.

<http://doi.org/10.1136/jnnp.2009.186239>

Emamzadeh, F. N., Aojula, H., McHugh, P. C., & Allsop, D. (2016). Effects of different isoforms of apoE on aggregation of the  $\alpha$ -synuclein protein implicated in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *618*, 146–151.

<http://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.042>

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(12), 1689–1707; quiz 1837.

Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *18*(1), 82–97.

<http://doi.org/10.1177/1073858410397054>

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3017–22. <http://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., ... Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>.

Ettorre, E., Cerra, E., Marigliano, B., Vigliotta, M., Vulcano, A., Fossati, C., ... Marigliano, V. (2012). Role of cardiovascular risk factors (CRF) in the patients with mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *54*(2), 330–2.

<http://doi.org/10.1016/j.archger.2011.04.025>

Federico, A., Maier, A., Vianello, G., Mapelli, D., Trentin, M., Zanette, G., ... Tamburin, S. (2015). Screening for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Comparison of the Italian Versions of Three Neuropsychological Tests. *Parkinson's Disease*,

2015, 1–10. <http://doi.org/10.1155/2015/681976>

Ferreri, F., Agbokou, C., & Gauthier, S. (2006). Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *Canadian Medical Association Journal*, 175(12), 1545–52. <http://doi.org/10.1503/cmaj.060542>

Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. a. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(Pt 3), 550–60. <http://doi.org/10.1093/brain/awh067>

Ford, A. H., & Almeida, O. P. (2012). Effect of Homocysteine Lowering Treatment on Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(1), 133–149. <http://doi.org/10.3233/JAD-2012-111739>

Formighieri, P. F., Roriz-Filho, J. S., Cruz, I. R., & Roriz-Cruz, M. (2011). The microvascular frontal-subcortical geriatric syndrome: A new conceptual framework for cognitive aging. In *Handbook of Cognitive Aging: Causes, Processes and Effects* (pp. 181–207).

Fotuhi, M., Do, D., & Jack, C. (2012). Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature Reviews. Neurology*, 8(4), 189–202. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.27>

Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., ... van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 21(2), 69–72. [http://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-](http://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5)

5

Frisina, P. G., Haroutunian, V., & Libow, L. S. (2009). The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(2), 144–8. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.038>

- Fülesdi, B., Limburg, M., Bereczki, D., Káplár, M., Molnár, C., Kappelmayer, J., ... Csiba, L. (1999). Cerebrovascular Reactivity and Reserve Capacity in Type II Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 13(4), 191–199.  
[http://doi.org/10.1016/S1056-8727\(99\)00044-6](http://doi.org/10.1016/S1056-8727(99)00044-6)
- Gallagher, D. A., Lees, A. J., & Schrag, A. (2010). What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement Disorders*, 25(15), 2493–500. <http://doi.org/10.1002/mds.23394>
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 40–50.  
<http://doi.org/10.1080/13803395.2015.1087465>
- Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013a). Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 547–558.  
<http://doi.org/10.1007/s11906-013-0398-4>
- Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013b). Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 547–58.  
<http://doi.org/10.1007/s11906-013-0398-4>
- Gattellaro, G., Minati, L., Grisoli, M., Mariani, C., Carella, F., Osio, M., ... Bruzzone, M. G. (2009). White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1222–6.  
<http://doi.org/10.3174/ajnr.A1556>
- Gauthier, J. M., & Massicotte, A. (2015). Statins and their effect on cognition: Let's clear up the confusion. *Canadian Pharmacists Journal*, 148(3), 150–5.  
<http://doi.org/10.1177/1715163515578692>
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 56(1), 33–39.

- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Tröster, A. I., Burn, D. J., ... MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 131–7. <http://doi.org/10.3233/JPD-130304>
- Ghebremedhin, E., Rosenberger, A., Rüb, U., Vuksic, M., Berhe, T., Bickeböller, H., ... Deller, T. (2010). Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 69(5), 442–8. <http://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181d88e63>
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 38(9), 1402–1406.
- Giuntini, M., Baldacci, F., Del Prete, E., Bonuccelli, U., & Ceravolo, R. (2014, June). Diabetes is associated with postural and cognitive domains in Parkinson's disease. Results from a single-center study. *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.016>
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., ... Turner, M. B. (2014). Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), e28–e292. <http://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 1972–9. <http://doi.org/10.1002/mds.25655>
- Goldman, J. G., Holden, S., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2015). Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Movement Disorders*, 30(3), 402–6.

<http://doi.org/10.1002/mds.26084>

Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Bernard, B., Stoub, T. R., Goetz, C. G., & deToledo-Morrell, L. (2012). Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Movement Disorders*, 27(6), 727–34.

<http://doi.org/10.1002/mds.24938>

Goldstein, D. S., Holmes, C., Li, S. T., Bruce, S., Metman, L. V., & Cannon, R. O. (2000). Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Annals of Internal Medicine*, 133(5), 338–47.

Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., ... Seshadri, S. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, STR.0b013e3182299496–.

<http://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>

Grace, J., Amick, M. M., D'Abreu, A., Festa, E. K., Heindel, W. C., & Ott, B. R. (2005). Neuropsychological deficits associated with driving performance in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 766–75. <http://doi.org/10.1017/S1355617705050848>

Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109–17. <http://doi.org/10.1002/gps.2087>

Gupta, A., Nair, S., Schweitzer, A. D., Kishore, S., Johnson, C. E., Comunale, J. P., ... Sanelli, P. C. (2012). Neuroimaging of cerebrovascular disease in the aging brain. *Aging and Disease*, 3(5), 414–25.

Gurol, M. E., Viswanathan, A., Gidicsin, C., Hedden, T., Martinez-Ramirez, S., Dumas, A., ... Greenberg, S. M. (2013). Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: A positron emission tomography/magnetic resonance imaging study.



- Annals of Neurology*, 73(4), 529–536. <http://doi.org/10.1002/ana.23830>
- Hachinski, V. C., & Bowler, J. V. (1993). Vascular dementia. *Neurology*, 43(10), 2159–60; author reply 2160–1.
- Haensch, C.-A., Lerch, H., Jörg, J., & Isenmann, S. (2009). Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(2), 134–137. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.031>
- Hainsworth, A. H., Yeo, N. E., Weekman, E. M., & Wilcock, D. M. (2016). Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(5), 1008–1017. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.015>
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(5), 634–650. <http://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Hanganu, A., Provost, J.-S., & Monchi, O. (2015). Neuroimaging studies of striatum in cognition part II: Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 138. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00138>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–52. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A., ... Mizusawa, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 33(3), 727–39. <http://doi.org/10.1002/hbm.21245>
- Haugarvoll, K., Aarsland, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2005). The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(6), 386–90. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00389.x>

- Hauser, P. S., Narayanaswami, V., & Ryan, R. O. (2011). Apolipoprotein E: From lipid transport to neurobiology. *Progress in Lipid Research*, 50(1), 62–74.  
<http://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.09.001>
- Haxby, J. V, Grady, C. L., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Carson, R. E., ... Rapoport, S. I. (1991). Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(5), 1621–5.
- Health Canada. (2013). *Canadian Tobacco Use Monitoring Survey (CTUMS) - Summary of Annual Results for 2012*. Retrieved from  
<http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/tobacco-monitoring-survey-2012-enquete-surveillance-tabac/index-eng.php>
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210(4), 453–69. <http://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>
- Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, 20(2), 190–9. <http://doi.org/10.1002/mds.20324>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837–44. <http://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 608–22. <http://doi.org/10.1017/S1355617704104141>
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. a. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*,

27(4), 516–28. <http://doi.org/10.1080/13803390490515469>

Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders*, 19(9), 1043–1049. <http://doi.org/10.1002/mds.20216>

Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738–45. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>

Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243–2257. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>

Hu, G., Antikainen, R., Jousilahti, P., Kivipelto, M., & Tuomilehto, J. (2008). Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 70(21), 1972–1979. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312511.62699.a8>

Hu, X.-W., Qin, S.-M., Li, D., Hu, L.-F., & Liu, C.-F. (2013). Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(2), 73–82. <http://doi.org/10.1111/ane.12106>

Huang, X., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Mailman, R. B., & Ross, G. W. (2008). Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: Prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Movement Disorders*, 23(7), 1013–1018. <http://doi.org/10.1002/mds.22013>

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology*, 55(3), 181–184. <http://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M. L., Lee, V. M., ... Arnold, S. E. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in

- Parkinson's disease. *Neurology*, 54(10), 1916–21.
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844–66.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
- Iadecola, C., & Davisson, R. L. (2008). Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metabolism*, 7(6), 476–84. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.010>
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M.-J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 30(6), 1162–71. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06892.x>
- Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V., ... Trojanowski, J. Q. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology*, 72(4), 587–98. <http://doi.org/10.1002/ana.23659>
- Isella, V., Mapelli, C., Siri, C., De Gaspari, D., Pezzoli, G., Antonini, A., ... Appollonio, I. M. (2014). Validation and attempts of revision of the MDS-recommended tests for the screening of Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 32–36. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.008>
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., ... Appollonio, I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(2), 366–71.
- Ito, K., Nagano-Saito, A., Kato, T., Arahata, Y., Nakamura, A., Kawasumi, Y., ... Brooks, D. J. (2002). Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*, 125(Pt 6), 1358–65.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–76.  
<http://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Janvin, C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive

- impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343–9. <http://doi.org/10.1002/mds.20974>
- Janvin, C., Larsen, J. P., Salmon, D. P., Galasko, D., Hugdahl, K., & Aarsland, D. (2006). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, 21(3), 337–42. <http://doi.org/10.1002/mds.20726>
- Jefferson, A. L., Beiser, A. S., Seshadri, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2015). APOE and mild cognitive impairment: the Framingham Heart Study. *Age and Ageing*, 44(2), 307–11. <http://doi.org/10.1093/ageing/afu183>
- Jellinger, K. A. (2003). Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathologica*, 105(5), 415–9. <http://doi.org/10.1007/s00401-003-0676-3>
- Jellinger, K. A. (2006). Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease--its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(2), 119–20. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.09.001>
- Jellinger, K. A. (2010). Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, 120(6), 829–30; author reply 831. <http://doi.org/10.1007/s00401-010-0755-1>
- Jellinger, K. A. (2012a). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. *Journal of Neural Transmission*. <http://doi.org/10.1007/s00702-012-0771-5>
- Jellinger, K. A. (2012b). Neurobiology of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(12), 1451–66. <http://doi.org/10.1586/ern.12.131>
- Jellinger, K. A. (2012c). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*, 27(1), 8–30.

<http://doi.org/10.1002/mds.23795>

Jellinger, K. A. (2013). Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*, 17.

<http://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00017>

Jokinen, H., Kalska, H., Mäntylä, R., Pohjasvaara, T., Ylikoski, R., Hietanen, M., ... Erkinjuntti, T. (2006). Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*(1), 28–33.

<http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069120>

Jones, J. D., Jacobson, C., Murphy, M., Price, C., Okun, M. S., & Bowers, D. (2014). Influence of hypertension on neurocognitive domains in nondemented Parkinson's disease patients. *Parkinson's Disease*, *2014*, 507529.

<http://doi.org/10.1155/2014/507529>

Joutel, A., & Faraci, F. M. (2014). Cerebral small vessel disease: insights and opportunities from mouse models of collagen IV-related small vessel disease and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *45*(4), 1215–21.

<http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002878>

Junqué, C., Ramírez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Martí, M.-J., Pastor, P., ... Mercader, J. M. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *20*(5), 540–4.

<http://doi.org/10.1002/mds.20371>

Kalmijn, S., Van Boxtel, M. P. J., Verschuren, M. W. M., Jolles, J., & Launer, L. J. (2002). Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *American Journal of Epidemiology*, *156*(10), 936–944.

Kandiah, N., Mak, E., Ng, A., Huang, S., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., & Tan, L. C. S. (2013). Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: a major risk factor for

- mild cognitive impairment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(7), 680–3.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.008>
- Karagulle Kendi, A. T., Lehericy, S., Luciana, M., Ugurbil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*, 29(3), 501–5. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0850>
- Kazmierczak, A., Strosznajder, J. B., & Adamczyk, A. (2008). alpha-Synuclein enhances secretion and toxicity of amyloid beta peptides in PC12 cells. *Neurochemistry International*, 53(6-8), 263–9. <http://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.08.004>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 9(12), 1200–13. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
- Kempster, P. A., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 133(Pt 6), 1755–62. <http://doi.org/10.1093/brain/awq059>
- Kenny, E. R., Burton, E. J., & O'Brien, J. T. (2008). A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(3), 218–25.  
<http://doi.org/10.1159/000153432>
- Kerenyi, L., Ricaurte, G. A., Schretlen, D. J., McCann, U., Varga, J., Mathews, W. B., ... Szabo, Z. (2003). Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 60(9), 1223–9.  
<http://doi.org/10.1001/archneur.60.9.1223>
- Kesse-Guyot, E., Lassale, C., Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Julia, C., Blacher, J., ... Galan, P. (2015). Are different vascular risk scores calculated at midlife uniformly

- associated with subsequent poor cognitive performance? *Atherosclerosis*, 243(1), 286–292. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.023>
- Khan, U., Porteous, L., Hassan, A., & Markus, H. S. (2007). Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(7), 702–6. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103549>
- Kherada, N., Heimowitz, T., & Rosendorff, C. (2015). Antihypertensive Therapies and Cognitive Function: a Review. *Current Hypertension Reports*, 17(10), 79. <http://doi.org/10.1007/s11906-015-0592-7>
- Kim, J.-S., Oh, Y.-S., Lee, K.-S., Kim, Y.-I., Yang, D.-W., & Goldstein, D. S. (2012). Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology*, 79(13), 1323–31. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1acd>
- Kim, Y.-S., Davis, S. C. A. T., Truijen, J., Stok, W. J., Secher, N. H., & van Lieshout, J. J. (2011). Intensive Blood Pressure Control Affects Cerebral Blood Flow in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Hypertension*, (57:), 738–745. <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.160523>
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. H., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–8. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., ... Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62(10), 1556–60. <http://doi.org/10.1001/archneur.62.10.1556>
- Knopman, D. S., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., ... Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*,



56(1), 42–8.

- Knopman, D. S., Mosley, T. H., Catellier, D. J., Coker, L. H., & Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRI Study. (2009). Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimer's & Dementia*, 5(3), 207–14. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.01.027>
- Ko, J. H., Antonelli, F., Monchi, O., Ray, N., Rusjan, P., Houle, S., ... Strafella, A. P. (2013). Prefrontal dopaminergic receptor abnormalities and executive functions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1591–604. <http://doi.org/10.1002/hbm.22006>
- Kohler, S., Baars, M. A. E., Spauwen, P., Schievink, S., Verhey, F. R. J., & van Boxtel, M. J. P. (2014). Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension: Prospective Cohort Study Across the Adult Age Span. *Hypertension*, 63(2), 245–251. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096>
- Kutukcu, Y., Marks, W. J., Goodin, D. S., & Aminoff, M. J. (1998). Cerebral accompaniments to simple and choice reaction tasks in Parkinson's disease. *Brain Research*, 799(1), 1–5.
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1071–5. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>
- Lecacheux, M., Karila, L., Aubin, H.-J., Dupont, P., Benyamina, A., Maman, J., ... Reynaud, M. (2009). Cognitive modifications associated with tobacco smoking. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)*, 38(9), 1241–52. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.01.017>
- Lee, S.-J., Kim, J.-S., Yoo, J.-Y., Song, I.-U., Kim, B.-S., Jung, S.-L., ... Lee, K.-S. (2010). Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson

- disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(3), 227–33.  
<http://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181d71a13>
- Lee, Y.-C., Lin, C.-H., Wu, R.-M., Lin, J.-W., Chang, C.-H., & Lai, M.-S. (2014). Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study. *PloS One*, 9(6), e98961. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0098961>
- Leentjens, A. F. G. (2004). Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17(3), 120–6.  
<http://doi.org/10.1177/0891988704267456>
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., ... Goetz, C. G. (2008a). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 23(14), 2015–25.  
<http://doi.org/10.1002/mds.22233>
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., ... Goetz, C. G. (2008b). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 23(14), 2004–14.  
<http://doi.org/10.1002/mds.22229>
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbishettar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(4), 208–14.  
<http://doi.org/10.1177/0891988712464823>
- Leung, I. H. K., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J. G., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2015). Cognitive training in Parkinson disease. *Neurology*, 85(21), 1843–1851.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002145>
- Levi-Marpillat, N., Macquin-Mavier, I., Tropeano, A.-I., Bachoud-Levi, A.-C., & Maison, P. (2013). Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia. *Journal of Hypertension*, 31(6), 1073–1082.

<http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>

Levy, G., Tang, M., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., Mejia, H., ... Marder, K. (2002). Do Risk Factors for Alzheimer's Disease Predict Dementia in Parkinson's Disease? An Exploratory Study. *Movement Disorders*, 17(2), 250–257.

<http://doi.org/10.1002/mds.10086>

Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645–54.

Li, J., Wang, Y. J., Zhang, M., Xu, Z. Q., Gao, C. Y., Fang, C. Q., ... Zhou, H. D. (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17), 1485–91.

<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>

Liang, S., Steffen, L. M., Steffen, B. T., Guan, W., Weir, N. L., Rich, S. S., ... Tsai, M. Y. (2013). APOE genotype modifies the association between plasma omega-3 fatty acids and plasma lipids in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 228(1), 181–187.

<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.004>

Ligthart, S. A., Richard, E., Fransen, N. L., Eurelings, L. S. M., Beem, L., Eikelenboom, P., ... Moll van Charante, E. P. (2012). Association of vascular factors with apathy in community-dwelling elderly individuals. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 636–42. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1858>

Lima, C. F., Meireles, L. P., Fonseca, R., Castro, S. L., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255(11), 1756–61.

<http://doi.org/10.1007/s00415-008-0024-6>

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ...

- Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814–24.  
<http://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. a, Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–56. <http://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia. *Epidemiology*, 24(4), 479–489. <http://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>
- Luchsinger, J. A. (2012). Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease* , 30 Suppl 2(0), S185–98. <http://doi.org/10.3233/JAD-2012-111433>
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545–551. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc>
- Lv, P., Jin, H., Liu, Y., Cui, W., Peng, Q., Liu, R., ... Huang, Y. (2016). Comparison of Risk Factor between Lacunar Stroke and Large Artery Atherosclerosis Stroke: A Cross-Sectional Study in China. *PloS One*, 11(3), e0149605.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0149605>
- Mahley, R. W., & Rall, S. C. (2003). APOLIPOPROTEIN E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 507-537.  
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.507>.
- Maineri, N. de L., Xavier, F. M. de F., Berleze, M. C. C., & Moriguchi, E. H. (2007). Risk factors for cerebrovascular disease and cognitive function in the elderly. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 89(3), 142–6, 158–62.

- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. Ten, Hurtig, H. I., ... Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(3), 226–31. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.006>
- Manschot, S. M., Biessels, G. J., Rutten, G. E. H. M., Kessels, R. C. P., Gispen, W. H., & Kappelle, L. J. (2008). Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: No association in individual patients. *Journal of the Neurological Sciences*, *264*(1), 157–162. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.011>
- Marks, B., Katz, L., Styner, M., & Smith, J. (2011). Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *British Journal of Sports Medicine*, *45*(15), 1208–1215. <http://doi.org/10.1136/bjism.2009.068114>
- Marquine, M. J., Attix, D. K., Goldstein, L. B., Samsa, G. P., Payne, M. E., Chelune, G. J., & Steffens, D. C. (2010). Differential Patterns of Cognitive Decline in Anterior and Posterior White Matter Hyperintensity Progression. *Stroke*, *41*(9), 1946–1950. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.587717>
- Marsh, L., Biglan, K., Gerstenhaber, M., & Williams, J. R. (2009). Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Movement Disorders*, *24*(2), 277–82. <http://doi.org/10.1002/mds.22307>
- Martin, C. A., & McGrath, B. P. (2014). White-coat hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *41*(1), 22–29. <http://doi.org/10.1111/1440-1681.12114>
- Martin, W. R. W., Wieler, M., Gee, M., & Camicioli, R. (2009). Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(13), 1949–54. <http://doi.org/10.1002/mds.22680>
- Martinez-Martin, P., Falup-Pecurariu, C., Rodriguez-Blazquez, C., Serrano-Dueñas, M., Carod Artal, F. J., Rojo Abuin, J. M., & Aarsland, D. (2011). Dementia associated with

- Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(8), 621–4.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.05.017>
- Mastaglia, F. L., Johnsen, R. D., & Kakulas, B. A. (2002). Prevalence of stroke in Parkinson's disease: a postmortem study. *Movement Disorders*, 17(4), 772–4.  
<http://doi.org/10.1002/mds.10199>
- Mata, I. F., Leverenz, J. B., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Hurtig, H. I., Van Deerlin, V. M., ... M, E. (2014). *APOE*, *MAPT*, and *SNCA* Genes and Cognitive Performance in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 71(11), 1405.  
<http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455>
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Kubori, T., & Udaka, F. (2007). Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116(3), 177–81. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00838.x>
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(2), 100–6.  
<http://doi.org/10.1177/0891988712445086>
- Matteau, E., Dupré, N., & Simard, M. (2010). Idiopathic Parkinson's disease with and without Vascular Risk Factors: A Clinical Database Study. *US-China Journal of Medical Science*, (7), 15–18.
- Mattila, P. M., Rinne, J. O., Helenius, H., Dickson, D. W., & Røyttä, M. (2000). Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 100(3), 285–90.
- Mattila, P. M., Røyttä, M., Lönnberg, P., Marjamäki, P., Helenius, H., & Rinne, J. O. (2001). Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, 102(2), 160–6.

- Mattila, P. M., Røyttä, M., Torikka, H., Dickson, D. W., & Rinne, J. O. (1998). Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 95(6), 576–82.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 54(3), 363–75.
- McGuinness, B., Craig, D., Bullock, R., & Passmore, P. (2016). Statins for the prevention of dementia. In B. McGuinness (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD003160.pub3>
- Mehrabian, S., Duron, E., Labouree, F., Rollet, F., Bune, A., Traykov, L., & Hanon, O. (2010). Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 299(1), 45–48.  
<http://doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.056>
- Meireles, J., & Massano, J. (2012). Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Neurology*, 3, 88. <http://doi.org/10.3389/fneur.2012.00088>
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., ... Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(2), 188–94.  
<http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300828>
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*, 36(10), 587–97. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
- Messerli, F. H., Williams, B., & Ritz, E. (2007). Essential hypertension. *Lancet (London, England)*, 370(9587), 591–603. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61299-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61299-9)
- Mielke, M. M., Maetzler, W., Haughey, N. J., Bandaru, V. V. R., Savica, R., Deuschle, C.,

- ... Liepelt-Scarfone, I. (2013). Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *PLoS One*, 8(9), e73094. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0073094>
- Moccia, M., Mollenhauer, B., Erro, R., Picillo, M., Palladino, R., & Barone, P. (2015). Non-Motor Correlates of Smoking Habits in de Novo Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 913–924. <http://doi.org/10.3233/JPD-150639>
- Monastero, R., Di Fiore, P., Ventimiglia, G. D., Ventimiglia, C. C., Battaglini, I., Camarda, R., & Camarda, C. (2012). Prevalence and profile of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 10(1-4), 187–90. <http://doi.org/10.1159/000335909>
- Monchi, O., Hanganu, A., & Bellec, P. (2016). Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 24, 8–14. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.002>
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., & Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 24(3), 702–10. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4860-03.2004>
- Moonen, J. E. F., Foster-Dingley, J. C., de Ruijter, W., van der Grond, J., Bertens, A. S., van Buchem, M. A., ... LH, M. (2015). Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning—the DANTE Study Leiden. *JAMA Internal Medicine*, 175(10), 519–521. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4103>
- Morales-Briceño, H., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., Calleja-Castillo, J., & Corona, T. (2012). Overweight is more prevalent in patients with Parkinson's disease. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(11), 843–846. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001100004>
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ...



- Turner, M. B. (2015). Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*, 131(4), 29–322.
- Mueller, S. G., & Weiner, M. W. (2009). Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus*, 19(6), 558–64.  
<http://doi.org/10.1002/hipo.20614>
- Muller, T., Voitalla, D., Hauptmann, B., Fowler, B., & Kuhn, W. (2001). Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 308(1), 54–56.  
[http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01972-3](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01972-3)
- Murchison, C., Quinn, J., Cholerton, B., Leverenz, J., Montine, T., Zabetian, C., ... Bowman, G. (2014). Plasma Long Chain Fatty Acids and Cognition in Parkinson's Disease (P4.048). *Neurology*, 82(10 Supplement), P4.048.
- Murray, D. K., Sacheli, M. A., Eng, J. J., Stoessl, A., Nasreddine, Z., Phillips, N., ... Valenzuela, M. (2014). The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Translational Neurodegeneration*, 3(1), 5.  
<http://doi.org/10.1186/2047-9158-3-5>
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239–45.  
<http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2887–97.  
<http://doi.org/10.1093/brain/awm211>
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., ... Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224–9.  
<http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50>

- Narayanan, N. S., Land, B. B., Solder, J. E., Deisseroth, K., & DiLeone, R. J. (2012). Prefrontal D1 dopamine signaling is required for temporal control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(50), 20726–31. <http://doi.org/10.1073/pnas.1211258109>
- Narayanan, N. S., Rodnitzky, R. L., & Uc, E. Y. (2013). Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, *24*(3), 267–78. <http://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0004>
- Nataraj, A., & Rajput, A. H. (2005). Parkinson's disease, stroke, and related epidemiology. *Movement Disorders*, *20*(11), 1476–80. <http://doi.org/10.1002/mds.20608>
- Ng, A., Chew, I., Tay, K. Y., Au, W. L., Tan, L., & Kandiah, N. (2012). White matter disease adversely influences cognition in idiopathic Parkinson's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *8*(4), P171–P172. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.463>
- Nie, T., Lu, T., Xie, L., Huang, P., Lu, Y., & Jiang, M. (2014). Hyperhomocysteinemia and Risk of Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *European Neurology*, *72*(3-4), 241–248. <http://doi.org/10.1159/000363054>
- Nishtala, A., Himali, J. J., Beiser, A., Murabito, J. M., Seshadri, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2015). Midlife Hypertension Risk and Cognition in the Non-Demented Oldest Old: Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(1), 197–204. <http://doi.org/10.3233/JAD-141881>
- Noack, C., Schroeder, C., Heusser, K., & Lipp, A. (2014). Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(8), 815–8. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.007>
- Noe, E., Marder, K., Bell, K. L., Jacobs, D. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *19*(1), 60–7. <http://doi.org/10.1002/mds.10633>

- Norman, S. (2002). Effects of Depression and Parkinson's Disease on Cognitive Functioning. *Journal of Neuropsychiatry*, 14(1), 31–36.  
<http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14.1.31>
- Novak, V., & Hajjar, I. (2010). The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nature Reviews Cardiology*, 7(12), 686.  
<http://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.161>
- Novak, V., Last, D., Alsop, D. C., Abduljalil, A. M., Hu, K., Lepicovsky, L., ... Lipsitz, L. A. (2006). Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(7), 1529–34. <http://doi.org/10.2337/dc06-0261>
- O'Brien, J. T. (2006). Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(9), 724–33. <http://doi.org/10.1097/01.JGP.0000231780.44684.7e>
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*, 2(2), 89–98. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00305-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00305-3)
- O'Callaghan, R. M., Ohle, R., & Kelly, Á. M. (2007). The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behavioural Brain Research* (Vol. 176).
- Okusaga, O., Stewart, M. C. W., Butcher, I., Deary, I., Fowkes, F. G. R., & Price, J. F. (2013). Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age and Ageing*, 42(3), 306–11.  
<http://doi.org/10.1093/ageing/afs193>
- Ott, A., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Brayne, C., Copeland, J. R. M., ... Launer, L. J. (2004). Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*, 62(6), 920–4.
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 590–6.

<http://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>

- Palavra, N. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurology Research International*, 2013, 576091. <http://doi.org/10.1155/2013/576091>
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7), 689–701. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- Papapetropoulos, S., & Mash, D. C. (2005). Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *Journal of Neurology*, 252(7), 753–64. <http://doi.org/10.1007/s00415-005-0918-5>
- Parain, K., Hapdey, C., Rousselet, E., Marchand, V., Dumery, B., & Hirsch, E. C. (2003). Cigarette smoke and nicotine protect dopaminergic neurons against the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Parkinsonian toxin. *Brain Research*, 984(1-2), 224–232.
- Parkinson Society Canada. (2014). Parkinson Society Canada: Fact Sheet.
- Pasternak, B., Svanström, H., Nielsen, N. M., Fugger, L., Melbye, M., & Hviid, A. (2012). Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, 175(7), 627–35. <http://doi.org/10.1093/aje/kwr362>
- Pattyn, N., Cornelissen, V. A., Eshghi, S. R. T., & Vanhees, L. (2013). The Effect of Exercise on the Cardiovascular Risk Factors Constituting the Metabolic Syndrome. *Sports Medicine*, 43(2), 121–133. <http://doi.org/10.1007/s40279-012-0003-z>
- Paul, R. H., Brickman, A. M., Cohen, R. A., Williams, L. M., Niaura, R., Pogun, S., ... Gordon, E. (2006). Cognitive status of young and older cigarette smokers: data from the international brain database. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(4), 457–465.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., Alves, G., AF, J., JW, C., ... AA, K. (2013). Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*,

- 70(5), 580. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>
- Peila, R., White, L. R., Masaki, K., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2006). Reducing the Risk of Dementia: Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*, 37(5), 1165–1170. <http://doi.org/10.1161/01.STR.0000217653.01615.93>
- Pepper, J. K., & Brewer, N. T. (2014). Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tobacco Control*, 23(5), 375–84. <http://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051122>
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M.-J., Compta, Y., Junqué, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Human Brain Mapping*, 33(11), 2521–34. <http://doi.org/10.1002/hbm.21378>
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M.-J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1193–9. <http://doi.org/10.1002/mds.22560>
- Pérez-López, F. R., Chedraui, P., Haya, J., & Cuadros, J. L. (2009). Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*, 64(2), 67–79. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.07.013>
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, 8(1), 36. <http://doi.org/10.1186/1471-2318-8-36>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–94. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–8.

- Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Fink, G. R., Kessler, J., & Kalbe, E. (2014). Effects of cognitive training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(11), 1196–1202.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.023>
- Pilleri, M., Facchini, S., Gasparoli, E., Biundo, R., Bernardi, L., Marchetti, M., ... Antonini, A. (2013). Cognitive and MRI correlates of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *260*(1), 253–259. <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6627-y>
- Pilotto, A., Turrone, R., Liepelt-Scarfone, I., Bianchi, M., Poli, L., Borroni, B., ... Padovani, A. (2016). Vascular Risk Factors and Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*(2), 563–570. <http://doi.org/10.3233/JAD-150610>
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kostis, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology*, *74*(4), 580–591.  
<http://doi.org/10.1002/ana.23944>
- Public Health Agency of Canada. (2014). Mapping Connections: An Understanding of Neurological Conditions in Canada. Ottawa, ON.
- Pugh, K. G., & Lipsitz, L. A. (2002). The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiology of Aging*, *23*(3), 421–431. [http://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00319-0](http://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00319-0)
- Qiu, C., Hu, G., Kivipelto, M., Laatikainen, T., Antikainen, R., Fratiglioni, L., ... Tuomilehto, J. (2011). Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension*, *57*(6), 1094–1100.  
<http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171249>
- Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *27*(9), 561–8. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.008>

- Quik, M., Perez, X. A., & Bordia, T. (2012). Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(8), 947–57.  
<http://doi.org/10.1002/mds.25028>
- Ravina, B. M., Fagan, S. C., Hart, R. G., Hovinga, C. A., Murphy, D. D., Dawson, T. M., & Marler, J. R. (2003). Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment. *Neurology*, 60(8), 1234–40.
- Ray, N. J., & Strafella, A. P. (2012). The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging. *Movement Disorders*, 27(12), 1484–1492. <http://doi.org/10.1002/mds.25173>
- Reid, W. G., Hely, M. A., Morris, J. G., Broe, G. A., Adena, M., Sullivan, D. J., & Williamson, P. M. (1996). A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 3(4), 327–33.
- Reijmer, Y. D., van Veluw, S. J., & Greenberg, S. M. (2016). Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1), 40–54. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.88>
- Reitz, C. (2012). Dyslipidemia and dementia: current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30 Suppl 2(0 2), S127–45. <http://doi.org/10.3233/JAD-2011-110599>
- Rektor, I., Goldemund, D., Sheardová, K., Rektorová, I., Michálková, Z., & Dufek, M. (2009). Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(1), 24–9.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.007>
- Reutens, S., & Sachdev, P. (2002). Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(9), 859–864.
- Richardson, K., Schoen, M., French, B., Umscheid, C. A., Mitchell, M. D., Arnold, S. E., ...

- deGoma, E. M. (2013). Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 159(10), 688–97. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00007>
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... Wittchen, H.-U. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257(7), 1073–1082. <http://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z>
- Riekkinen, M., Kejonen, K., Jäkälä, P., Soininen, H., & Riekkinen, P. (1998). Reduction of noradrenaline impairs attention and dopamine depletion slows responses in Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 10(4), 1429–35.
- Rincon, F., & Wright, C. B. (2013). Vascular cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*, 26(1), 29–36. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c4f04>
- Risacher, S. L., Kim, S., Shen, L., Nho, K., Foroud, T., Green, R. C., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)†. (2013). The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 11. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00011>
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., Rocca, W. A., ... Gorell, J. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 990–7. <http://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990>
- Robitaille, C., Dai, S., Waters, C., Loukine, L., Bancej, C., Quach, S., ... Quan, H. (2012). Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *Canadian Medical Association Journal*, 184(1), E49–56. <http://doi.org/10.1503/cmaj.101863>
- Rogers, J. D., Sanchez-Saffon, A., Frol, A. B., & Diaz-Arrastia, R. (2003). Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Archives of Neurology*, 60(1), 59–64.



- Roh, J. H., & Lee, J.-H. (2014). Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *Journal of Stroke*, *16*(1), 18–26. <http://doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.18>
- Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., & McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3), CD006504. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006504.pub2>
- Rolls, E. T. (1994). Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Revue Neurologique*, *150*(8-9), 648–60.
- Roque, F. R., Hernanz, R., Salaices, M., & Briones, A. M. (2013). Exercise Training and Cardiometabolic Diseases: Focus on the Vascular System. *Current Hypertension Reports*, *15*(3), 204–214. <http://doi.org/10.1007/s11906-013-0336-5>
- Roriz-Cruz, M., Rosset, I., Wada, T., Sakagami, T., Ishine, M., De Sá Roriz-Filho, J., ... Matsubayashi, K. (2007). Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiology of Aging*, *28*(11), 1723–36. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.013>
- Rose, K. M., Couper, D., Eigenbrodt, M. L., Mosley, T. H., Sharrett, A. R., & Gottesman, R. F. (2010). Orthostatic Hypotension and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neuroepidemiology*, *34*(1), 1–7. <http://doi.org/10.1159/000255459>
- Rouch, L., Cestac, P., Hanon, O., Cool, C., Helmer, C., Bouhanick, B., ... Andrieu, S. (2015). Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs*, *29*(2), 113–130. <http://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6>
- Ruscheweyh, R., Willemer, C., Krüger, K., Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J., ... Flöel, A. (2014). Effects of a 12-week exercise program on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(1), 1–11. <http://doi.org/10.1007/s11065-014-2306-6>

- A. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of Aging*, 32(7), 1304–19.  
<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001>
- Ryan, D. J., Byrne, S., Dunne, R., Harmon, M., & Harbison, J. (2015). White matter disease and an incomplete circle of Willis. *International Journal of Stroke*, 10(4), 547–52. <http://doi.org/10.1111/ijss.12042>
- Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., ... Beach, T. G. (2009). Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 295–297. <http://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>
- Sabia, S., Elbaz, A., Dugravot, A., Head, J., Shipley, M., Hagger-Johnson, G., ... Singh-Manoux, A. (2012). Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 627–35.  
<http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016>
- Sachdev, P. S. (2005). Homocysteine and brain atrophy. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 29(7), 1152–1161.
- Sahathevan, R., Brodtmann, A., & Donnan, G. A. (2012). Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *International Journal of Stroke*, 7(1), 61–73.  
<http://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x>
- Sapkota, S., Gee, M., Sabino, J., Emery, D., & Camicioli, R. (2014). Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(3), 368–374. <http://doi.org/10.1002/mds.25798>
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Boeve, B. F., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. a. (2013). Incidence of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *JAMA Neurology*, 55905(11), 1396–1402.  
<http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3579>

- Schelp, A. O., Mendes-Chiloff, C. L., Bazan, R., Paduan, V. C., & Pioltini, A. B. M. (2012). Metabolic syndrome and dementia associated with Parkinson's disease: impact of age and hypertension. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *70*(2), 114–118.  
<http://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000200008>
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F. G., McDonald, W. M., Starkstein, S., ... Goetz, C. G. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, *22*(8), 1077–92.  
<http://doi.org/10.1002/mds.21333>
- Schwartz, R. S., Halliday, G. M., Cordato, D. J., & Kril, J. J. (2012). Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders*, *27*(12), 1506–12. <http://doi.org/10.1002/mds.25112>
- Scigliano, G., Musicco, M., Soliveri, P., Piccolo, I., Ronchetti, G., & Girotti, F. (2006). Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke*, *37*(5), 1184–1188.
- Scigliano, G., Ronchetti, G., Girotti, F., & Musicco, M. (2008). Levodopa reduces risk factors for vascular disease in parkinsonian patients. *Journal of Neurology*, *255*(8), 1266–1267. <http://doi.org/10.1007/s00415-008-0869-8>
- Scigliano, G., Ronchetti, G., Girotti, F., & Musicco, M. (2009). Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(2), 138–43. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.036>
- Shinmei, I., Kobayashi, K., Oe, Y., Takagishi, Y., Kanie, A., Ito, M., ... Dobkin, R. D. (2016). Cognitive behavioral therapy for depression in Japanese Parkinson's disease patients: a pilot study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1319–31.  
<http://doi.org/10.2147/NDT.S104777>
- Sidransky, E., & Lopez, G. (2012). The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet. Neurology*, *11*(11), 986–98. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70190-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70190-4)

- Simon, K. C., Chen, H., Schwarzschild, M., & Ascherio, A. (2007). Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *69*(17), 1688–95. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a>
- Singh, N. A., Stavrinos, T. M., Scarbek, Y., Galambos, G., Liber, C., & Fiatarone Singh, M. A. (2005). A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *The Journals of Gerontology*, *60*(6), 768–76.
- Sławek, J., Roszmann, A., Robowski, P., Dubaniewicz, M., Sitek, E. J., Honczarenko, K., ... Białecka, M. (2013). The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neuro-Degenerative Diseases*, *12*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1159/000338610>
- Slawek, J., Wiczorek, D., Derejko, M., Dubaniewicz, M., Brockhuis, B., Sitek, E., ... Lass, P. (2008). The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *42*(6), 505–12.
- Smith, E., Hay, P., Campbell, L., & Trollor, J. N. (2011). A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obesity Reviews*, *12*(9), 740–755. <http://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x>
- Song, I.-U., Kim, J.-S., Park, I.-S., Kim, Y.-D., Cho, H.-J., Chung, S.-W., & Lee, K.-S. (2013). Clinical significance of homocysteine (hcy) on dementia in Parkinson's disease (PD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *57*(3), 288–291. <http://doi.org/10.1016/j.archger.2013.04.015>
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H.-J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders*, *26*(2), 289–96. <http://doi.org/10.1002/mds.23477>

- Starkstein, S. E., & Sabe, L. (1996). Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Journal of Neurology*, ..., (June), 381–387.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–60.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–12. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stoquart-EISankari, S., Balédent, O., Gondry-Jouet, C., Makki, M., Godefroy, O., & Meyer, M.-E. (2007). Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(9), 1563–72. <http://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600462>
- Stoumpos, S., Hamodrakas, S. J., Anthopoulos, P. G., & Bagos, P. G. (2013). The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13,940 cases and 16,364 controls. *Journal of Human Hypertension*, 27(4), 245–55. <http://doi.org/10.1038/jhh.2012.37>
- Summerfield, C., Junqué, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gómez-Ansón, B., Martí, M. J., ... Mercader, J. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, 62(2), 281–5. <http://doi.org/10.1001/archneur.62.2.281>
- Tagliati, M., Chaudhuri, K., & Pagano, G. (2014). Prevalence Of Non-Motor Symptoms In Parkinson's Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis (P2.053). *Neurology*, 82(10\_Supplement), P2.053–.
- Tam, C. W. C., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with

- Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 64(5), 861–5.  
<http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153070.82309.D4>
- Tanaka, K., Quadros, A. C. de, Santos, R. F., Stella, F., Gobbi, L. T. B., & Gobbi, S. (2009). Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 69(2), 435–441.  
<http://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.09.008>
- Theilmann, R. J., Reed, J. D., Song, D. D., Huang, M. X., Lee, R. R., Litvan, I., & Harrington, D. L. (2013). White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 4, 37.  
<http://doi.org/10.3389/fneur.2013.00037>
- Thiriez, C., Villafane, G., Grapin, F., Fenelon, G., Remy, P., & Cesaro, P. (2011). Can nicotine be used medicinally in Parkinson's disease? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(4), 429–36. <http://doi.org/10.1586/ecp.11.27>
- Thuné-Boyle, I. C. V., Iliffe, S., Cerga-Pashoja, A., Lowery, D., & Warner, J. (2012). The effect of exercise on behavioral and psychological symptoms of dementia: towards a research agenda. *International Psychogeriatrics*, 24(07), 1046–1057.  
<http://doi.org/10.1017/S1041610211002365>
- Tröster, A. I., Paolo, A. M., Lyons, K. E., Glatt, S. L., Hubble, J. P., & Koller, W. C. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(4), 672–6.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11(1), 138–46.
- Tsukamoto, T., Kitano, Y., & Kuno, S. (2013). Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 3(6), 710–4.  
<http://doi.org/10.1002/brb3.179>

- Tully, P. J., Hanon, O., Cosh, S., & Tzourio, C. (2016). Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk. *Journal of Hypertension*, *34*(6), 1027–1035.  
<http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000868>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory*.  
<http://doi.org/10.1017/S0140525X00047257>
- Tulving, E. (1984). Elements of episodic memory. *The Behavioral and Brain Sciences*, *7*, 223–268.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1–25.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*.
- Uc, E. Y., McDermott, M. P., Marder, K. S., Anderson, S. W., Litvan, I., Como, P. G., ... Growdon, J. C. (2009). Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*, *73*(18), 1469–1477.
- Umegaki, H. (2016). Therapeutic Potential of Antidiabetic Medications in the Treatment of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Drugs & Aging*, *33*(6), 399–409.  
<http://doi.org/10.1007/s40266-016-0375-0>
- Ungerleider, L. G., & Haxby, J. (1994). “What” and “where” in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*, 157–165. [http://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90066-3](http://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90066-3)
- Ungvari, Z., Kaley, G., de Cabo, R., Sonntag, W. E., & Csiszar, A. (2010). Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *The Journals of Gerontology*, *65*(10), 1028–41.  
<http://doi.org/10.1093/gerona/gdq113>
- Valkanova, V., & Ebmeier, K. P. (2013). Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *73*(5), 406–13.  
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.028>
- Valls-Pedret, C., Lamuela-Raventós, R. M., Medina-Remón, A., Quintana, M., Corella, D.,

- Pintó, X., ... Ros, E. (2012). Polyphenol-Rich Foods in the Mediterranean Diet are Associated with Better Cognitive Function in Elderly Subjects at High Cardiovascular Risk. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(4), 773–782. <http://doi.org/10.3233/JAD-2012-111799>
- van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A., & de Groot, L. C. (2015). Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 6(2), 154–168. <http://doi.org/10.3945/an.114.007617>
- van Eijkeren, F. J. M., Reijmers, R. S. J., Kleinveld, M. J., Minten, A., Bruggen, J. P. Ter, & Bloem, B. R. (2008). Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(15), 2239–43. <http://doi.org/10.1002/mds.22293>
- van Nimwegen, M., Speelman, A. D., Hofman-van Rossum, E. J. M., Overeem, S., Deeg, D. J. H., Borm, G. F., ... Munneke, M. (2011). Physical inactivity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(12), 2214–21. <http://doi.org/10.1007/s00415-011-6097-7>
- Vasquez, B. P., & Zakzanis, K. K. (2015). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *Journal of Neuropsychology*, 9(1), 109–36. <http://doi.org/10.1111/jnp.12039>
- Velseboer, D. C., de Haan, R. J., Wieling, W., Goldstein, D. S., & de Bie, R. M. A. (2011). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(10), 724–729. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.016>
- Verdelho, A., Madureira, S., Ferro, J. M., Basile, A.-M., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., ... Inzitari, D. (2007). Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(12), 1325–30. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110361>



- Vesely, B., & Rektor, I. (2016). The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S166–S170.  
<http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.019>
- Viswanathan, A., Macklin, E. A., Betensky, R., Hyman, B., Smith, E. E., & Blacker, D. (2015). The Influence of Vascular Risk Factors and Stroke on Cognition in Late Life: Analysis of the NACC Cohort. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 29(4), 287–93. <http://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000080>
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., ... Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2.  
<http://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00032>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59(6), 1037–50. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wahner, A. D., Bronstein, J. M., Bordelon, Y. M., & Ritz, B. (2008). Statin use and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 70(Issue 16, Part 2), 1418–1422.  
<http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286942.14552.51>
- Walsh, K., & Bennett, G. (2001). Parkinson ' s disease and anxiety, 89–93.
- Wang, R., Fratiglioni, L., Laukka, E. J., Lovden, M., Kalpouzos, G., Keller, L., ... Qiu, C. (2015). Effects of vascular risk factors and APOE 4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology*, 84(11), 1128–1135.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001379>
- Watson, G. S., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathology*, 20(3), 640–5. <http://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00373.x>

- Waxman, E. A., & Giasson, B. I. (2011). Induction of intracellular tau aggregation is promoted by  $\alpha$ -synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *The Journal of Neuroscience*, *31*(21), 7604–18.  
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0297-11.2011>
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., ... Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *68*(12), 1562–8.  
<http://doi.org/10.1001/archneurol.2011.725>
- Weintraub, D., Papay, K., Siderowf, A., & Parkinson's Progression Markers Initiative. (2013). Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, *80*(2), 176–80.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b915c>
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ... Hawkins, K. A. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(7), 919–27.  
<http://doi.org/10.1002/mds.26170>
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, *14*(2), 233–246.  
<http://doi.org/10.1037//0894-4105.14.2.233>
- WHO. (2014). Global status report on noncommunicable diseases 2014. *World Health*, 176. <http://doi.org/ISBN 9789241564854>
- Wiederkehr, S., Laurin, D., Simard, M., Verreault, R., & Lindsay, J. (2009). Vascular risk factors and cognitive functions in nondemented elderly individuals. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *22*(3), 196–206.
- Williams, J. R., Hirsch, E. S., Anderson, K., Bush, A. L., Goldstein, S. R., Grill, S., ... Marsh, L. (2012). A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson

disease: which scale to use? *Neurology*, 78(13), 998–1006.

<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824d587f>

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A.

(2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort.

*Brain: A Journal of Neurology*, 130(7), 1787–1798.

Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W.,

& Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook

in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and*

*Psychiatry*, 84(11), 1258–64. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen,

R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus:

report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of*

*Internal Medicine*, 256(3), 240–6. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>

Wolozin, B., Wang, S. W., Li, N.-C., Lee, A., Lee, T. A., Kazis, L. E., ... Koenig, W. (2007).

Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's

disease. *BMC Medicine*, 5(1), 20. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-5-20>

Wong, K. K., Raffel, D. M., Koeppe, R. A., Frey, K. A., Bohnen, N. I., & Gilman, S. (2012).

Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied

with <sup>11</sup>C hydroxyephedrine PET. *Radiology*, 265(1), 240–7.

<http://doi.org/10.1148/radiol.12112723>

Wong, W. B., Lin, V. W., Boudreau, D., & Devine, E. B. (2013). Statins in the prevention of

dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an

assessment of confounding. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(4), 345–

358. <http://doi.org/10.1002/pds.3381>

Wood, K.-L., Myall, D. J., Livingston, L., Melzer, T. R., Pitcher, T. L., MacAskill, M. R., ...

Efron, B. (2016). Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's

disease: 4-year longitudinal study. *NPJ Parkinson's Disease*, 2, 15027.

<http://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.27>

Woods, S. P., Delis, D. C., Scott, J. C., Kramer, J. H., & Holdnack, J. A. (2006). The California Verbal Learning Test--second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 413–20. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.002>

Wu, W., Brickman, A. M., Luchsinger, J. A., Ferrazzano, P., Pichiule, P., Yoshita, M., ... Small, S. A. (2008). The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Annals of Neurology*, 64(6), 698–706. <http://doi.org/10.1002/ana.21557>

Xu, Y., Yang, J., & Shang, H. (2016). Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Translational Neurodegeneration*, 5, 11. <http://doi.org/10.1186/s40035-016-0058-0>

Yap, P. L. K., Niti, M., Yap, K. B., & Ng, T. P. (2008). Orthostatic Hypotension, Hypotension and Cognitive Status: Early Comorbid Markers of Primary Dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(3), 239–246. <http://doi.org/10.1159/000160955>

Yarnall, A., Rochester, L., & Burn, D. J. (2011). The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2496–503. <http://doi.org/10.1002/mds.23932>

Yasui, K., Kowa, H., Nakaso, K., Takeshima, T., & Nakashima, K. (2000). Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology*, 55(3), 437–440.

Yates, K. F., Sweat, V., Yau, P. L., Turchiano, M. M., & Convit, A. (2012). Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2060–7.

<http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>

Yatsuya, H., Folsom, A. R., Alonso, A., Gottesman, R. F., & Rose, K. M. (2011). Postural Changes in Blood Pressure and Incidence of Ischemic Stroke Subtypes: The ARIC Study. *Hypertension*, *57*(2), 167–173.

<http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161844>

Zade, D., Beiser, A., McGlinchey, R., Au, R., Seshadri, S., Palumbo, C., ... Milberg, W. (2010). Interactive effects of apolipoprotein E type 4 genotype and cerebrovascular risk on neuropsychological performance and structural brain changes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *19*(4), 261–8.

<http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.05.001>

Zhao, Q., Roberts, R. O., Ding, D., Cha, R., Guo, Q., Meng, H., ... Petersen, R. C. (2015). Diabetes is Associated with Worse Executive Function in Both Eastern and Western Populations: Shanghai Aging Study and Mayo Clinic Study of Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(1), 167–176. <http://doi.org/10.3233/JAD-150073>

Ziemssen, T., Reichmann, H., Ziemssen, T., Reichmann, H., Witjas, T., Kaphan, E., ... Marmot, M. G. (2010). Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1-2), 74–80.

<http://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.031>

Zlokovic, B. V., RE, T., BV, Z., RW, M., J, K., PB, V., ... RD, B. (2013). Cerebrovascular Effects of Apolipoprotein E. *JAMA Neurology*, *70*(4), 440.

<http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2152>

Zoccolella, S., dell'Aquila, C., Specchio, L. M., Logroscino, G., & Lamberti, P. (2010). Elevated homocysteine levels in Parkinson's Disease: is there anything besides L-dopa treatment? *Current Medicinal Chemistry*, *17*(3), 213–21.

# Annexe A

## *Critères diagnostiques du MP-TCL suggérés par la MDS.*

---

### **I. Critères d'inclusion**

- A. Diagnostique de maladie de Parkinson (MP) basé sur les critères de la maladie de Parkinson de la United Kingdoms Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb & Lees, 1988; Hughes et al., 1992).
  - B. Dans le contexte d'une MP établie, déclin graduel dans une habileté cognitive, rapportée par le patient ou un proche, ou par le clinicien.
  - C. Présence de déficits cognitifs à l'évaluation neuropsychologique formelle ou dans une échelle des habiletés cognitives globales (détaillé dans la section III)
  - D. Les déficits cognitifs ne sont pas suffisants pour interférer significativement avec l'indépendance fonctionnelle, mais des difficultés subtiles dans des tâches fonctionnelles complexes peuvent être présentes.
- 

### **II. Critères d'exclusion**

- A. Diagnostique de démence dans le cadre de la maladie de Parkinson tel que déterminé par les critères de la MDS pour la MP-DÉM (Emre et al., 2007).
  - B. Autres explications majeures pour l'atteinte cognitive (p.ex. delirium, accident vasculaire cérébral, dépression majeure, anomalies métaboliques, effets de la médication ou traumatisme à la tête).
  - C. Autres conditions comorbides associés à la maladie de Parkinson (p.ex. handicap moteur ou anxiété sévère, dépression, somnolence diurne excessive ou psychose) qui, de l'avis du clinicien, peuvent influencer significativement l'évaluation cognitive.
- 

### **III. Lignes directrices spécifiques pour l'évaluation de niveau I et de niveau II**

#### **Évaluation de niveau I (évaluation abrégée)**

- A. Atteinte dans une échelle des fonctions cognitives globales validée pour l'utilisation dans la MP
- ou*
- B. Atteinte dans au moins deux tests, lorsqu'une batterie limitée de tests neuropsychologiques est administrée (c.-à-d. que la batterie inclut moins de deux tests pour chacun des cinq domaines cognitifs, ou que moins de cinq domaines cognitifs sont évalués).

#### **Évaluation de niveau II (évaluation complète)**

- A. Évaluation neuropsychologique qui inclut deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs (l'attention et la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire et les fonctions visuospatiales).
  - B. Atteinte dans au moins deux test neuropsychologiques : une atteinte dans deux tests au sein d'un domaine cognitif OU une atteinte deux tests de deux domaines cognitifs différents.
  - C. L'atteinte dans un test neuropsychologique peut être démontrée par :
    - Une performance approximativement de 1 à 2 É.-T. sous les normes appropriées
    - ou*
    - Un déclin significatif démontré par une série de tests cognitifs dans le temps
    - ou*
    - Un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement prémorbide
- 

### **IV. Classification en sous-types de MP-TCL (optionnel, requiert deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs et est fortement recommandé pour la recherche)**

- A. MP-TCL domaine simple : anomalies dans deux tests au sein d'un même domaine cognitif (spécifiez le domaine), avec les autres domaines étant intacts
  - ou*
  - B. MP-TCL domaines multiples : anomalies dans au moins un test dans deux domaines cognitifs ou plus (spécifiez les domaines)
- 

Traduction libre adaptée de Litvan et al. (2012).

# Annexe B

## *Critères diagnostiques de la MP-DEM suggérés par la MDS.*

---

### Caractéristiques de la démence associée à la maladie de Parkinson (MP-DÉM)

---

#### I. Caractéristiques essentielles

- E. Diagnostique de maladie de Parkinson (MP) basé sur les critères de la maladie de Parkinson de la United Kingdoms Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb & Lees, 1988; Hughes et al., 1992).
- A. Un syndrome de démence avec un début insidieux et une progression lente, se développant dans le contexte établi de la maladie de Parkinson et diagnostiqué par l'histoire médicale, le portrait clinique et l'évaluation mentale, défini comme :
  - Atteinte dans plus d'un domaine cognitif
  - Représente un déclin par rapport au niveau de fonctionnement prémorbide
  - Déficits suffisamment sévères pour perturber la vie quotidienne (aspects sociaux, occupationnels ou soins personnels), indépendants de l'handicap imputable aux symptômes moteurs ou aux symptômes du système autonome

#### II. Caractéristiques cliniques associées

- A. **Caractéristiques cognitives :**
  - **Attention :** Atteintes dans l'attention spontanée et focalisée, mauvaise performance dans les tâches attentionnelles; la performance peut fluctuer durant la journée et d'un jour à l'autre.
  - **Fonctions exécutives :** Atteintes dans les tâches requérant l'initiation, la planification, la formation de concepts, la recherche de règle, flexibilité mentale ou le maintien de concept; ralentissement de la pensée/traitement de l'information (bradyphrénie).
  - **Fonctions visuo-spatiales :** Atteintes dans les tâches requérant l'orientation visuo-spatiale, la perception ou la construction.
  - **Mémoire :** Atteintes dans le rappel libre d'évènements récents ou dans des tâches requérant l'apprentissage de nouveau matériel; la mémoire s'améliore généralement avec des indices; la reconnaissance est généralement meilleure que le rappel libre.
  - **Langage :** Les fonctions principales sont largement préservées. Il est possible d'observer des difficultés dans la recherche du mot et une atteinte dans la compréhension de phrases complexes.
- B. **Caractéristiques comportementales :**
  - **Apathie :** spontanéité réduite; perte de motivation, d'intérêt et de comportements d'efforts.
  - **Changements dans la personnalité et l'humeur :** incluant des symptômes anxieux et dépressifs
  - **Hallucinations :** principalement visuelles, généralement complexes, visions formées de personnes, d'animaux ou d'objets.
  - **Délires :** généralement paranoïdes, comme les délires de l'infidélité, ou un pensionnaire fantôme (invités non-désirés dans la maison).
  - **Sommeil :** Somnolence diurne excessive.

#### III. Caractéristiques qui n'excluent pas le diagnostic de MP-DÉM, mais le rendent incertain

- A. Coexistence de n'importe quelle anomalie qui pourrait par soi-même causer l'atteinte cognitive, mais jugée comme n'étant pas la cause de la démence, p.ex. la présence de maladie vasculaire à l'imagerie.
- B. L'intervalle de temps entre le développement des symptômes moteurs et cognitifs est inconnu.

#### IV. Caractéristiques suggérant d'autres conditions ou d'autres maladies comme étant la cause de la déficience cognitive, qui, lorsque présentes, rendre la fiabilité du diagnostic de MP-DÉM impossible.

---

- 
- A. Symptômes cognitifs et comportementaux qui apparaissent uniquement dans le contexte d'autres conditions comme :
- Confusion aigüe liée à : maladies ou anomalies systémiques; intoxication liée à la drogue.
  - Dépression majeure selon les critères du DSM-IV
- B. Caractéristiques compatibles avec les critères de la « démence vasculaire probable » selon la NINDS-AIREN (démence dans le contexte d'une atteinte cérébrovasculaire tel qu'indiqué par signes focaux à l'examen neurologique, tel que l'hémi-parésie, des déficits sensoriels et l'évidence d'atteintes cérébrovasculaires pertinentes à l'imagerie cérébrale **ET** une relation entre les deux tel qu'indiquée par la présence de un ou plus des éléments suivants :
- début de la démence à l'intérieur d'une fenêtre de trois mois suivant un accident vasculaire cérébral reconnu
  - détérioration abrupte dans les fonctions cognitives
  - progression fluctuante et en escalier des déficits cognitifs
- 

### **Critères pour le diagnostic d'une MP-DÉM probable et possible**

---

#### **MP-DÉM probable**

- A. Caractéristiques essentielles : les deux doivent être présentes (section I)
- B. Caractéristiques cliniques associées :
- Profil typique de déficits cognitifs incluant une atteinte dans au moins deux des quatre domaines cognitifs principaux (attention atteinte et peut fluctuer, fonctions exécutives atteintes, fonctions visuo-spatiales atteintes et la mémoire dans le rappel libre est atteinte, mais s'améliore généralement avec le rappel indicé)
  - La présence d'au moins une caractéristique comportementale (section II-B) (apathie, humeur anxieuse ou dépressive, hallucinations, délires, somnolence diurne excessive) supporte le diagnostic de MP-DÉM probable; cependant l'absence de symptômes comportementaux n'exclut pas le diagnostic.
- C. Aucune des caractéristiques de la section III ne sont présentes.
- D. Aucune des caractéristiques de la section IV ne sont présentes

#### **MP-DÉM possible**

- A. Caractéristiques essentielles : les deux doivent être présentes (section I)
- B. Caractéristiques cliniques associées :
- Profil atypique de déficits cognitifs dans un ou plusieurs domaines, comme aphasie fluente ou de réception (aphasie de Wernicke) proéminente, ou amnésie antérograde pure (la mémoire ne s'améliore pas avec les indices ou dans les tâches de reconnaissance) avec l'attention préservée.
  - Les caractéristiques comportementales (section II-B) peuvent ou non être présentes.

OU

- C. Une ou plus des caractéristiques de la section III sont présentes.
- D. Aucune des caractéristiques de la section IV ne sont présentes.
- 

Traduction libre adaptée de (Emre et al., 2007).