

ANÁLISE LONGITUDINAL DA PERFORMANCE COGNITIVA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON COM E SEM ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

Larissa Nogueira Freire Correio,¹ Annelise Ayres Correio,²
Artur Francisco Schumacher Schuh Correio,³ Carlos Roberto de Mello Rieder Correio,⁴
Maira Rozenfeld Olchik Correio⁵

RESUMO

Objetivo: Comparar longitudinalmente a performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson (DP) que receberam tratamento medicamentoso versus pacientes submetidos à cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda (ECP). **Metodologia:** Participaram pacientes com DP idiopática, oriundos de uma coorte de 250 pacientes de um ambulatório Distúrbios do Movimento na cidade de Porto Alegre, Brasil. Dividiu-se em dois grupos: somente tratamento medicamentoso (GMT) e submetidos à cirurgia de ECP (GECP). Incluiu-se todos que realizaram avaliação cognitiva em dois momentos (base e follow-up). Aplicou-se uma bateria cognitiva composta por 11 testes e questionários de autopercepção de qualidade de vida. **Resultados:** A amostra foi de 61 pacientes com DP. Destes, 36 receberam tratamento medicamentoso (GMT) e 25 foram submetidos à cirurgia (GECP). No GMT 19 (52,78%) eram do sexo feminino com média de idade de 60,78 ($\pm 10,47$) anos na primeira avaliação e no GECP 20 eram do sexo masculino (80%) com idade média na primeira avaliação de 57,04 anos ($\pm 8,45$). O GMT teve média de tempo de diagnóstico mais alta do que o GECP ($p=0,014$). A fluência verbal fonológica (teste FAS) foi maior no GECP durante a primeira avaliação ($p=0,042$) e no acompanhamento, com uma diferença na interação entre os grupos e o tempo. A fluência verbal fonológica diminuiu no follow-up do GECP ($p=0,006$). Nos demais testes cognitivos não houve diferença estatística nas comparações. **Conclusão:** Verificou-se uma piora na fluência verbal somente nos pacientes que realizaram ECP. Sendo assim, o teste de fluência verbal se demonstrou sensível para um acompanhamento longitudinal de pacientes com DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Cognição; Funções Cognitivas; Neuropsicologia; Estimulação Cerebral Profunda.

ABSTRACT

Objective: To compare longitudinally the cognitive performance of patients with Parkinson's disease (PD) who received drug treatment versus patients who underwent Deep Brain Stimulation (ECP) surgery. **Methods:** Patients with idiopathic PD, from a cohort of 250 patients from a Movement Disorders outpatient clinic in the city of Porto Alegre, Brazil, participated. It was divided into two groups: only drug treatment (GMT) and undergoing ECP surgery (GECP). It included everyone who underwent cognitive assessment in two moments (baseline and follow-up). A cognitive battery composed of 11 tests and questionnaires on self-perception of quality of life was applied. **Results:** The sample consisted of 61 patients with PD. Of these, 36 received drug treatment (GMT) and 25 underwent surgery (GECP). At GMT 19 (52.78%) they were female with a mean age of 60.78 (± 10.47) years at the first assessment and at GECP 20 they were male (80%) with a mean age at the first assessment 57.04 years (± 8.45). GMT had a higher average diagnosis time than GECP ($p = 0.014$). Phonological verbal fluency (FAS test) was higher in the GECP during the first assessment ($p = 0.042$) and in the follow-up, with a difference in the interaction between the groups and the time. Phonological verbal fluency decreased during the GECP follow-up ($p = 0.006$). In the other cognitive tests, there was no statistical difference in the comparisons. **Conclusion:** There was a worsening in verbal fluency only in patients who underwent ECP. Thus, the verbal fluency test proved to be sensitive for longitudinal monitoring of patients with PD.

¹ Fonoaudióloga Clínica, Porto Alegre/ RS

² Universidade Federal de Ciências da Saúde; Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde
Annelise Ayres. E-mail: anneliseayres@hotmail.com

³ Professor Adjunto do Departamento de Farmacologia e Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas e do Pós-graduação em Farmacologia e Terapêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/ RS

⁴ Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre/ RS

⁵ Professora Associada nível II da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/ RS

Keywords: Parkinson's Disease; Cognition; Cognitive Functions; Neuropsychology; Deep Brain Stimulation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum (1) ocorrendo tipicamente entre os 50 e 75 anos de idade(2). Um estudo brasileiro mostrou uma prevalência de 3,3% em indivíduos acima dos 64 anos de idade(3). É caracterizada por uma tríade motora: bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos), tremor de repouso e/ou rigidez muscular (2,4). A progressão da doença é muito heterogênea e afeta diversos sistemas neurotransmissores levando a sintomas motores e não motores.

As alterações motoras são as mais evidentes, no entanto, manifestações não motoras podem ser tão ou mais debilitantes para os pacientes quanto manifestações motoras e são de extrema importância no prejuízo da qualidade de vida dos pacientes (5,6). O prejuízo cognitivo na DP pode variar em relação aos domínios afetados, tempo de início e taxa de progressão. Além de, apresentarem-se em graus variados, desde um comprometimento leve à demência (7,8). A literatura aponta que um terço dos pacientes com diagnóstico recente de DP podem ter escores mais baixos nas funções cognitivas e que o risco de desenvolver demência nessa população é seis vezes maior (2,8,9). Os déficits neuropsicológicos observados no início da doença também podem ser um poderoso preditor da progressão global da disfunção cognitiva para a demência, com implicações para a intervenção farmacológica precoce (8,10).

A cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda (ECP), é uma das formas de tratamento para controle dos sintomas motores e diminuição da dose de drogas específicas, reduzindo também os efeitos colaterais (11,12). Os estudos são controversos quanto o efeito da ECP na cognição, enquanto alguns sugerem que a cognição de pacientes não é afetada, outros afirmam que a técnica poderia causar impacto negativo sobre a cognição. Além disso, se o declínio cognitivo está presente o paciente não tem indicação cirúrgica (13-23). A Fluência verbal e a voz são os sintomas que podem piorar com o neuroestimulador e estas alterações na fala muitas vezes pode limitar o processo global de benefícios (15-23).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi comparar longitudinalmente a performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson (DP) que receberam somente tratamento medicamentoso com pacientes submetidos à cirurgia de ECP.

METODOLOGIA

Estudo de seguimento longitudinal (*follow-up*). A amostra foi oriunda de uma coorte deste grupo de pesquisa iniciada em 2006 e finalizada em 2013, com 250 pacientes

diagnosticados com DP idiopática pelos critérios do Banco do Cérebro do Reino Unido, seguida com visitas regulares em um ambulatório especializado em distúrbios do movimento em Porto Alegre, Brasil. Durante o período de outubro de 2013 a agosto 2016 todos estes pacientes foram convidados a participar do estudo. Foram excluídos os indivíduos que tivessem distúrbios sensoriais (óptico / auditivo) não corrigidos, que não tinham o português como língua nativa, aqueles que tinham outras patologias neurológicas (incluindo o diagnóstico de demência) e aqueles que não haviam realizado a avaliação cognitiva em dois momentos.

Aqueles que consentiram em participar formaram o grupo de tratamento médico (GMT). O grupo de tratamento cirúrgico (GECP) foi formado por aqueles pacientes que tinham conduzido a bateria cognitiva (basal) antes da cirurgia e a cirurgia ECP e o segundo momento no período do estudo. Todos os pacientes foram testados durante a fase *on* da medicação (com o efeito da medicação) e/ou de estimulação (gerador ECP funcionando) em todas as avaliações. As avaliações ocorreram em uma sala do centro de pesquisa do Hospital. Foram realizadas por um pesquisador treinado previamente. Os protocolos foram aplicados na mesma ordem para todos os participantes. O tempo de coleta foi em média de uma hora.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Escritos foram obtidos consentimentos informados de todos os pacientes no momento basal.

2.1 Bateria de Avaliação Neuropsicológica

A bateria de avaliação cognitiva foi composta pelos seguintes testes: Mini-exame do Estado Mental (MEEM), Fluência Verbal categórica (animais) (CAT), fluência verbal fonêmica (FAS), Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), bateria de Avaliação frontal (FAB), Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-COG), Trail Making Test (TMT) versões A (TMT-A) e B (TMT-B). Além disso, foram aplicados dois questionários, um de qualidade de vida o Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) e outro de sintomas depressivos o Inventário de Depressão de Beck (BDI).

2.2 Análise estatística

A baseline dos dados sócio-demográficos usa escores brutos, média e desvio padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados, o teste paramétrico t de Student para as variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-

Whitney para as variáveis de distribuição assimétrica. Nenhum ajuste para comparações múltiplas foi feito porque o estudo queria explorar qualquer possível relação entre variáveis. O nível de significância estabelecido foi igual ou inferior a 5% ($\leq 0,05$) para todas as análises. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS v18,0 e SAS software v7.0.

3 RESULTADOS

A amostra total foi de 61 indivíduos com doença de Parkinson (PD). Destes, 36 receberam somente tratamento medicamentoso (GMT) e 25 realizaram a cirurgia ECP-STN. No grupo tratado apenas com medicação 19 (52,78%) eram do sexo feminino e em GECP a maioria era do sexo masculino 20 (80%). O intervalo entre as avaliações no GMT em média 21,67 ($\pm 13,2$) meses e no GECP média 11,92 ($\pm 9,18$) meses.

A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas no baseline da amostra do estudo. Os grupos diferiram somente para a idade do diagnóstico, sendo o GMT diagnosticado com DP significativamente ($p=0,014$) mais tarde do que o GECP.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos e clínicos na 1ª avaliação

	GMT (n=36)		GECP (n=25)		p-value
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	60,78	10,47	57,04	8,45	0,144
Escolaridade (anos)	7,58	3,74	8,76	5,62	0,365
Tempo de diagnóstico (anos)	10,53	5,25	13,08	4,86	0,137
Idade de diagnóstico (anos)	50,25	10,46	43,96	7,88	0,014*
Hoehn-Yahr (estágio)	2,45	0,144	2,46	0,167	0,982

* $p<0,05$, GMT: grupo de tratamento médico; GECP: grupo de tratamento cirúrgico; DP: desvio padrão

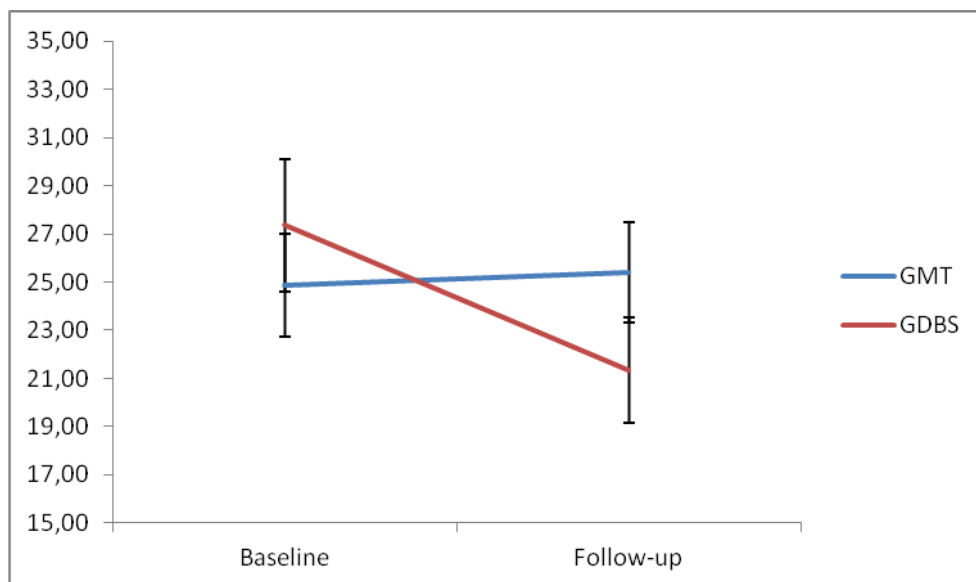
Com relação aos testes cognitivos, somente a fluência verbal fonológica (FAS) diferiu entre os grupos na primeira avaliação, sendo o GECP que o GMT significativamente ($p = 0,042$). No follow-up houve uma diferença na interação estatisticamente significativa entre os grupos e o tempo. Além disso, a fluência verbal fonológica diminuiu no follow-up apenas no GECP ($p = 0,006$) (Tabela 2 e Figura 1).

Table 2 - Cognitive test performance

Measure	GMT				GECP				p-value
	1º momento		2º momento		1º momento		2º momento		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
MMSE ^a	24,72	3,45	24,87	3,99	25	3,87	25,2	4,48	0,952
MOCA ^b	19,54	5,36	19,72	5,77	19,76	5,42	20,16	6,43	0,859
Cat ^b	14,23	4,91	12,92	4,87	13,28	5,0	12,28	3,88	0,685
F-A-S ^b	26,3	12,7	23,31	12,36	28,24	14,6	21,68	12,25	0,006*
FAB ^b	12,16	3,12	11,89	3,92	12,36	4,14	12,32	3,74	0,686
SCOPA-COG ^b	14,77	5,13	14,41	5,47	15,12	5,71	14,56	6,076	0,597
RAVLT_I ^a	26,46	8,73	26,20	9,18	25,88	9,71	27,28	8,92	0,107
RAVLT_C ^a	4,49	2,66	4,08	3,03	4,16	2,79	3,76	3,24	0,735
RAVLT_L ^a	3,49	3,58	3,67	3,37	2,8	3,0	4,0	3,46	0,106

*p<0,05, GMT: grupo de tratamento médico; GECP: grupo de tratamento cirúrgico; DP: desvio padrão; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; CAT: Fluência Verbal categórica; FAS: fluência verbal fonêmica; FAB: bateria de Avaliação frontal; SCOPA-COG: Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition; RAVLT_I: Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey – imediata; RAVLT_C: Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey – retenção curto prazo; RAVLT_L: Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey – retenção de longo prazo; Test ^aMann-Whitney interação entre grupo e tempo, ^bT-test interação entre grupo e tempo.

Figura 1 - 1º e 2º momento do teste FAS



*p<0,05, GMT: grupo de tratamento médico; GECP: grupo de tratamento cirúrgico; DP: desvio padrão; **Mann-Whitney interação entre grupo e tempo; *T-test interação entre grupo e tempo

Não houve diferença estatisticamente significativa na escala Hoehn & Yahr entre os grupos no baseline, mas foi estatisticamente diferente no GECP no follow-up (p = 0,001) e isto levou a uma diferença entre os grupos também no follow-up (p = 0,002).

Sobre os questionários de qualidade de vida, não houve diferença estatística no Inventário de Depressão de Beck (BDI). No entanto, o PDQ-39 que é específico para a avaliação da qualidade de vida do indivíduo com DP, houve uma diferença estatisticamente significativa no seguimento do GECp pontuação total ($p = 0,022$) e no domínio da mobilidade ($p = 0,018$), atividades de vida diária ($p < 0,001$), estigma ($p = 0,002$) e desconforto corporal ($p = 0,004$) e comunicação ($p = 0,041$) (Tabela 3).

Table 3 - Quality of life tests performance

Measure	GMT				GECp				p-value
	1º momento		2º momento		1º momento		2º momento		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
BDI	11,47	1,10	11,08	1,21	11,18	1,18	11,39	1,70	0,728
PDQ39	33,35	2,63	34,76	2,72	36,61	3,04	29,25	3,59	0,022*
PDQmob	45,79	4,74	48,70	4,70	55,55	5,30	42,1	5,89	0,018*
PDQadl	37,61	3,8	44,19	4,14	50,51	5,32	31,79	4,66	<0,001*
PDQemo	28,23	3,74	25,39	3,26	26,59	3,64	26,87	5,74	0,617
PDQsti	17,97	3,28	19,97	4,08	24,34	4,44	9,76	2,81	0,002*
PDQsoc	9,3	2,64	9,64	2,06	10,33	2,7	5,57	1,79	0,148
PDQcog	30,21	3,45	33,77	3,49	32,22	3,55	29,3	4,07	0,177
PDQcom	27,91	3,56	20,93	3,28	34,55	4,63	38,05	55,36	0,041*
PDQbod	27,91	3,56	20,93	2,38	34,55	4,63	38,05	5,36	0,004*

Notes. * $p < 0,05$, GMT: grupo de tratamento médico; GECp: grupo de tratamento cirúrgico; DP: desvio padrão; BDI: Beck Depression Inventory; PDQ39: Parkinson's disease questionnaire; PDQmob: dimensão de mobilidade; PDQadl: dimensão de atividades de vida diária; PDQemo: dimensão de emoção; PDQsti: dimensão de estigma; PDQsoc: dimensão de suporte social; PDQcog: dimensão de cognição; PDQcom: dimensão de comunicação; PDQbod: dimensão de desconforto corporal

4 DISCUSSÃO

Existe uma considerável heterogeneidade no curso clínico da DP. A precisão do diagnóstico da DP acaba sendo um problema relacionado com os estudos de follow-up, incluindo o seguimento daqueles que podem ser considerados perdas durante o processo diagnóstico. Para nosso estudo, todos os pacientes tiveram o diagnóstico confirmado pelos critérios do Banco do cérebro de Londres, que tem uma sensibilidade de 91% (4). Como os especialistas de distúrbios de movimento acompanham regularmente os pacientes, foram reduzidas as possibilidades de viés de seleção no nosso estudo. A média de idade ao diagnóstico foi de 43,96 (SD 7,88) anos no GTM e 50,25 (DP 10,47) anos no GECp, sendo ambos um pouco mais baixo do que em estudos anteriores, como em um estudo recente que

realizou o follow-up de pacientes com DP durante trinta anos e a média de idade dos participantes foi de 63 anos (24).

A média na escala HY foi de 2,45 (\pm 0,144) no baseline e de 2,55 (\pm 0,152) no follow-up; no GECP foi de 2,46 (\pm 0,167) no baseline e de 1,90 (\pm 0,144) no follow-up. Podemos ver um menor comprometimento motor no follow-up do GECP através da melhora estatisticamente significativa da escala HY ($p = 0,001$) (2,25).

A interação entre grupo e tempo no follow-up do teste FAS do GECP mostra que a fluência verbal diminui após a cirurgia do ECP ($p = 0,006$). Este estudo corrobora com estudos anteriores que relataram que o neuroestimulador não melhora os distúrbios da fala e ainda pode piorar a fluência verbal. Diversas áreas do cérebro parecem estar envolvidas nos déficits na fluência semântica ou fonêmica, mas nenhum deles parece ser a partir de áreas principais envolvidas em funções cognitivas (16,17,19, 23).

Um estudo recente (11) mostrou uma redução na velocidade de processamento cognitivo após a cirurgia como uma mudança primária pós-ECP. Corroborando com estudos que descrevem que a redução na velocidade de processamento cognitivo o principal efeito colateral do ECP e isto leva a uma diminuição na fluência fonêmica (16,17,19, 23). Embora nosso estudo não tenha encontrado diferenças, a diminuição na Fluência Verbal Semântica também tem sido relatada em estudos de follow-up com pacientes pós-ECP (15-23).

O elevado número de pacientes que falharam nos testes TMT-A e TMT-B pode ter sido diretamente afetado pelo comprometimento da função motora (9). Nos achados deste estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos testes de triagem cognitiva MEEM ($p = 0,952$) e MOCA ($p = 0,859$), isso pode ter ocorrido porque em cerca de 20% a 40% dos casos já possuem comprometimento cognitivo nas fases iniciais da doença e estes testes não tem sensibilidade para avaliar uma progressão em um curto período de tempo (7,8).

5 CONCLUSÃO

Nesse estudo não houve diferença no desempenho cognitivo de uma maneira geral entre os pacientes que receberam somente terapia medicamentosa e aqueles que receberam o tratamento cirúrgico (ECP), exceto no teste de fluência verbal, que apresentou piora nos pacientes que realizaram ECP. Sendo assim, o teste de fluência verbal se demonstrou sensível para um acompanhamento longitudinal de pacientes com Doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

1. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*. 1996;14(2):317-35.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197–211.
3. Barbosa MT. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006;21(6):800-8.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
5. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):564-73.
6. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:119-22.
7. Lee, A & Gilbert, R.M. Epidemiology of Parkinson Disease *Neurol Clin*. 2016;v34(4):955-65.
8. Monchi O, Hanganu A, Bellec P. Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2016;V24:8-14.
9. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2011;26:2183–9.
10. Kehagia AA, Baker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2010;v9.
11. Rothlind JC, York MK, Calson K, Luo P, Marks WJJ, Weaver FM, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2015;85(16):1433-4.
12. Lewis CJ, Maier F, Horstkötter N, Eggers C, Visser-Vandewalle V, Moro E, et al., The impact of subthalamic deep brain stimulation on caregivers of Parkinson's disease patients: an exploratory study. *J Neurol*. 2015;262:337-45. doi:10.1007/s00415-014-7571-9.
13. Jae-Hyeok H, Kyoung-Min L, Sun HP, Min-Jeong K, Jee-Young L, Ji-Young K, et al. The effects of bilateral subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J NeurolSci*. 2008;273:19-24.

14. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in patients: A prospective controlled study. *Parkinson Relat Disord.* 2010;16:115-8.
15. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB, et al. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(5):290-4.
16. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):789-95.
17. Witt KJ, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized, multicenter study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):605-14.
18. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Pinto S, Foltynie T, Holl E, et al. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2011;76(1):80-6.
19. Marshall DF, Williams AM, Simpson RK, Jankovic J, York MK. Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's. *Eur J Neurol.* 2012;19(12):1525-31.
20. Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla FM, Katati J, Mínguez-Castellanos A. Cognitive Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Controlled Study. *Eur Neurol.* 2012;68(6):361-6.
21. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M, et al. Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):299-302.
22. Aono M, Iga J, Ueno S, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T. Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014;21(9):1595-8.
23. Houvenaghel, JF, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert G H, Péron J, et al. Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0140083.
24. Pezzoli G, Klersy C, Cilia R, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, et al. Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiary clinic. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(11):1181-5.
25. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.