

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LES SYMPTÔMES DE L'HUMEUR ET DU SOMMEIL DANS LA MALADIE DE PARKINSON EN LIEN  
AVEC LE TROUBLE COGNITIF LÉGER

ESSAI

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

SABRINA DIAB

OCTOBRE 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

J'aimerais prendre le temps de remercier les personnes qui m'ont soutenue dans l'accomplissement de cet essai doctoral.

Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude envers mon directeur de thèse Jean-François Gagnon. Je le remercie pour m'avoir reprise comme une de ses étudiantes au doctorat. Je resterai toujours en admiration pour le grand chercheur qu'il est devenu sur la maladie de Parkinson. Il m'a appris à être rigoureuse et à avoir beaucoup de patience dans mon travail de recherche. Je le remercie pour chacun des commentaires qu'il m'a fait durant la correction de ce travail.

Je tiens à remercier Dr Franco Lepore pour m'avoir encouragée à poursuivre mon doctorat.

Je remercie mes superviseurs de stage, Dr Marianne Bélanger, Dr Gabriel Leonard et Dr Nora Kelner au CSP, à l'Institut Neurologique de Montréal et à l'hôpital Général Juif de Montréal qui m'ont tous guidée et inspirée à devenir la neuropsychologue que je suis.

Je voudrais également remercier Dr Patricia Eid, ma grande amie, pour son soutien constant et ses discours motivants. Elle a toujours cru en moi et mon potentiel, et elle a su m'amener à garder le cap vers l'accomplissement de ce travail, surtout à travers les moments difficiles.

Enfin, ma gratitude la plus profonde va à ma famille. Je les remercie du fond de mon cœur pour leur amour inconditionnel.

Merci à Maxime, mon amoureux, qui m'a amené paix et sérénité dans ma vie. Je le remercie pour toute son affection et son soutien depuis les 3 dernières années. Je n'aurais pas pu passer à travers la fin de mon parcours doctoral sans lui. Mon prince à vie.

Merci à mon frère Antoine, pour être ma source d'inspiration. Ayant poursuivi son MBA dans une université Ivy League et ayant réalisé son rêve à New York, je n'aurais pas pu avoir devant moi un meilleur exemple que lui pour pouvoir réaliser mes rêves et poursuivre mes ambitions jusqu'au bout.

Merci à ma mère Norma qui est ma plus grande “fan”, et pour qui je ne saurai jamais démontrer tout mon amour envers elle. C'est elle qui, par son esprit critique et sa grande curiosité, a contribué à faire de moi la neuropsychologue que j'ambitionne d'être.

Merci à mon père Ibrahim. Aucun mot ne pourra exprimer la reconnaissance que j'ai pour lui, mon héros. J'espère qu'à travers cet accomplissement, je pourrai lui communiquer la fierté pour un travail dont il a été lui-même le plus grand contributeur.

## DÉDICACE

À ma famille,  
mes chers parents Ibrahim et Norma,  
et mon frère Antoine,  
mon prince Maxime,  
et à la mémoire de Dr Brian Bexton

## **AVANT-PROPOS**

Dans cet essai, les symptômes de l'humeur, tels que la dépression et l'anxiété, les perturbations de sommeil telles que l'insomnie et la somnolence diurne excessive, et le trouble cognitif léger seront examinés auprès d'une population parkinsonienne. Nous allons étudier les liens entre les symptômes de l'humeur et le trouble cognitif léger chez les patients parkinsoniens et celle entre les perturbations de sommeil et le trouble cognitif léger chez les patients parkinsoniens.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	ii
DÉDICACE .....	iv
AVANT-PROPOS.....	v
LISTE DES TABLEAUX .....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	ix
RÉSUMÉ.....	xii
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE.....	2
1.1 La maladie de Parkinson (MP): définition et prévalence .....	2
1.2 Les symptômes moteurs et le diagnostic de la MP.....	2
1.3 La pathophysiologie et la progression de la MP .....	3
1.4 Les symptômes non moteurs (SNM) de la MP.....	4
1.5 Le trouble cognitif léger (TCL) dans la MP .....	5
1.6 Les symptômes neuropsychiatriques dans la MP .....	6
1.6.1 La dépression dans la MP .....	6
1.6.2 L'anxiété dans la MP .....	8
1.7 La dépression et l'anxiété dans la MP en lien avec le TCL .....	10
1.8 Les perturbations de sommeil dans la MP.....	11
1.8.1 L'insomnie dans la MP .....	11
1.8.2 La somnolence diurne dans la MP .....	12
1.9 L'insomnie et la somnolence diurne dans la MP en lien avec le TCL.....	13
1.10 Objectifs de recherche .....	14
CHAPITRE 2 MOOD AND SLEEP SYMPTOMS IN PARKINSON DISEASE WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT .....	16
2.1 ABSTRACT.....	17
2.2 INTRODUCTION .....	18
2.3 METHODS.....	19
2.3.1 Participants .....	19
2.3.2 Procedures.....	20
2.4 STATISTICAL ANALYSIS .....	22

2.5 RESULTS.....	22
2.5.1 Sociodemographic, clinical, and polysomnographic characteristics .....	22
2.5.2 Mood questionnaires.....	24
2.5.3 Sleep questionnaires.....	25
2.5.4 Correlations.....	26
2.6 DISCUSSION.....	29
CHAPITRE 3 DISCUSSION GÉNÉRALE .....	40
3.1 Le TCL dans la MP.....	41
3.2 La santé mentale dans la MP en lien avec les troubles cognitifs.....	41
3.3 La qualité du sommeil dans la MP en lien avec les troubles cognitifs .....	45
3.4 Les symptômes non-moteurs dans la MP .....	48
3.5 Forces et limites de l'étude.....	49
CHAPITRE 4 CONCLUSION .....	51
ANNEXE A ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH.....	52
ANNEXE B INDEX DE SÉVÉRITÉ DE L'INSOMNIE .....	53
ANNEXE C BECK DEPRESSION INVENTORY-II.....	54
ANNEXE D INVENTAIRE DE BECK POUR L'ANXIÉTÉ .....	56
RÉFÉRENCES .....	57



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Socialdemographic and clinical characteristics.....	23
2.2 Polysomnographic features.....	24
2.3 Depression and anxiety scale results.....	25
2.4 Sleep questionnaires results.....	26
2.5 Correlations between mood questionnaires and cognitive measures in PD.....	27
2.6 Correlations between sleep questionnaires and cognitive measures in PD.....	28
Tableau supplémentaire	
2.7 Results of studies on depressive and anxiety symptoms in relation to MCI in PD.....	35
2.8 Results of studies on insomnia and daytime sleepiness symptoms relation to MCI in PD.....	37
2.9 Results of cognitive measures.....	39

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français

ESE	Échelle de Somnolence d'Epworth
ISI	Index de Sévérité d'Insomnie
MP	Maladie de Parkinson
PSG	Polysomnographie
SDE	Somnolence diurne excessive
SNM	Symptômes non moteurs
TCL	Trouble Cognitif Léger
TEP	Tomographie par émission de positons
TNC	Trouble Neurocognitif

En anglais

APA	American Psychological Association
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BDI-II	Beck Depression Inventory, second edition
BAI-PC	Beck Anxiety Inventory-Primary Care
BDI-PC	Beck Depression Inventory-Primary Care
CFQ	Cognitive Failure Questionnaire
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
EDS	Excessive daytime sleepiness
EEG	Electroencephalogram
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HDS	Hamilton Depression Scale
HARS	Hamilton Anxiety Rating Scale
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
ISI	Insomnia Severity Index

MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NMS	Non Motor symptoms
PD	Parkinson's disease
PET	Positron Emission Tomography
PRAMO	Parkinson and non Motor Symptoms
PSG	Polysomnography
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
REM	Rapid Eye Movement
SCOPA-NS	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-nighttime sleep
SCOPA-S	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep
SNCA	Synuclein alpha
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale, 3th edition
WASO	Wakefulness After Sleep Onset

## RÉSUMÉ

Les symptômes non moteurs comme la dépression, l'anxiété, la somnolence diurne et l'insomnie et les troubles cognitifs sont fréquents chez les individus atteints de la maladie de Parkinson (MP). Bien que certaines études aient investigué la relation entre le trouble cognitif léger (TCL) et les symptômes de l'humeur et du sommeil dans la MP, des enjeux méthodologies limitent la portée de leurs résultats et ne permettent pas d'avoir un portrait précis et exhaustif de cette association.

L'objectif principal de cet essai doctoral est d'évaluer la sévérité des symptômes de l'humeur (dépression et anxiété) et du sommeil (insomnie et somnolence diurne) dans la MP en lien avec le statut cognitif. Plus précisément, cette étude vise à évaluer la sévérité des symptômes dépressifs, anxieux, de somnolence et d'insomnie auprès de patients ayant la MP avec un TCL concomitant comparativement à des patients ayant la MP sans TCL (cognition normale) et des sujets sains (contrôles). Nous avons recruté 36 sujets avec la MP, dont 16 avaient un TCL, et 36 sujets contrôles. Tous les participants ont eu un enregistrement polysomnographique, une évaluation neuropsychologique et un examen neurologique. Nous avons évalué les domaines cognitifs suivants : l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire, les capacités visuospatiales et le langage. Nous avons utilisé les critères diagnostiques suggérés par la Movement Disorder Society pour le TCL. Par ailleurs, les participants ont complété le Beck Anxiety Inventory (BAI), le Beck Depression Inventory (BDI), l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) et l'Insomnia Severity Index (ISI) pour évaluer la sévérité des symptômes de l'humeur et du sommeil. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes pour l'âge, le genre, l'éducation, la durée de la MP, la gravité de la MP ou la médication dopaminergique. Dans l'ensemble, les résultats ont montré que les patients ayant la MP et un TCL avaient des résultats plus élevés au BDI-II et au BAI que les patients sans TCL et les sujets contrôles. De plus, les patients ayant la MP avec ou sans TCL avaient des résultats plus élevés sur l'ESS et l'ISI comparativement aux sujets contrôles. En somme, nos résultats montrent un lien entre la sévérité des symptômes de l'humeur et le TCL dans la MP. Cependant, l'insomnie et la somnolence diurne seraient indépendantes du statut cognitif et plutôt liées à la MP comme tel. D'autres études à grande échelle sont nécessaires pour mieux comprendre les relations entre le TCL et les symptômes de l'humeur et du sommeil chez les patients atteints de la MP.

Mots clés : parkinson, dépression, anxiété, insomnie, somnolence diurne, cognition, trouble cognitif léger

## ABSTRACT

Depression and anxiety are frequent nonmotor symptoms in Parkinson disease (PD) patients. However, validated questionnaires of the Beck Depression Inventory (BDI-II) and Beck Anxiety Inventory (BAI) have rarely been studied in relation to Mild Cognitive Impairment (MCI) in PD patients. As well, sleep complaints are very common in PD patients. Although several studies have studied sleep problem in relation to PD, it has rarely been conducted the severity of sleep complaints and its relation to MCI in PD either. A systematic review has been conducted to highlight the use of our validated questionnaires and the full assessment to diagnose MCI in PD. Our general objective is to evaluate mood such as depression and anxiety, and sleep disturbances such as excessive daytime sleepiness and insomnia in PD patients with MCI using subscales from validated questionnaires of the BDI-II, the BAI, and subscales from the Epworth sleepiness scale (ESS), the Insomnia Severity Index (ISI). The specific objectives of this study are to assess the severity of depressive and anxious symptoms in patients with PD and with concomitant MCI, and in patients with PD and without MCI, and healthy subjects (controls); as well, to assess the severity of symptoms insomnia and daytime sleepiness in patients with PD and with concurrent MCI versus patients with PD and without MCI, and controls. We evaluated 36 PD patients taking only dopaminergic medication, including 16 patients with MCI (PD-MCI) and 20 patients without MCI (PD-nMCI), and 36 healthy subjects without MCI. All participants underwent polysomnography testing, neuropsychological assessment, and neurological examination. We assessed the following cognitive domains: attention, executive functions, memory, visuospatial abilities and language. We used the new diagnostic criteria suggested by the Movement Disorder Society for MCI. In addition, participants completed the BAI, the BDI-II, the ESS and the ISI scales. One-way analyses of variance, or their non-parametric equivalent, were performed to assess between-group differences. No significant between-group differences were found for age, gender, education, PD duration, PD severity, or dopaminergic medication. We found PD-MCI had higher scores on the BDI-II and the BAI than PD-nMCI and HC. Furthermore, PD-MCI and PD-nMCI had higher scores on ESE and ISI than HC. The severity of mood symptoms from the anxiety and depression scaled was related to the presence of MCI in PD. However, sleep disturbances as insomnia and excessive daytime sleepiness appeared to be related to PD itself. Further large-scale studies are needed to better investigate the relationships between MCI and mood and sleep disturbances in PD patients.

Keywords : Parkinson disease, depression, anxiety, insomnia, excessive daytime sleep, cognition, mild cognitive impairment.

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente chez les personnes âgées, sa prévalence étant la plus élevée après celle de la maladie d'Alzheimer (Kalia et al., 2015). Dans le monde entier, le nombre de patients atteints de la MP et le fardeau de cette maladie sur le système de la santé augmentent rapidement (Li et al., 2019). En plus des symptômes moteurs classiques comme les tremblements au repos, la rigidité, la bradykinésie et l'instabilité posturale, un intérêt marqué s'est développé pour l'étude des symptômes non moteurs (SNM) de la MP, comme les atteintes de l'olfaction, du sommeil, de l'humeur et de la cognition (Zhang et al., 2020). Par ailleurs, jusqu'à 80% des patients ayant la MP risquent de développer un trouble neurocognitif (TNC) majeur (ou démence, ces deux terminologies étant utilisées dans cet essai) au cours de l'évolution de la maladie (Geny, 2009). Avant de développer un TNC majeur, la plupart des patients vont développer un TNC mineur [ou trouble cognitif léger (TCL), ces deux terminologies étant également utilisées dans cet essai] (Nicoletti et al., 2019). Le TCL est donc considéré comme un stade intermédiaire entre une cognition normale et le TNC majeur, dans la MP tout comme dans la population générale. Bien que les SNM touchent la majorité des patients avec la MP, on connaît encore très peu les liens entre le TNC mineur et d'autres SNM comme les perturbations de l'humeur et du sommeil (Gagnon et al., 2015).

Cet essai doctoral vise donc à mieux comprendre la relation entre certains des SNM de la MP. Plus spécifiquement, nous voulons évaluer systématiquement et avec des outils validés si les perturbations de l'humeur (dépression et anxiété) et du sommeil (insomnie et somnolence) sont en lien avec le TCL dans la MP. Pour ce faire, des patients ayant la MP avec un TCL concomitant seront comparés à des patients ayant la MP sans TCL et à des sujets sains (contrôles). Nous vérifierons ensuite les liens entre les performances cognitives et la sévérité des symptômes de l'humeur et du sommeil. Ce projet de recherche permettra ainsi de mieux caractériser les perturbations de l'humeur et du sommeil en relation avec le TCL dans la MP.

# CHAPITRE 1

## CONTEXTE THÉORIQUE

### 1.1 La maladie de Parkinson (MP): définition et prévalence

La MP est une maladie neurodégénérative caractérisée sur le plan pathologique par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire impliqués dans le contrôle du mouvement (Escourolle et al., 1970). Il s'agit d'une maladie chronique et lentement progressive, dont les manifestations motrices sont bien connues. Généralement, les premiers symptômes apparaissent lorsque plus de 60% des neurones dopaminergiques de la substance noire sont détruits (Pakkenberg et al., 1991). En termes de prévalence des maladies neurodégénératives, la MP arrive au deuxième rang après la maladie d'Alzheimer, affectant de 1% à 2% de la population âgée de 65 ans et plus (Tysnes et al., 2017). En outre, l'incidence de la MP est plus élevée dans les pays industrialisés et augmente avec le vieillissement (Hirsch et al., 2016). D'ailleurs, la MP est rare chez les moins de 40 ans, alors qu'elle touche de 4% à 5% des personnes de plus de 85 ans (Driver et al., 2009).

### 1.2 Les symptômes moteurs et le diagnostic de la MP

Les symptômes moteurs de la MP comprennent principalement le tremblement au repos, la rigidité, la bradykinésie et l'instabilité posturale. Selon les critères diagnostiques cliniques de la MP émis par la Movement Disorder Society (MDS), la présence d'un parkinsonisme est établie sur la base d'une bradykinésie en combinaison avec une rigidité musculaire et/ou un tremblement au repos (Postuma et al., 2015). En présence de parkinsonisme, la MDS suggère trois catégories de critères diagnostiques afin de distinguer la MP des autres syndromes parkinsoniens, soit : (1) des critères d'exclusion absolue (ex. anomalies cérébelleuses non équivoques, diagnostic de démence fronto-temporale etc.), (2) des manifestations atypiques (redflags) (ex. progression rapide des troubles de la marche, absence totale de progression de symptômes ou de signes moteurs sur cinq ans ou plus, dysfonctionnement bulbaire précoce etc.) qui jettent un doute sur le diagnostic, et (3) des critères de support (ex. réponse bénéfique à la thérapie dopaminergique, présence de dyskinésie induite par la lévodopa, tremblement au repos d'un membre documenté à l'examen clinique etc.). Deux niveaux de certitude diagnostique sont ensuite proposés : une MP cliniquement établie ou cliniquement probable.



### 1.3 La pathophysiologie et la progression de la MP

L'une des caractéristiques principales de la MP sur le plan pathophysiologique est la présence dans les neurones d'inclusions intracytoplasmiques appelées corps de Lewy (Braak et al., 2008). Bien que la grande majorité des cas de MP soit considérée sporadique, l'identification de cas familiaux a permis la découverte de mutations causales dans plusieurs gènes, dont le premier fut celui de l' $\alpha$ -synucléine (SNCA) (Halliday et al., 2008; Polymeropoulos et al., 1997). Cette découverte a permis de révéler des anomalies liées à la protéine  $\alpha$ -synucléine (mal repliée) qui est une composante majeure des corps de Lewy, à la fois dans les cas familiaux mais aussi dans des cas sporadiques (Polymeropoulos et al., 1997; Spillantini et al., 1997). Aussi, lorsque cette protéine se replie mal, elle forme des agrégats qui entraînent la mort cellulaire. Il est désormais largement admis que l'agrégation et la propagation de l' $\alpha$ -synucléine sous-tend, au moins en partie, la pathogenèse de la MP (Jucker et al., 2013; Li et al., 2017). Plusieurs données récentes suggèrent que la propagation de l' $\alpha$ -synucléine conduit à une progression de la neurodégénérescence et des symptômes de la MP (Braak et al., 2008; Luk et al., 2014). De plus, des études montrent que la maladie se propage topographiquement par stades à différentes régions du système nerveux, débutant dans le plexus myentérique et le bulbe olfactif, pour se propager à la substance noire et à d'autres régions de l'encéphale (Braak et al., 2008).

Le modèle de Braak et al. identifie six stades distincts de propagation de l' $\alpha$ -synucléine (Braak et al., 2004). Le stade 1 correspond à l'atteinte de trois sites du système nerveux central : le noyau dorsal moteur du nerf vague, le bulbe olfactif et la zone réticulaire intermédiaire. Cliniquement, ce stade correspond à une phase prodromale, où il y a une absence de symptômes moteurs francs mais la présence probable d'autres symptômes comme une hyposmie ou une dysautonomie (Del Tredici et al., 2016). Au stade 2, les altérations se propagent dans le noyau du raphé caudal, le noyau réticulaire gigantocellulaire de la formation réticulée et le complexe coeruleus-subcoeruleus. Ces régions sont la source de la transmission sérotoninergique, cholinergique et noradrénergique. Durant ce stade, des symptômes gastro-intestinaux et urinaires, des perturbations du sommeil et des changements d'humeur peuvent s'ajouter au tableau préclinique (Del Tredici et al., 2016). Au cours du stade 3, la substance noire pars compacta, le noyau pédonculopontin, les noyaux gris non-thalamiques et l'amygdale sont atteints (Braak et al., 2004; Braak et al., 2008). Ceci se répercute cliniquement par des perturbations probables du sommeil et l'apparition de certains symptômes moteurs dont le tremblement asymétrique, la rigidité et l'hypokinésie (Del Tredici et al., 2016). Au cours du stade 4, la neurodégénérescence des noyaux précédemment cités s'intensifie, tandis que les noyaux intralaminaires thalamiques antérieurs et postérieurs, qui projettent sur le striatum

et le cortex cérébral, seraient affectés. D'autre part, le processus pathologique envahit le mésocortex antéromédial temporal (Braak et al., 2004; Braak et al., 2008). C'est à ce stade que les symptômes moteurs deviendraient plus apparents et que se manifesteraient de façon plus perceptible les atteintes cognitives (Del Tredici et al., 2016). Au cours des stades 5 et 6, la neurodégénérescence s'étend au néocortex, atteignant en particulier les cortex cingulaire, frontal, temporal et pariétal, perturbant entre autres la cognition de façon plus importante. Les symptômes moteurs progressent et la présence d'un handicap moteur de phase tardive est apparente, comme des chutes, des fluctuations motrices et non-motrices et l'utilisation d'un fauteuil roulant. À son terme, la maladie peut aboutir à un état grabataire et, sur le plan de la cognition, à un TNC majeur (Del Tredici et al., 2016).

#### 1.4 Les symptômes non moteurs (SNM) de la MP

La MP a longtemps été définie comme un trouble essentiellement moteur, tributaire d'un déficit dopaminergique. Néanmoins, la recherche a montré que le processus pathophysiologique s'étendait en fait à de multiples systèmes neuronaux et de neurotransmetteurs, se traduisant cliniquement par une variété de SNM (Marinova et al., 2020). Toutefois, ces SNM demeurent encore sous-estimés par rapport aux symptômes moteurs. Ils restent souvent non déclarés par les patients, notamment parce qu'ils ne sont pas systématiquement recherchés par les professionnels de la santé ou encore parce que les patients et leur entourage ne les reconnaissent pas comme faisant partie de leur syndrome (Bonnet et al., 2012). En conséquence de ce sous-diagnostic, leur traitement demeure lui aussi parfois ignoré ou inadéquat.

Les SNM de la MP ont été systématiquement décrits en 2006 par Chaudhuri et ses collaborateurs (Chaudhuri et al., 2006). On les retrouve chez 98,6% des patients selon Barone et al. (2009). Ils peuvent prendre la forme de symptômes autonomiques, sensoriels, neuropsychiatriques, de la vigilance et du sommeil, de douleur ou d'atteintes cognitives (Chaudhuri et al., 2011 ; Marinova et al., 2020). L'étude PRIAMO (Barone et al., 2009), qui a évalué la prévalence des SNM et leur impact sur la qualité de vie chez plus de 1000 patients atteints de la MP, révèle que chaque patient avait en moyenne entre 7 et 8 SNM (Barone et al., 2009). De plus, la fréquence des SNM augmentait avec la durée et la sévérité de la maladie. Par ailleurs, les SNM dont se plaignent le plus les patients sont : les symptômes neuropsychiatriques (ex. la dépression, l'anxiété), la fatigue, la douleur, les perturbations du sommeil (ex. l'insomnie, la somnolence diurne), la perte de l'olfaction et les atteintes cognitives (Barone et al., 2009). La grande majorité des SNM ont un impact préjudiciable sur la qualité de vie des patients (Prakash et al., 2016). Ces résultats soulignent donc l'importance de considérer et de prendre en charge les SNM dans le traitement et le suivi de la MP.

## 1.5 Le trouble cognitif léger (TCL) dans la MP

Le profil des atteintes cognitives dans la MP est très hétérogène. Les personnes qui en souffrent peuvent avoir une cognition normale, une atteinte documentée à un seul test cognitif ou une atteinte plus significative qui prend la forme d'un TNC mineur ou majeur. Dans la MP, le TNC mineur se manifeste chez 20% à 30% des individus selon les études transversales (Caviness et al., 2007 ; Litvan et al., 2011 ; Mamikonyan et al., 2009). Son incidence est liée à l'âge, à la progression de la maladie, à la gravité des symptômes moteurs et à la présence de symptômes neuropsychiatriques (Nie et al., 2019 ; Wang et al., 2014).

Dans la population générale, les critères diagnostiques du TCL exigent selon Petersen et al. (2004) : (1) une plainte subjective d'un déclin cognitif par la personne, de préférence corroborée par une source fiable comme un proche ou un professionnel de la santé, (2) un fonctionnement quotidien, professionnel et social préservé, (3) l'absence de démence, et (4) la présence d'une atteinte cognitive objectivée par une évaluation neuropsychologique et montrant un écart par rapport aux normes attendues pour l'âge et le niveau d'éducation. Par ailleurs, la MDS a établi deux niveaux d'évaluation pour identifier un TCL chez un individu ayant la MP (Litvan et al., 2012). Le niveau I repose sur l'administration de moins de deux tests neuropsychologiques par domaines cognitifs (i.e, attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, langage, apprentissage et mémoire, visuospatial) ou qui évalue moins de cinq domaines cognitifs. Pour le niveau II, la batterie neuropsychologique doit comprendre au moins deux tests neuropsychologiques pour chacun de ces cinq domaines cognitifs. De même, la présence d'un déficit cognitif s'appuie sur une performance se situant entre 1 et 2 écart-type sous la normale, selon des données normatives publiés, dans au moins deux tests d'un même domaine cognitif, ou encore sur deux tests dans deux domaines cognitifs distincts. Les sous-types de TCL peuvent ensuite être classés selon le nombre et la nature des domaines cognitifs atteints. On distingue alors : 1) le TCL amnésique à domaine unique, 2) le TCL non-amnésique à domaine unique (ex. atteinte de l'attention seule), 3) le TCL amnésique à domaines multiples (ex. atteinte de la mémoire épisodique en plus de l'attention), et 4) le TCL non-amnésique à domaines multiples (ex. atteinte de l'attention et des habiletés visuo-spatiales). Dans l'ensemble, les patients qui ont une MP et un TCL ont des déficits cognitifs au niveau des habiletés visuospatiales (40,3%), des fonctions exécutives (27,7%), de la mémoire (15%) et de l'attention (12,6%) (Wang et al., 2014).

De plus, le TCL, dans la population générale ou la MP, est considéré comme un stade intermédiaire entre une cognition normale et le TNC majeur, donc comme un facteur de risque de la démence (Nicoletti et al.,

2019). Ainsi, Nicoletti et al., (2019) ont montré que les patients avec une MP présentant un TCL lors de l'évaluation initiale avaient un risque cinq fois plus élevé de développer une démence comparativement aux patients ayant une cognition normale (Nicoletti et al., 2019). Une autre étude a montré que 51% des patients avec une MP et un TCL concomitant ont développé une démence sur une période de 4 ans (Wood et al., 2016). En revanche, cette étude a aussi montré que 20% des patients avec un TCL à l'évaluation initiale retrouvaient une cognition normale lors du suivi. De plus, d'autres études ont montré que 60% à 90% des patients avec une MP et un TCL ont développé une démence (Broeders et al., 2013; Hobson et al., 2015; Janvin et al., 2006).

La démence touche 30% des individus ayant une MP selon les études transversales (Aarsland & Kurz, 2010; Kawada et al., 2014; Riedel et al., 2010). Les études longitudinales s'échelonnant sur plus de 15 ans montrent quant à elles que de 50% à 80% des individus ayant la MP vont développer une démence (Aarsland et al., 2003; Aarsland et al., 2010 ; Hely et al., 2008). Par ailleurs, une étude longitudinale a montré que les patients ayant développé une démence lors du suivi déclinaient significativement plus rapidement sur les tests cognitifs mesurant la mémoire, l'attention, la vitesse psychomotrice, les compétences visuospatiales et les fonctions exécutives comparativement aux patients ayant une cognition normale au temps initial (Pal et al., 2018). Par conséquent, un déclin aux tests cognitifs appartenant à ces domaines cognitifs permettrait d'identifier plus précisément les individus avec une MP à plus haut risque de développer une démence (Pal et al., 2018).

## 1.6 Les symptômes neuropsychiatriques dans la MP

Les symptômes neuropsychiatriques tels que l'anxiété, la dépression, l'apathie, les hallucinations et les troubles d'impulsivité affectent jusqu'à 60% à 80% des patients atteints de la MP (Aarsland et al., 2009). Parmi ces symptômes, la dépression et l'anxiété sont parfois les premiers SNM pouvant survenir (Aarsland et al., 2009 ; Berg et al., 2015). La dépression et l'anxiété peuvent également nuire grandement à la qualité de vie des patients. En effet, les patients avec une MP qui ont des symptômes psychiatriques peuvent avoir moins d'activités quotidiennes et manquer des rendez-vous importants tel que ceux liés aux soins médicaux (Khedr et al., 2020).

### 1.6.1 La dépression dans la MP

La dépression est une condition psychiatrique formellement définie dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition (DSM-5) (APA, 2013) par la présence d'au moins cinq des

symptômes suivants : 1) une humeur dépressive, 2) une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir, 3) une perte ou gain de poids significative, 4) une insomnie ou une hypersomnie, 5) une agitation ou un ralentissement psychomoteur, 6) une fatigue ou une perte d'énergie, 7) un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, 8) une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, et 9) des pensées de mort récurrentes (APA, 2013). Les symptômes doivent être présents presque tous les jours pendant la même période de deux semaines, et l'un d'eux doit être une humeur dépressive ou une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir, représenter un changement par rapport au fonctionnement précédent et entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

L'appréciation des enjeux liés à la dépression dans la MP revêt une importance particulière, notamment parce qu'elle figure au premier rang, quant à sa prévalence, de tous les troubles psychiatriques associés à cette maladie (Eser et al., 2017). Sa prévalence dans la littérature varie grandement, avec des chiffres oscillants entre 20% et 60% (Laurencin & Thobois, 2019). Cette variabilité tient en partie à la diversité des outils et des critères diagnostiques employés dans les différentes études pour identifier les symptômes dépressifs et diagnostiquer la dépression. De plus, l'incidence de la dépression dans la MP pourrait être sous-estimée étant donné que les cliniciens n'évaluent pas toujours les symptômes qui lui sont associés (Laurencin & Thobois, 2019). De façon globale, les patients avec la MP ont un risque de 1,89 à 4,26 fois plus élevé de souffrir d'une dépression que les individus n'ayant pas la MP (van der Hoek et al., 2011 ; Hsu et al., 2015). Par ailleurs, Cui et al. (2017) ont montré que la sévérité des symptômes moteurs, la présence de dyskinésie, un sommeil de mauvaise qualité, l'anxiété, le fait de vivre seul et la présence de comorbidités graves sont des facteurs de risque de la dépression dans la MP.

La fréquence et l'ampleur des symptômes dépressifs dans la MP pourraient tenir en partie à la présence d'altérations cérébrales communes aux deux affections (Lieberman, 2006). En effet, des études ont identifié des lésions neuroanatomiques tant dans la MP que dans la dépression, de même que des perturbations de la transmission au niveau des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques (Laurencin & Thobois, 2019).

En pratique clinique, les patients soumis à une évaluation pour des troubles neuropsychiatriques, comme la dépression, doivent de préférence être évalués en utilisant un entretien clinique standardisé, basé sur des critères diagnostiques établis, tels que ceux du DSM-5 (APA, 2013). Par conséquent, les échelles

d'évaluation sont souvent utilisées pour dépister les symptômes neuropsychiatriques et leur sévérité, et aider à un diagnostic éventuel. L'utilisation d'échelles d'évaluation valides et brèves est donc essentielle pour la détection des symptômes dépressifs dans la MP (Reijnders et al., 2008). Plusieurs de ces outils ont fait l'objet de travaux de validation pour leur usage spécifique dans cette population la MP notamment le Beck Depression Inventory (BDI), le Hamilton Depression Rating Scale, le Hospital Anxiety and Depression Scale, le Zung Self-Rating Depression Scale, le Geriatric Depression Scale, le Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, et le Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Schrag et al., 2007).

Dans cet essai, nous avons choisi d'utiliser la deuxième édition du BDI (Beck et al., 1996). Cette échelle mesure la sévérité des symptômes dépressifs et a de bonnes propriétés psychométriques (Williams et al., 2012). Son usage est d'ailleurs recommandé par la MDS pour mesurer la sévérité des symptômes dépressifs dans la MP (Schrag et al., 2007) et elle a été validée auprès de cette population (Goodarzi et al., 2016; Williams et al., 2012). Aussi, sa cohérence interne est élevée chez les patients atteints de la MP (alpha de cronbach = 0.8848) et ses validités concurrente et discriminante sont adéquates dans cette population (Visser et al., 2006). De plus, le BDI-II a une forte corrélation avec le diagnostic de la dépression majeure du DSM-IV (Elben et al., 2021). Il est également valide chez les populations présentant des atteintes cognitives (Schrag et al., 2007). Par ailleurs, l'échelle du BDI-Primary Care (BDI-PC) (Beck et al., 1997) a été créée pour évaluer brièvement les symptômes de dépression dans un contexte hospitalier. Elle est dérivée de l'échelle BDI-II, dont on a retiré les items somatiques. Le BDI-PC se compose donc de sept items permettant d'évaluer les symptômes dépressifs intrinsèquement. Nous allons également utiliser cette échelle dans notre étude. Elle nous permettra d'évaluer les symptômes dépressifs en soit et non les symptômes somatiques qui peuvent être confondus avec certains symptômes moteurs de la MP.

### 1.6.2 L'anxiété dans la MP

Le second trouble de l'humeur retenu pour cette étude est l'anxiété. Elle regroupe plus spécifiquement la phobie spécifique, le trouble d'anxiété généralisée, le trouble de panique et le trouble d'anxiété sociale. Les manifestations cardinales comprennent une anxiété excessive, un sentiment de peur, des inquiétudes et des comportements d'évitement. Selon les critères du DSM-V, leur diagnostic formel requiert que les symptômes soient présents durant au moins six mois, qu'ils représentent un changement par rapport au niveau de fonctionnement précédent et entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (APA, 2013).

Certaines études suggèrent que l'anxiété peut être une manifestation prodromale de la MP précédant les symptômes moteurs, parfois de plusieurs années (Bower et al., 2010). Sa prévalence dans la MP est importante : dans une revue systématique de la littérature publiée en 2016, portant sur un total de 2399 patients, Broen et al. (2016) ont constaté que la prévalence globale des troubles anxieux dans la MP avoisinait 30%. Les diagnostics les plus fréquents étaient le trouble d'anxiété généralisée (14%), la phobie sociale (13,8%) et le trouble anxieux non autrement spécifié (13%). La prévalence des troubles anxieux dans la MP est généralement considérée comme plus élevée que celle rapportée dans la population générale (Pontone et al., 2019), qui se situe entre 1% et 15% (Balsamo et al., 2018). Les facteurs de risque de l'anxiété dans la MP sont : le genre féminin, la dépression, le trouble comportemental en sommeil paradoxal, la dysautonomie, être diagnostiqué de la MP à un jeune âge, la progression plus rapide de la maladie, le dysfonctionnement moteur plus sévère et les fluctuations motrices suggérant un lien biologique avec la MP (Cui et al., 2017 ; Pontone et al., 2019).

Avec la dépression, l'anxiété est le SNM dans la MP qui aurait le plus grand impact sur la qualité de vie et qui affecterait le plus le devenir globale de la maladie (Khedr et al., 2020). En effet, sa présence se répercute négativement sur les activités de la vie quotidienne, réduit les occasions de pratiquer des loisirs et compromet plus généralement la vie sociale et le bien-être psychologique des patients (Ciurleo et al., 2018; D'lorio et al., 2017; Lerman et al., 2019; Palmeri et al., 2017). Outre l'impact de l'anxiété sur la qualité de vie des patients, elle partagerait certains mécanismes biologiques sous-jacents la conduisant à se manifester à différents stades de la MP, y compris dans sa phase prodromale. De plus, des anomalies dans la transmission dopaminergique seraient associées à certaines caractéristiques de l'anxiété dans la MP (Pontone et al., 2019).

Tout comme la dépression, la présence d'un trouble anxieux doit être idéalement identifiée en utilisant un entretien clinique standardisé basé sur des critères diagnostiques établis (APA, 2013). Par conséquent, les échelles d'évaluation sont souvent utilisées pour dépister les symptômes d'anxiété, évaluer leur sévérité et ainsi aider au diagnostic. Parmi celles qui ont été étudiées dans la MP, on retrouve le Beck Anxiety Inventory (BAI), le Hospital Anxiety Depression Scale, le Zung Self-rating Anxiety Acale, le Anxiety Status Inventory, le Spielberger State Trait Anxiety Inventory, le Hamilton Anxiety Rating Scale, le Neuropsychiatric Inventory-Anxiety subscale, le Parkinson Anxiety Scale et le Geriatric Inventory Scale (Dissayanaka et al., 2015; Schrag et al., 2007).

Dans cet essai, nous avons choisi d'utiliser le BAI pour évaluer la sévérité des symptômes anxieux (Beck et al., 1990). Cette échelle satisfait aux recommandations de la MDS dans la MP (Leentjens et al., 2008). Le BAI a déjà été utilisé dans de nombreuses études pour le dépistage de l'anxiété chez les patients atteints d'une MP (Dissayanaka et al., 2015 ; Leentjens et al., 2008). Dans notre étude, nous allons également utiliser le BAI-PC (Beck Anxiety Inventory-Primary Care) qui exclut certains items somatiques de l'échelle originale. De façon similaire au BDI-PC, le BAI-PC permettrait de minimiser l'influence des symptômes moteurs de la MP, qui peuvent être confondus avec les symptômes somatiques de l'anxiété.

### 1.7 La dépression et l'anxiété dans la MP en lien avec le TCL

Des études se sont intéressées à la relation entre les troubles de l'humeur et le TCL dans la MP (Costa et al., 2018; Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Gunn et al. 2014; Jones et al., 2016; Lawsson et al., 2014; Lehrner et al., 2014; Leroi et al., 2012; Petkus et al., 2019; Simon-Gozalbo et al., 2020; Stankovic et al., 2016; Weintraub et al., 2015; Wiesli et al., 2017). Plusieurs suggèrent une association positive entre les deux symptômes (Costa et al., 2018; Fan et al., 2020; Jones et al., 2016; Lawson et al., 2014; Leroi et al., 2012; Stanković et al., 2016; Weintraub et al., 2015). Plus précisément, Leroi et al. (2012) ont comparé la prévalence et le profil des symptômes neuropsychiatriques entre des groupes de patients avec la MP ayant une cognition normale, un TCL ou une démence. La prévalence des symptômes dépressifs, telle que mesurée par l'Hospital Anxiety and Depression Scale, était significativement plus élevée chez les patients souffrant d'un TCL que chez les patients cognitivement intacts. Jones et al. (2016) ont observé les caractéristiques des symptômes dépressifs et anxieux avec respectivement le BDI-II et le State Trait Anxiety Inventory chez les patients avec une MP avec ou sans TCL. Ces symptômes étaient plus sévères chez les patients souffrant d'un TCL, particulièrement chez ceux ayant le sous-type amnésique. Quant à l'étude de Costa et al. (2018), les patients ayant la MP et un TCL avaient plus de symptômes dépressifs (Geriatric Depression Scale) et anxieux (State Trait Anxiety Inventory) que les patients sans trouble cognitif et les sujets contrôles. Enfin, Stankovic et al. (2016) rapportent des résultats similaires à l'étude précédente. Ils ont utilisé le Hamilton Depression Rating Scale et le Neuropsychiatric Inventory pour évaluer les symptômes dépressifs alors que les symptômes anxieux ont été évalués par le Hamilton Anxiety Rating Scale.

Néanmoins, la littérature n'est pas entièrement unanime, et il existe des résultats divergents ou qui manquent d'unicité. Par exemple, Petkus et al. (2019) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec la MP ayant une cognition normale et ceux avec un TCL pour la sévérité



des symptômes anxieux (Geriatric Anxiety Inventory) ou dépressifs (Geriatric Depression Scale). Cependant, cette étude montrait que la sévérité de l'anxiété était associée à une altération des fonctions exécutives chez les patients qui avait un TCL. Par ailleurs, l'étude de Stankovic et al. (2016) ne montrait aucune différence significative sur le Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric Complications entre des sujets avec une MP avec ou sans TCL. Enfin, Leroi et al. (2012) n'ont montré aucune différence significative quant à la sévérité des symptômes anxieux entre 3 groupes de patients avec une MP (cognition normale, TCL, et démence) sur le Hospital Anxiety and Depression Scale et le Neuropsychiatric Inventory.

Dans l'ensemble, ces études souffrent de certaines limites méthodologiques. En effet, la plupart utilisent des échelles pour évaluer les troubles de l'humeur qui n'étaient pas tous « recommandées » ou « suggérées » par la MDS, et n'avaient pas été validées auprès de patients avec la MP (Dissayanaka et al., 2015; Leentjens et al., 2008). De plus, dans la majorité de ces études, le TCL n'a pas été diagnostiqué en fonction des critères de la MDS de niveau II, plus rigoureux que ceux de niveau I. On note également l'absence de comparaisons avec un groupe de sujets sains, constitués d'individus sans la MP et cognitivement normaux, qui auraient permis de mieux comprendre si les troubles de l'humeur sont liés à la MP comme telle ou à la sévérité de l'atteinte cognitive. Il s'avère donc nécessaire d'étudier de façon plus rigoureuse, en utilisant des outils sensibles et valides, la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux dans la MP en relation avec le statut cognitif.

## 1.8 Les perturbations de sommeil dans la MP

Plusieurs troubles du sommeil surviennent dans les stades précoces de la MP, et persistent jusqu'aux stades plus avancés (Kalia et al., 2015 ; Shapira et al., 2017). Ils comprennent des manifestations nocturnes comme l'insomnie, le trouble du comportement en sommeil paradoxal, l'apnée obstructive du sommeil et le syndrome des jambes sans repos, ainsi que des symptômes diurnes comme la somnolence excessive (Loddo et al., 2017). Dans cet essai, nous avons choisi de nous concentrer sur l'insomnie et la somnolence diurne qui touchent un nombre important de patients.

### 1.8.1 L'insomnie dans la MP

L'insomnie est un problème saillant dans la MP, touchant 46% des individus avec la maladie (Gros et al., 2017 ; Shafazand et al., 2017). Le schéma classique de l'insomnie dans la MP est lié à des difficultés à maintenir le sommeil : les patients s'endorment facilement, mais ils ont des éveils prolongés ou ils se

réveillent trop tôt au cours de la nuit (Ratti et al., 2015). Ainsi, l'insomnie dans la MP se caractérise par une diminution du temps total de sommeil, une augmentation du nombre d'éveils après l'endormissement et une efficacité du sommeil réduite. Comme pour la plupart des symptômes liés au sommeil, les causes de l'insomnie dans la MP sont multifactorielles : anomalies des structures et fonctions du système nerveux central, syndrome des jambes sans repos, perturbation du cycle circadien, dépression, anxiété et démence (Iranzo, 2016 ; Liu et al., 2020). L'insomnie est plus fréquente chez les patients dans les stades avancés, car le parkinsonisme ou les effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens peuvent également contribuer aux problèmes de sommeil (Chahine et al., 2013). De plus, dans la MP, l'insomnie affecte les symptômes moteurs ainsi que les autres SNM (Liu et al., 2020).

Par ailleurs, afin de dépister et d'évaluer la sévérité de l'insomnie, il existe actuellement une variété de questionnaires qui ont été utilisés dans plusieurs études (Liu et al., 2020). Ils incluent le Pittsburgh Sleep Quality Index, le Parkinson's Sleep Scale, le Motor Symptoms Scale, le Sleep Quality Index, le Sleep Non-Motor Symptoms Scale, le Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS item IB), l'Index de Sévérité d'Insomnie (ISI) et le Athens Insomnia Scale (Liu & Hu., 2020 ; Morin, 1993). Dans cette étude, nous avons utilisé l'ISI (Morin et al., 2011).

### 1.8.2 La somnolence diurne dans la MP

La somnolence diurne est définie comme une incapacité à maintenir un niveau de vigilance adéquate au cours de l'éveil diurne ; elle se caractérise par des périodes de besoins irrépessibles de sommeil (International Classification of Sleep Disorders, 2014). Une caractéristique importante de la somnolence diurne est « l'endormissement soudain », c'est-à-dire que l'individu éprouve une irrésistible envie de dormir pendant les périodes d'inactivité ou de faible activité.

La somnolence diurne excessive (SDE) est une plainte fréquente dans la MP, touchant de 21 à 76 % des patients (Hobson et al., 2002 ; Loddo et al., 2017). D'autres études indiquent une prévalence de la SDE plus élevée chez les patients avec la MP (34 à 54%) que chez la population générale (16 à 19%) (Ghorayeb et al., 2007; Stavitsky et al., 2010). De plus, d'autres études suggèrent que la SDE dans la MP est associée à des anomalies cérébrales, au genre masculin, à un sommeil nocturne plus pauvre, au déclin cognitif, à la dysautonomie, les hallucinations, la dépression, l'anxiété, l'instabilité posturale et à des doses élevées d'agonistes dopaminergiques (Amara et al., 2017 ; Wen et al., 2017; Zhu et al., 2016). Pour évaluer la sévérité de la somnolence et de la SDE, le questionnaire le plus couramment utilisé est l'Échelle de

Somnolence d'Epworth (ESS) (Johns et al., 1991). Il est facile à administrer, largement utilisé et classé comme « recommandé » par la MDS pour le dépistage de la SDE dans la MP (Högl et al., 2010).

### 1.9 L'insomnie et la somnolence diurne dans la MP en lien avec le TCL

Dans la MP, quelques études ont exploré la relation entre l'insomnie, la somnolence diurne et les atteintes cognitives, mais elles n'ont pas relevé d'associations homogènes (Fan et al., 2020; Goldmann et al., 2013 ; Gunn et al., 2014 ; Sobreira et al., 2019; Stankovic et al., 2016). Ainsi, Goldman et al. (2013) ont rapporté l'absence de différence significative pour la sévérité de la somnolence entre des patients avec la MP qui ont soit une démence, un TCL ou une cognition normale. Gunn et al. (2014) n'ont pas mis en évidence de perturbations plus importantes du sommeil chez les patients avec une MP selon la présence ou non d'un TCL. De même, Sobreira et al. (2019) n'ont pu mettre en évidence une somnolence diurne plus élevée auprès des patients avec une MP et un TCL comparativement aux patients sans TCL. Par ailleurs, Stankovic et al. (2016) ont montré que les patients avec une MP et un TCL avaient une qualité du sommeil plus perturbée comparativement à des patients sans TCL. En revanche, les groupes ne différaient pas en ce qui concerne la sévérité de la somnolence. Enfin, une méta-analyse a comparé 1284 patients ayant la MP et une SDE concomitante à 3004 patients ayant la MP sans SDE (Maggi et al., 2021). Elle révèle que les patients atteints de la MP qui ont une SDE rapportent des scores inférieurs sur l'échelle Global Cognitive Functioning. Elle rapporte également une association significative entre la SDE et la performance à une tâche attentionnelle (Processing Speed-Complex Attention-Working Memory).

Dans l'ensemble, bien qu'un lien semble exister entre les plaintes de sommeil (insomnie ou SDE) et les atteintes cognitives dans la MP, les études réalisées à ce jour ont des limites méthodologiques importantes. Dans la majorité de ces études (Gunn et al., 2014 ; Sobreira et al., 2019), le TCL n'a pas été diagnostiqué en fonction des critères de niveau II de la MDS. On y note également l'absence de comparaisons avec un groupe de sujets sains qui auraient permis de mieux comprendre si les perturbations de sommeil sont liées à la MP comme telle ou à la sévérité de l'atteinte cognitive (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013 ; Gunn et al., 2014 ; Sobreira et al., 2019; Stankovic et al 2016). Par ailleurs, l'absence d'une polysomnographie ne permettait pas d'éliminer d'autres troubles du sommeil comme facteur confondant (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013 ; Gunn et al., 2014 ; Sobreira et al., 2019; Stankovic et al 2016). Enfin, la prise de médicaments sédatifs-hypnotiques, une autre variable majeure susceptible d'affecter les mesures, ne constituait pas un critère d'exclusion pour la majorité de ces études (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013 ; Gunn et al., 2014 ; Sobreira et al., 2019; Stankovic et al 2016). Ces limitations soulignent la nécessité

d'étudier de façon plus rigoureuse, en utilisant des outils sensibles et valides, l'insomnie et la somnolence chez les patients avec la MP en lien avec le TCL.

En résumé, il est maintenant bien établi que les SNM, notamment les perturbations de l'humeur, du sommeil et de la cognition, sont fréquents dans la MP et ont des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients et leur entourage. Dans cet essai, nous cherchons à préciser si la sévérité des symptômes dépressifs, anxieux, d'insomnie et de somnolence diurne diffère selon la sévérité du statut cognitif (présence d'un TCL ou cognition normale) chez les personnes ayant la MP.

### 1.10 Objectifs de recherche

L'objectif principal de cet essai doctoral est d'évaluer les troubles de l'humeur (dépression et anxiété) et du sommeil (insomnie et somnolence diurne) dans la MP en lien avec le TCL. Les objectifs spécifiques sont :

1. Évaluer la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux auprès de patients ayant la MP avec un TCL concomitant comparativement à des patients ayant la MP sans TCL et des sujets sains (contrôles).
2. Évaluer la sévérité des symptômes d'insomnie et de somnolence diurne auprès de patients ayant la MP avec un TCL concomitant comparativement à des patients ayant la MP sans TCL et des contrôles.
3. Déterminer les liens entre les symptômes de dépression/anxiété et les performances cognitives chez les patients ayant la MP.
4. Déterminer les liens entre les symptômes d'insomnie/somnolence diurne, les performances cognitives chez les patients ayant la MP.

### Hypothèses de recherche

Il est prédit que :

1. La sévérité des symptômes dépressifs et anxieux sera plus élevée chez les patients ayant la MP et un TCL comparativement aux patients ayant sans TCL et aux sujets contrôles.
2. La sévérité des symptômes d'insomnie et de somnolence diurne sera plus élevée chez les patients ayant la MP avec TCL comparativement aux patients ayant la MP sans TCL et les contrôles.

3. Une plus grande sévérité des symptômes dépressifs et anxieux sera associée à une performance plus faible aux tests cognitifs chez les patients ayant la MP.
4. Une plus grande sévérité des symptômes d'insomnie et de somnolence diurne sera associée à une performance plus faible aux tests cognitifs.

**CHAPITRE 2**  
**MOOD AND SLEEP SYMPTOMS IN PARKINSON DISEASE**  
**WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

Sabrina Diab, MSc<sup>1,2</sup>; Ronald B. Postuma, MD, MSc, MD<sup>1,3</sup>; Jacques Montplaisir, MD, PhD,<sup>1,4</sup>;  
Marie Jacques, BSc<sup>1,2</sup>; and Jean-François Gagnon, PhD\*<sup>1,2</sup>

(1) Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,  
Montreal, QC, Canada

(2) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

(3) Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada

(4) Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

(5) Unité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de l'Université de  
Montréal, Montreal, QC, Canada

\*Contact information of corresponding author:

Jean-François Gagnon, PhD  
Département de psychologie  
Université du Québec à Montréal  
C.P. 8888 succursale Centre-ville,  
Montréal (Québec)  
H3C 3P8  
Phone: 514-987-3000 ext. 2498  
Fax: 514-987-7953  
Email: [gagnon.jean-francois.2@uqam.ca](mailto:gagnon.jean-francois.2@uqam.ca)

## 2.1 ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association of mild cognitive impairment (MCI) with mood (depression and anxiety) and sleep (daytime sleepiness and insomnia) symptoms in Parkinson's disease (PD).

**Background:** MCI, depression, anxiety, insomnia, and sleepiness are frequent nonmotor symptoms in PD patients. However, previous studies assessing the association between MCI and these other nonmotor symptoms in PD had some methodological limitations.

**Methods:** We evaluated 36 PD patients taking only dopaminergic medication, including 16 patients with MCI and 20 without MCI, and 36 healthy subjects (controls). All participants underwent a polysomnography, neurological examination, neuropsychological assessment, and completed questionnaires for assessing the severity of mood [Beck Depression Inventory (BDI-II) and Beck Anxiety Inventory (BAI)] and sleep [Insomnia Severity Index (ISI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS)] symptoms. Between-group comparisons and correlations were performed.

**Results:** The groups were similar in age, gender, education, PD duration, PD severity, and dopaminergic medication. Patients with MCI had higher scores and proportion of individuals with clinically significant symptoms on the BDI-II and the BAI than patients without MCI and controls. Both groups of patients had higher scores on the ESS and ISI than controls.

**Conclusion:** The results of the present study suggest that the severity of depressive and anxiety symptoms is related to the presence of MCI in PD patients. However, the severity of insomnia and sleepiness symptoms was related to the disease itself in this population. Further large-scale and longitudinal studies are needed to better investigate the association between cognitive impairment and other nonmotor symptoms in PD patients.

**KEYWORDS:** Parkinson's disease, depression, anxiety, insomnia, excessive daytime sleep, cognition, mild cognitive impairment

## 2.2 INTRODUCTION

Nonmotor symptoms are frequent in Parkinson's disease (PD) and appear at all stages of progression (Pfeiffer et al., 2016). The more frequent and disabling nonmotor symptoms are cognitive, mood, and sleep alterations (Lee et al., 2016). A longitudinal study reported a 35% prevalence rate of mild cognitive impairment (MCI) at the time of PD diagnosis, increasing to approximately 50% after 3 and 5 years of disease duration (Broeders et al., 2013). Moreover, MCI predicts the development of dementia in PD (Hoogland et al., 2017), which can occur in up to 80% of patients 20 years after the PD diagnosis (Hely et al., 2008).

Mood symptoms, such as depression and anxiety, are common neuropsychiatric symptoms in PD with a frequency that ranges from 26% to 65% (Leentjens et al., 2011; Sagna et al., 2014; Yamanishi et al., 2013). A few studies on PD have examined the association between MCI and mood symptoms as main outcomes (Table 1 in supplemental material). Some studies found a positive association between depressive or anxiety symptoms and MCI (Fan et al., 2020; Jones et al., 2016; Lawson et al., 2014; Leroi et al., 2012; Stanković et al., 2016), but others did not (Costa et al., 2018; Goldman et al., 2013; Gunn et al., 2014; Leroi et al., 2012; Petkus et al., 2020; Simon-Gozalbo et al., 2020; Weintraub et al., 2015; Wiesli et al., 2017). However, these studies have some methodological limitations, such as not using the MDS proposed diagnostic criteria level II for PD-MCI (Litvan et al., 2012), which are more sensitive than level I criteria; not excluding patients taking psychiatric medication; not using questionnaires with limitations to assess the severity of mood symptoms; or the absence of healthy subjects (controls) for better interpretation of the results (Table 1 in supplemental material).

Sleep symptoms, mainly characterized by insomnia and daytime sleepiness, affect up to 60% and 38% of PD patients respectively (Xiang et al., 2019; Zhu et al., 2016). A few studies looked at the association between MCI and sleep symptoms (insomnia or daytime sleepiness as main outcomes in PD (Table 2 in supplemental material). Most of these studies found a negative association (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Gunn et al., 2014; Sobreira et al., 2019), with one exception (Stanković et al., 2016), which reported altered subjective nighttime sleep in PD patients with MCI.

However, these studies have methodological limitations, such as the absence of a polysomnography (PSG) recording to rule out all other possible sleep problems; not excluding patients taking sleep medication; using questionnaires with limitations to assess the severity of sleep symptoms; MCI was not diagnosed



according to the MDS proposed diagnostic criteria level II; or the absence of controls for better interpretation of the results (Table 2 in supplemental material).

In the present study, we aimed to evaluate the association between mood (depressive and anxiety symptoms) and sleep (insomnia and daytime sleepiness) symptoms with MCI in a group of well clinically characterized PD patients. To do this, we compared three groups: PD patients with MCI (PD-MCI), PD patients without MCI (or normal cognition; PD-nMCI), and healthy controls. In PD, we also correlated the severity of mood symptoms with cognitive measures, and sleep symptoms with cognitive measures.

## 2.3 METHODS

### 2.3.1 Participants

One-hundred and eleven PD patients were recruited at the Department of Neurology of the Montreal General Hospital and the Unité des troubles du mouvement André Barbeau of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal to participate in a study on sleep and cognition in PD. All PD patients were consecutive patients seen at their annual assessment in a movement disorder clinic and were referred by a neurologist (RBP, SC or MP) for this study, regardless of the patient's sleep and cognitive complaints. They all underwent a detailed neurological examination (RBP, SC, MP) including administration of the United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Inclusion criteria were: 1) a diagnosis of probable idiopathic PD confirmed by a neurologist specialized in movement disorders, 2) aged between 40 and 80 years old, and 3) at least 6 years of schooling (completed elementary school). Exclusion criteria were: 1) a parkinsonism due to causes other than PD, 2) the presence of dementia according to the neuropsychological assessment and neurological exam based on published criteria (Dubois et al., 2007), 3) a major psychiatric disorder (including major depression, schizophrenia, bipolar disorder) according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (APA., 2013), 4) obstructive sleep apnea defined as a respiratory event index (apneas plus hypopneas)  $\geq 20$ , 5) an history of head injury, brain tumor, encephalitis, stroke, unstable hypertension, diabetes, or chronic obstructive pulmonary disease, 6) abnormal electroencephalography (EEG) suggesting epilepsy, and 7) the use of psychiatric or sleep medication, 8) sleep disorders like sleep apnea and hypopnea syndrome which were assessed by PSG evaluation. Controls without PD or MCI were recruited through a newspaper advertisement or by word of mouth and were subject to the same inclusion and exclusion criteria. The protocol was approved by a hospital-university ethics committee and participants gave their written informed consent to participate.

### 2.3.2 Procedures

#### *Neuropsychological Tests and Mild Cognitive Impairment Diagnosis*

The neuropsychological assessment was divided into two 90-minute sessions and included tests measuring five cognitive domains: 1) attention [measured by the Digit Span (scaled score) subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III), Trail Making Test part A (time), a modified version of the Stroop Color Word Test (interference condition, time and errors)], 2) executive functions [measured by the Trail Making Test part B (time), a modified version of the Stroop Color Word Test (flexibility condition, time and errors), semantic Verbal fluency (number of animals and fruits/vegetables in 1 minute) and phonetic Verbal fluency (number of words starting with the letters P,F, and L in the French version and F, A, and S in the English version in 1 minute)], 3) verbal episodic memory [measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5, List B, immediate and delayed recalls, recognition)], 4) visuospatial abilities [measured by the Rey-O Complex Figure (copy), Block Design (scaled score) subtest of the WAIS-III, and the Bells test], and 5) language [measured by the Boston Naming Test 30 items, Vocabulary (scaled score) subtest of the WAIS-III, Mini-Mental State Examination (language items)]. Details about cognitive tests, variables, normative data, and specific references are reported in previous studies (Gagnon et al., 2009; Latreille et al., 2015). Test administration and scoring followed standard procedures (Strauss et al., 2006).

MCI diagnosis was established by a consensus between the neurologist and neuropsychologist according to the MDS Task Force criteria Level II (Litvan et al., 2012) as: (1) a subjective cognitive complaint during the interview with the participant or spouse/caregiver, or a score > 25, or response 3 (quite often) or 4 (very often) on at least one item on the Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) (Broadbent et al., 1982), (2) objective evidence of cognitive decline defined by performance at 1.5 standard deviations below the standardized mean on at least two variables in the same cognitive domain (Gagnon et al., 2009; Latreille et al., 2015); and (3) the cognitive impairment does not significantly alter daily living activities and functioning. Impaired daily functioning was determined during the interview with patients and their relatives. Impairment was assessed in terms of decline in several activities, including managing finances, performing chores, preparing meals, shopping, driving, and using public transportation.

### *Mood questionnaires*

Participants completed the 21-item Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) (Beck et al., 1996) to assess the severity of clinical depressive symptoms. Each item was rated based on the past two weeks on a four-point Likert scale from 0 to 3, such that total scores ranged from 0 to 63. A score equal to or higher than 14 is suggested for clinically significant depressive symptoms in patients with PD (Visser et al., 2006). A score equal to or higher than 10 indicates clinically significant depressive symptoms in controls. Moreover, the BDI-Primary Care (BDI-PC) (Beck et al., 1997) was used to assess depressive symptoms per se. The BDI-PC contains 7 items from the BDI-II (sadness, pessimism, past failure, self-dislike, self-criticalness, suicidal thoughts or wishes, loss of interest) and enables accurate screening of patients in primary care settings or with chronic life-threatening illnesses. A score equal to or higher than 4 indicates clinically significant depressive symptoms in participants (Beck et al., 1997). The UPDRS part I item 3 was also used to assess depressive symptoms in PD.

Participants also completed the 21-item Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck et al., 1990) to assess anxiety symptom severity. Items were rated based on the last week on a four-point Likert scale from 0 to 3 such that total scores ranged from 0 to 63. Higher scores indicate more severe anxiety symptoms. A score equal to or higher than 13 indicates clinically significant anxiety symptoms in respectively PD (Dissanayaka et al., 2015) and the general population. A score equal to or higher than 8 indicates clinically significant depressive symptoms in controls.

### *Sleep questionnaires*

Daytime sleepiness symptom severity was assessed by the Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns et al., 1991). The ESS is a self-administered questionnaire with 8 questions. Subjects are asked to rate, on four-point Likert scale from 0 to 3, their usual chances of dozing off or falling asleep while engaged in eight different activities. The ESS score ranges from 0 to 24. Subjects with a score equal to or higher than 11 were considered to have clinical excessive daytime sleepiness (Johns et al., 1991). The Insomnia Severity Index (ISI) was administered to assess insomnia symptom severity (Bastien et al., 2001). The ISI has 7 questions. Each question was rated on a five-point Likert scale from 0 to 4, such that total scores ranged from 0 to 28. A score equal to or higher than 8 indicates a significant level of insomnia.

## 2.4 STATISTICAL ANALYSIS

Normally distributed variables were compared between the groups with Independent samples t-test or one-way analyses of variance (ANOVA) using SPSS (version 26.0) statistics for sociodemographic and clinical variables. Post-hoc differences were assessed using the Tukey test to identify the variable means that differed from each other. Gender differences between the three groups were analyzed using Pearson's Chi-square test. Nonparametric Kruskal-Wallis or Mann-Whitney tests were applied for comparing variables that were not normally distributed between the three groups. Statistical analysis was set at  $p < 0.05$ . Pearson's or the nonparametric Spearman's correlations were performed in PD patients as a whole group to measure the association between cognition variables and sleep questionnaires, and between the cognition variables and mood questionnaires. False Discovery Rate (FDR) correction was applied on the correlations to correct for random events that falsely appear significant. The association between the variables and each cognitive variable was defined as highly probable if a correlation showed a significant association with  $p < .05$  for each variable.

## 2.5 RESULTS

### 2.5.1 Sociodemographic, clinical, and polysomnographic characteristics

Seventy-five PD patients were excluded (18 for multiple exclusion criteria, 28 for the use of psychiatric medication among those 12 who had MCI (around 43%), 9 for dementia, 9 for uncontrolled hypertension or diabetes, 8 for atypical PD, 2 for obstructive sleep apnea, and 1 for major psychiatric disorder). Of the 36 patients included, 16 had MCI and 20 had normal cognition (without MCI). Thirty-six controls were also included. No significant differences were found between the three groups in age, gender, or education (Table 1). The two PD groups did not differ in PD duration (diagnosis or onset), UPDRS-III score, or dopaminergic medication. Patients with MCI performed significantly lower on the MMSE than patients without MCI and controls.

Table 2.1 Sociodemographic and clinical characteristics

<b>Variables</b>	<b>PD with MCI A</b>	<b>PD without MCI B</b>	<b>Controls C</b>	<b><i>p</i> value<sup>&amp;</sup> (<i>p'</i> value<sup>#</sup>)</b>
Age, y	65.36 ± 5.48	64.42 ± 9.47	65.39 ± 9.40	0.905
Male gender, n (%)	16 (73)	17 (71)	31 (67)	0.875
Education, y	15.55 ± 4.37	15.00 ± 2.90	14.71 ± 3.05	0.639
PD duration (diagnosis), y	4.77 ± 4.70	4.21 ± 3.64	-	0.649
PD duration (onset), y	6.27 ± 4.59	5.21 ± 3.84	-	0.397
UPDRS-III “on”	19.38 ± 8.24	20.69 ± 8.57	-	0.606
Hoehn & Yahr stage	2.02 ± 0.75	2.02 ± 0.73	-	0.989
Levodopa dosage, mg	508.86 ± 370.72	531.06 ± 368.89	-	0.840
Dopaminergic agonists, n (%)	9 (41)	10 (42)	-	1.000
MMSE, score	28.55 ± 1.06	29.46 ± 0.72	29.24 ± 1.13	0.008 (0.0145)*

PD = Parkinson’s disease; MCI = mild cognitive impairment; UPDRS-III = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale part III; MMSE = Mini-Mental State Examination.

<sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value.

<sup>&</sup>*p* value for one-way analyses of variance.

\*A<B,C

Table 2.2 Polysomnographic features

Variables	PD with MCI A	PD without MCI B	Controls C	<i>p</i> value <sup>&amp;</sup> ( <i>p'</i> <i>value</i> <sup>#</sup> )	Contrasts
Sleep latency, min <sup>a</sup>	24.04 ± 23.56	12.31 ± 14.55	30.00 ± 41.91	0.006 (0.0109)	B<C*
Sleep duration, min	341.49 ± 111.10	377.09 ± 100.06	374.11 ± 69.05	0.364	-----
Sleep efficiency, %	74.92 ± 16.48	80.37 ± 11.62	83.04 ± 11.02	0.161	-----
N1, % <sup>a</sup>	15.15 ± 11.55	12.08 ± 7.80	11.00 ± 6.14	0.431	-----
N2, %	58.00 ± 9.85	62.28 ± 9.11	64.71 ± 7.16	0.022 (0.0367)	A<C*
N3, % <sup>a</sup>	9.91 ± 8.88	10.37 ± 11.70	6.39 ± 6.94	0.256	-----
REM sleep, %	16.93 ± 8.41	15.28 ± 7.29	17.90 ± 4.91	0.362	-----
Number of awakenings	38.68 ± 19.69	36.20 ± 21.24	40.24 ± 19.82	0.769	-----
Duration of awakenings	103.54 ± 57.48	86.76 ± 46.00	77.57 ± 52.32	0.214	-----
AHI	4.98 ± 5.99	5.12 ± 5.79	2.64 ± 2.92	0.067	-----

PD = Parkinson's disease; MCI = mild cognitive impairment; REM = rapid eye movement; AHI = apnea/hypopnea index.

<sup>a</sup>Nonparametric (Kruskal-Wallis or Mann Whitney *U* test).

<sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value.

<sup>&</sup>*p* value for one-way analyses of variance.

\**p*<.05.

### 2.5.2 Mood questionnaires

Results for the mood questionnaires are reported in Table 3. On the BDI-II and BDI-PC, patients with MCI had higher scores and a higher proportion of individuals with clinically significant depressive symptoms than patients without and controls. On the BAI and BAI-PC, patients with MCI had higher scores and a higher proportion of individuals with clinically significant anxiety symptoms than patients without MCI (BAI) and controls (BAI and BAI-PC).

Table 2.3. Depression and anxiety scale results

Variables	PD with MCI A	PD without MCI B	Controls C	<i>p</i> value <sup>&amp;</sup> ( <i>p'</i> <i>value</i> <sup>#</sup> )	Contrasts
BDI-II, total score <sup>a</sup>	14.27 ± 8.77	8.13 ± 4.98	5.46 ± 5.68	<0.001 (<0.001)	A>B**, C*** B>C*
Abnormal, n (%)	12 (55)	2 (9)	5 (11)	<0.001 (<0.001)	A>B, C***
BDI-PC, total score <sup>a</sup>	3.64 ± 3.17	1.39 ± 1.73	1.37 ± 2.13	<0.001 (0.0013)	A>B**, C***
Abnormal, n (%)	9 (41)	3 (13)	6 (13)	0.027	A>B, C*
BAI, total score <sup>a</sup>	12.73 ± 10.85	6.92 ± 4.42	3.97 ± 3.92	<0.001 (<0.001)	A>B*, C*** B> C**
Abnormal (>12), n (%)	7 (32)	2 (8)	1 (3)	0.002 (0.0024)	A> B*, A>C***
BAI-PC, total score <sup>a</sup>	3.91 ± 4.85	1.88 ± 2.11	1.11 ± 1.26	0.019 (0.02)	A>C**
Abnormal, n (%)	9/22 (41)	4/24 (17)	2/36 (5)	0.004 (0.0044)	A>C***

PD = Parkinson's disease; MCI = mild cognitive impairment; BDI-II = Beck Depression Inventory, second edition; BDI-PC = Beck Depression Inventory-Primary Care; BAI = Beck Anxiety Inventory; BAI-PC = Beck Anxiety Inventory-Primary Care

<sup>a</sup>Nonparametric (Kruskal-Wallis or Mann-Whitney U test).

<sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value.

<sup>&</sup>*p* value for one-way analyses of variance.

\**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*≤0.001.

### 2.5.3 Sleep questionnaires

Results for the sleep questionnaires are reported in Table 4. Both PD groups (with and without MCI) scored higher than controls on the ESS and ISI. Moreover, both PD groups had a higher proportion of individuals with clinically significant insomnia and sleepiness symptoms than controls.

Table 2.4 Sleep questionnaire results

<b>Variables</b>	<b>PD with MCI A</b>	<b>PD without MCI B</b>	<b>Controls C</b>	<b><i>p</i> value<sup>&amp;</sup> (<i>p'</i> value<sup>#</sup>)</b>	<b>Contrasts</b>
ESS, total score	9.81 ± 4.42	9.38 ± 3.69	6.39 ± 3.41	<0.001 (<0.001)	A**, B**>C
Abnormal, n (%)	33	42	9	0.003 (0.003)	A*, B**>C
ISI, total score	9.38 ± 5.24	10.00 ± 7.45	4.83 ± 3.49	0.001 (0.001)	A**, B***>C
Abnormal, n (%)	14 (67)	13 (54)	6 (17)	<0.001 (<0.001)	A***, B**>C

PD = Parkinson's disease; MCI = mild cognitive impairment; PD-nMCI = PD without MCI; ESS = Epworth Sleepiness Scale; ISI = Insomnia Severity Index.

<sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value.

<sup>&</sup>*p* value for one-way analyses of variance.

\**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*≤0.001.

#### 2.5.4 Correlations

Higher scores on the BDI-II were associated with poorer performance on tests assessing attention and executive functions (Trail Making Test, Stroop, and Block Design) (Table 5). However, most of these associations complied with FDR correction. Scores on sleep questionnaires were not associated with cognitive variables.



Table 2.5 Correlations between mood questionnaires and cognitive measures in PD

<b>Neuropsychological test</b>	<b>BDI</b>	<b><i>p</i> value (<i>p'</i> value<sup>#</sup>)</b>	<b>BAI</b>	<b><i>p</i> value (<i>p'</i> value<sup>#</sup>)</b>
<b>Attention</b>				
Digit span	-0.039	0.801	-0.266	0.074
Trail Making Test A	0.397**	0.007 (0.067)	0.280	0.059
Stroop Color-Word, III-II, time	0.526**	<0.001 (0.02)	0.197	0.188
Stroop Color-Word, III-II, err	0.265	0.082	0.162	0.286
<b>Executive functions</b>				
Trail Making Test B <sup>a</sup>	0.385**	0.010 (0.067)	0.221	0.144
Stroop Color-Word, IV-III, time	0.100	0.573	0.293	0.088
Stroop Color-Word, IV-III, err <sup>a</sup>	0.358*	0.038 (0.17)	0.067	0.702
Verbal fluency, Semantic	-0.209	0.168	-0.176	0.242
Verbal fluency, Letter	-0.163	0.283	-0.189	0.208
<b>Verbal learning and memory</b>				
RAVLT				
Sums of trial 1 to 5	-0.141	0.354	-0.015	0.920
List B	-0.094	0.539	-0.137	0.365
Immediate recall	-0.008	0.960	-0.081	0.593
Delayed recall	0.008	0.958	-0.011	0.940
Recognition	0.197	0.200	0.156	0.306
<b>Visuospatial</b>				
Rey-O Complex Figure Test <sup>a</sup>	-0.278	0.064	-0.181	0.228
Block Design <sup>a</sup>	-0.306*	0.043 (0.170)	-0.298*	0.047 (0.44)
Bells test	-0.011	0.945	0.049	0.745
<b>Language</b>				
Boston Naming Test <sup>a</sup>	0.140	0.523	-0.033	0.877
MMSE language score <sup>a</sup>	-0.300	0.051 (0.170)	-0.203	0.186
Vocabulary	-0.258	0.234	0.009	0.968

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; PD = Parkinson's disease; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory, second edition.

<sup>a</sup>Spearman correlations. <sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value. \**p*<.05, \*\**p*<.01.

Table 2.6 Correlations between sleep questionnaires and cognitive measures in PD

<b>Neuropsychological test</b>	<b>ESS</b>	<b><i>p</i> value (<i>p'</i> value<sup>#</sup>)</b>	<b>ISI</b>	<b><i>p</i> value</b>
<b>Attention</b>				
Digit span	0.030	0.777	-0.022	0.845
Trail Making Test A	-0.037	0.731	0.066	0.566
Stroop Color-Word, III-II, time	0.044	0.684	0.027	0.813
Stroop Color-Word, III-II, err	0.020	0.856	0.101	0.380
<b>Executive functions</b>				
Trail Making Test B <sup>a</sup>	0.005	0.963	0.034	0.767
Stroop Color-Word, IV-III, time	-0.151	0.203	0.209	0.097
Stroop Color-Word, IV-III, err <sup>a</sup>	0.018	0.879	0.057	0.655
Verbal fluency, Semantic	-0.161	0.146	-0.087	0.451
Verbal fluency, Letter	-0.043	0.715	0.064	0.586
<b>Verbal learning and memory</b>				
RAVLT				
Sums of trial 1 to 5	-0.011	0.918	0.034	0.766
List B	0.101	0.350	-0.009	0.940
Immediate recall	-0.104	0.336	0.057	0.617
Delayed recall	-0.121	0.260	0.108	0.347
Recognition	-0.024	0.824	-0.025	0.829
<b>Visuospatial</b>				
Rey-O Complex Figure Test <sup>a</sup>	0.006	0.959	-0.032	0.783
Block Design <sup>a</sup>	-0.177	0.100	-0.108	0.348
Bells test	0.213*	0.047 (0.47)	0.099	0.389
<b>Language</b>				
Boston Naming Test <sup>a</sup>	0.023	0.910	0.313	0.113
MMSE language score <sup>a</sup>	-0.263*	0.018(0.36)	-0.099	0.386
Vocabulary	-0.269	0.174	0.152	0.450

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; PD = Parkinson's disease; ESS = Epworth Sleepiness Scale; ISI = Insomnia Severity Index  
<sup>a</sup>Spearman correlations. <sup>#</sup>False Discovery Rate adjusted *p* value. \**p*<.05

## 2.6 DISCUSSION

The aim of the present study was to evaluate the severity of mood and sleep symptoms in relation to MCI in PD. We found that patients with MCI had more severe depressive and anxiety symptoms than patients without MCI and controls. Moreover, we found an association between depressive symptoms and poorer performance on cognitive tasks measuring attention and executive functions. Thus, clinicians and researchers need to be aware that the severity of depressive symptoms in PD patients could be associated with a dysexecutive syndrome that may exacerbate the severity of cognitive deficits and reproduce a diagnosis of MCI in some patients. Furthermore, our results showed that both PD groups, with and without MCI, had more severe insomnia and daytime sleepiness symptoms than controls. In addition, no significant association was found between sleep complaints and cognitive performance. Consequently, although mood symptoms shared neural mechanisms with Parkinson disease, our findings suggest that mood symptoms are also related to cognitive status in PD, while sleep symptoms are more associated to the disease itself.

There is a lack of consensus in findings reported in the literature on the association between cognition and mood symptoms in PD (Table 1 in supplemental material). This is mainly due to methodological differences between studies and various limitations between the studies. First, use of psychiatric medications was not considered a criterion for exclusion in all previous studies. Here, we excluded use of psychiatric medications to eliminate their confounding therapeutic effect on mood. Other studies (Costa et al., 2018; Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Lawson et al., 2014; Leroi et al., 2012; Petkus et al., 2019; Simon-Gozalbo et al., 2020; Stanković et al., 2016; Weintraub et al., 2015) used scales (for example, The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale, Geriatric Depression Scale, Geriatric Anxiety Scale, State Trait Anxiety Inventory and The Hamilton Depression Rating Scale) which have some limitations for assessing the severity of mood symptoms in PD (Dissanayaka et al., 2015; Leentjens et al., 2008; Schrag et al., 2007). We used the BDI-II and BAI scales, which are classified as “recommended” or “suggested” scales in PD according to the MDS Task Force. Moreover, some studies (Gunn et al., 2014; Lawson et al., 2014; Lehrner et al., 2014; Leroi et al., 2012; Simon-Gozalbo et al., 2020; Weintraub et al., 2015; Wiesli et al., 2017) did not diagnose MCI according to the standards recommended by the MDS Task Force (Litvan et al., 2012). In the present study, we diagnosed MCI in PD patients according to these criteria, which include a more comprehensive assessment of five cognitive domains (language, memory, visuo-spatial, attention, executive function). In addition, some studies (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Jones et al., 2016;

Lawson et al., 2014; Petkus et al., 2019; Stanković et al., 2016; Wiesli et al., 2017) did not include a healthy control group, which limits interpretation of the results.

Previous studies on the association between cognition and sleep symptoms in PD had also some of the methodological limitations detailed above (Table 2 in supplemental material). Furthermore, some studies did not ensure homogenous PD subgroups based on clinical variables. For instance, in Goldman et al. (2013), the PD subgroups differ on disease duration and severity of motor symptoms, which could have an impact on the quality of their sleep and vigilance. Moreover, some studies (Gunn et al., 2014; Stanković et al., 2016) used questionnaires, such as the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-nighttime sleep (SCOPA-NS), which assess sleep problems in general, and do not provide a specific measure of the severity of insomnia or sleepiness symptoms (Högl et al., 2010). In addition, some studies (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Gunn et al., 2014; Sobreira et al., 2019; Stanković et al., 2016) did not exclude participants taking sleep medication to eliminate any confounding therapeutic effect on sleep and vigilance. Finally, most of these studies (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013; Gunn et al., 2014; Stanković et al., 2016) did not perform a PSG to exclude confounding sleep pathologies such as obstructive sleep apneas.

PSG results from the present study revealed that PD patients with MCI had a shorter percentage of stage N2 sleep than controls. This result is in line with previous findings showing such a link in PD patients at higher risk of dementia who had altered stage N2 sleep characteristics (Latreille et al., 2015), which confirms the relevance of this result considering its critical role in memory consolidation during sleep. Hence, results showed that insomnia symptoms were significantly correlated with reduced WASO, sleep efficiency as well as with prolonged sleep latency (Orso et al., 2022).

The mechanisms underlying the association between cognitive impairment, depression and anxiety, and PD remain to be determined. The Lewy pathology formation in PD is not limited to dopaminergic neurons of the substantia nigra, and also occurs in nondopaminergic projection cells such as in glutamatergic, noradrenergic, serotonergic, histaminergic and cholinergic pathways (Chaudhuri et al., 2006). Furthermore, cognitive decline in PD is linked not only to the alteration of dopaminergic pathways but also to that of nondopaminergic systems. In fact, two distinct patterns of cognitive deficits have been identified in PD (Litvan et al., 2012; William-Gray et al, 2009). The first is more related to posterior cortically based cognitive deficits, probably reflecting nondopaminergic cortical dysfunction associated with explicit

memory and visuospatial deficits. The second is related more to frontostriatal cognitive deficits, reflecting dopaminergic dysfunctions associated with attention and executive deficits. Thus, one must not only consider the loss of dopamine in cognitive decline in PD, but also the role of other nondopaminergic neurotransmitters. For example, involvement of the cholinergic system has been strongly implicated in dementia in PD, with functional PET studies reporting even greater cholinergic deficit in cortical areas in PD (Bohnen et al., 2003). Moreover, the same is true for depression in PD. Much like with cognitive decline, some studies suggest that lesions to the dopaminergic system play a role in explaining the link between depression and PD. According to pathological studies, the loss of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area is associated with depression in this population (Wei et al., 2018). Furthermore, nondopaminergic neurotransmitters that contribute to cognitive decline in PD may also play a role in mood. Indeed, in a PET study using C-RTI-32 (a mixed tracer of dopamine and norepinephrine transporters), the intensity of noradrenergic lesions in the locus coeruleus and limbic areas was correlated with the severity of depressive symptoms in PD (Remy et al., 2005). Moreover, cholinergic denervation may also contribute to the presence of depressive symptoms in PD. A PET study showed a decrease in acetylcholinesterase activity in the cortex of depressed patients with PD (Bohnen et al., 2007). Therefore, PD patients experiencing mood symptoms should be targeted in future clinical trials on the progression of cognitive decline in PD.

Several studies suggest that sleep disturbances are an integral part of the neuropathological model of PD. Indeed, sleep symptoms evolve at stages 2 and 3 of the Braak stage model (Del Tredici et al., 2016). A meta-analysis found that approximately 35.1% of individuals with PD had EDS (Feng et al., 2021). Furthermore, other sleep complaints like insomnia can be present as a primary disorder and may even predate the onset of motor symptoms in PD (Mantovani et al., 2018). This is suspected to result from neurodegeneration of various sleep-wake centers in the brainstem, such as the locus coeruleus, raphe nucleus, and pedunculopontine nucleus (Dhawan et al., 2006). Therefore, our results provide further support for the link between the presence of sleep symptoms (EDS and insomnia) and the pathophysiology of PD.

Some limitations of this study should be noted. First, no DSM-V interview was conducted to evaluate the presence of formal major depression or anxiety disorders. We examined the severity of mood symptoms only. Previous, studies have shown that the prevalence of depressive symptoms is higher than that of major depression in PD (Reijnders et al., 2008). Indeed, in the present study, PD patients suffered from

minor depression or had symptoms below the threshold for major depression. Finally, despite the small size of our sample, significant results were found, nonetheless. Although initially 111 subjects were recruited for the study, we applied several exclusion criteria to minimize the impact of confounding factors.

## Acknowledgments

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S), and the W. Garfield Weston Foundation.

## Disclosure Statements

SD and MJ have no conflicts to disclose. RBP received personal compensation for travel, speaker fees, and consultation from Biotie, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Roche, and Teva Neurosciences, and is funded by grants from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S), the Michael J. Fox Foundation, the W. Garfield Weston Foundation, and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). JM received research funding from the CIHR, Parkinson Canada, and the W. Garfield Weston Foundation, as well as personal compensation for consultancy services from Servier, Merck, and Valeant Pharmaceutical. He holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. JFG received research funding from the CIHR [MOP-84 482 (PI), MOP-62 955 (Co-PI), MOP-93 802 (Co-PI), MOP-191 058 (Co-I), MOP-123 294 (Co-I), and a New Investigator Salary Award], Parkinson Canada, the W. Garfield Weston Foundation, and FRQ-S (Chercheur boursier junior I and II award, and 11 834 [PI]). He holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.



Supplementary material

Table 2.7 Results of studies on depressive and anxiety symptoms in relation to MCI in PD

Study	Population	Psychiatric medication exclusion	Questionnaires	Cognitive domains (# of tests or variables)	MDS PD-MCI Criteria level II	Results
Leroi al. 2012	PD-MCI=48 PD-nMCI=54 HC=33	No	HADS-D HADS-A	Attention (3) Executive functions (2) Memory (1) Visuospatial (1)	No (MDS level I)	HADS-D: PD-MCI > PD-nMCI > HC HADS-A: No difference
Goldman et al. 2013	PDD=25 PD-MCI=40 PD-nMCI=28	No	HDRS	Attention (3) Executive functions (3) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	HDRS: No difference
Lehrner et al. 2014	PD-nMCI=48 HC=247	No	BDI-II	Attention (3) Executive functions (6) Memory (1) Language (2)	No (MDS level I and Petersen criteria)	BDI-II: PD-nMCI = 41.7% HC = 16.6%
Lawson et al. 2014	PD-MCI =44 PD-nMCI=75	No	GDS-15	Attention (2) Executive functions (3) Memory (3) Visuospatial (1) Language (2)	No (MDS level I)	GDS-15: PD-MCI > PD-nMCI
Gunn et al. 2014	PD-MCI=52 PD-nMCI=43 HC=22	No	BDI-II	Attention (2) Executive functions (3) Memory (2)	No (level 1)	BDI-II: All PD > HC No difference (PD subgroups)
Weintraub et al. 2015	PD-MCI=247 PD-nMCI=423 HC=196	No	GDS-15 STAI	Attention (1) Executive functions (2) Memory (1) Visuospatial (1)	No (level 1)	GDS and STAI: PD-nMCI > HC
Jones et al. 2016	PD-MCI=101 PD-nMCI=113	No	BDI-II STAI	Attention (2) Executive functions (3) Memory (2) Visuospatial (2)	Yes	BDI-II and STAI: PD-MCI > PD-nMCI

				Language (2)		
Stankovic et al. 2016	PD-MCI=27 PD-nMCI=84 HC=105 (not included in the analyses)	No	HDRS HARS	Attention (2) Executive functions (2) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	HDRS and HARS: PD-MCI > PD-nMCI
Wiesli et al. 2017	PD-MCI=16 PD-nMCI=37	No	BDI-II BAI	Attention (1) Executive functions (1) Memory (1) Visuospatial (1)	No	BDI-II and BAI: No difference
Costa et al. 2018	PD-MCI=27 PD-nMCI=36 HC=34	No	GDS STAI-S	Attention (3) Executive functions (4) Memory (3) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	GDS: PD-MCI, PD-nMCI > HC STAI-S: PD-MCI > HC
Petkus et al. 2019	PD-MCI=73 PD-nMCI=114	No	GDS GAI	Attention (4) Executive functions (4) Memory (5) Visuospatial (2) Language (3)	Yes	GDS and GAI: No difference
Fan et al. 2020	PDD=79 PD-MCI=336 PD-nMCI=185	No	GDS	Attention (2) Executive functions (2) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	GDS: PDD > PD-MCI > PD-nMCI
Simon-Gozalbo et al. 2020	PDD=144 PD-MCI=82 HC=72	No	HADS	Attention (1) Executive functions (2) Memory (1) Visuospatial (1)	No	HADS: PDD > PD-MCI, PD-nMCI
The present study	PD-MCI=16 PD-nMCI=20 HC=26	Yes	BDI-II BDI-PC BAI	Attention (3) Executive functions (4) Memory (5) Visuospatial (3) Language (3)	Yes	BDI-II and BAI: PD-MCI > PD-nMCI, HC BDI-PC: PD-MCI > HC

MDS-MCI criteria = Movement Disorder Society-Mild Cognitive Impairment criteria; PD = Parkinson disease; PD-nMCI = PD without mild cognitive impairment; PD-MCI = PD with MCI; PDD = PD with dementia; PD-aMCI = PD with amnesic MCI; PD-naMCI = PD with nonamnesic MCI; HC = healthy controls; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory second edition; BDI-PC = Beck Depression Inventory Primary Care; GAI = Geriatric Anxiety Inventory; GDS = Geriatric Depression Scale; GDS-15 = GDS-15 items; HADS = Hospital Anxiety and Depression Rating Scale; HADS-D = HADS-depression subscore; HADS-A = HADS-anxiety subscore; STAI = State-Trait Anxiety Inventory, STAI-S = STAI-State Anxiety; HDRS = The Hamilton Depression Rating Scale; HARS = The Hamilton Anxiety Rating Scale.

WorldCat, Pubmed, Scopus and PsychInfo (parkinson, depression, anxiety, cogniti\*OR MCI, insomnia, excessive daytime sleepiness).

## 2.8 Results of studies on insomnia and daytime sleepiness symptoms in relation to MCI in PD

Study	Population	PSG	Sleep medication exclusion	Questionnaires	Cognitive domains (# of tests or variables)	MDS PD-MCI Criteria level II	Results
Goldman et al. 2013	PDD=25 PD-MCI=40 PD-nMCI=28	No	No	ESS PSQI	Attention (3) Executive functions (3) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	ESS: PDD > PD-MCI, PD-nMCI PSQI: No difference
Gunn et al. 2014	PD-MCI=52 PD-nMCI=43 HC=22 (not included in the analyses)	No	No	SCOPA-NS SCOPA-DS	Attention (2) Executive functions (3) Memory (2)	No (MDS level 1)	SCOPA-DS: No difference (PD subgroups) SCOPA-NS: No difference (PD subgroups)
Stankovic et al. 2016	PD-MCI=27 PD-nMCI=84 HC=105 (not included in the analyses)	No	No	SCOPA-NS SCOPA-DS	Attention (2) Executive functions (2) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	SCOPA-NS: PD-MCI > PD-nMCI SCOPA-DS: No difference (PD subgroups)
Sobreira et al. 2019	PDD=11 PD-MCI=39 PD-nMCI=29	Yes	No	ESS PSQI PDSS	Attention (1) Executive functions (1) Memory (1) Visuospatial (1) Language (1)	No (MDS level I)	ESS-PSQI- PDSS: No difference

Fan et al. 2020	PDD=79 PD-MCI=336 PD-nMCI=185	No	No	ESS	Attention (2) Executive functions (2) Memory (2) Visuospatial (2) Language (2)	Yes	ESS: No difference
The present study	PD-MCI=16 PD-nMCI=20 HC=26	Yes	Yes	ESS ISI	Attention (3) Executive functions (4) Memory (5) Visuospatial (3) Language (3)	Yes	ESS and ISI: PD-MCI, PD-nMCI > HC

PSG=polysomnography; MDS-MCI criteria=Movement Disorder Society-Mild Cognitive Impairment criteria; PD=Parkinson disease; PD-nMCI= PD without mild cognitive impairment; PD-MCI=PD with MCI; PDD=PD with dementia; HC=Healthy controls; ISI=Insomnia Severity Index; ESS=Epworth Sleepiness scale; PSQI=The Pittsburgh Sleep Quality Index; SCOPA= The Scales for Outcome in Parkinson's disease; SCOPA-S=SCOPA-Sleep; SCOPA-NS = SCOPA-nighttime sleep; SCOPA-DS = SCOPAT-daytime sleepiness; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale.

Table 2.9. Results of cognitive measures

Variables	PD with MCI A	PD without MCI B	Controls C	<i>P</i>	Contrast <sup>&amp;</sup>
Neuropsychological tests					
<b>Attention</b>					
Digit span <sup>a</sup>	9.27 ± 2.12	12.06 ± 3.57	11.50 ± 3.17	0.041	A<B, C*
Trail Making Test A <sup>a</sup>	62.20 ± 18.96	40.00 ± 12.78	37.23 ± 14.67	0.000	A>B, C*
Stroop Color-Word Test					
III-II, time <sup>a</sup>	72.73 ± 44.14	51.90 ± 17.85	39.18 ± 39.94	0.007	A>B, C*
III-II, errors <sup>a</sup>	2.93 ± 3.58	0.40 ± 1.70	0.79 ± 2.19	0.036	A>B*
<b>Executive functions</b>					
Trail Making Test B <sup>a</sup>	177.00 ± 72.09	86.70 ± 31.45	85.23 ± 32.58	0.000	A>B, C*
Stroop Color-Word Test					
IV-III, time <sup>a</sup>	36.90 ± 22.35	24.59 ± 20.15	15.00 ± 33.65	0.198	-----
Verbal Fluency					
Semantic <sup>a</sup>	26.80 ± 4.62	37.60 ± 8.33	36.30 ± 7.53	0.000	A<B, C*
Letter <sup>a</sup>	31.40 ± 11.43	41.60 ± 10.49	38.52 ± 11.31	0.031	A<B*
<b>Verbal Learning and memory</b>					
RAVLT					
Sum of trials 1 to 5 <sup>a</sup>	40.13 ± 8.47	46.15 ± 9.34	48.46 ± 8.94	0.007	A<C*
List B <sup>a</sup>	4.33 ± 1.54	4.90 ± 1.97	5.51 ± 1.78	0.088	-----
Immediate recall <sup>a</sup>	7.20 ± 2.76	9.20 ± 3.46	9.94 ± 3.05	0.017	A<C*
Delayed recall <sup>a</sup>	8.20 ± 2.81	9.10 ± 3.08	9.63 ± 3.20	0.279	-----
Recognition <sup>a</sup>	13.47 ± 1.46	13.70 ± 1.22	14.09 ± 1.36	0.137	-----
<b>Visuospatial</b>					
Rey-O Complex Figure Test <sup>a</sup>	25.03 ± 8.59	30.88 ± 3.20	30.60 ± 3.33	0.021	A<B, C*
Block Design <sup>a</sup>	27.13 ± 11.24	36.05 ± 10.65	39.89 ± 14.38	0.005	A<C*
Bells test <sup>a</sup>	3.93 ± 3.39	2.00 ± 2.27	2.40 ± 2.63	0.132	-----
<b>Language</b>					
Boston Naming Test <sup>a</sup>	28.33 ± 3.14	29.25 ± 1.29	29.00 ± 0.00	0.678	-----
MMSE language score <sup>a</sup>	7.69 ± 0.63	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	0.005	A<B, C*
Vocabulary	11.00 ± 2.68	10.92 ± 3.82	0.78 ± 4.67	0.000	C<A, B*

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; PD = Parkinson's disease; MCI = mild cognitive impairment.

<sup>a</sup>Nonparametric (Kruskal-Wallis or Mann-Whitney *U* test).

<sup>&</sup>p value for one-way analyses of variance.

\*p<.05.

## **CHAPITRE 3**

### **DISCUSSION GÉNÉRALE**

L'objectif principal de cet essai doctoral était d'évaluer les symptômes de l'humeur (dépression et anxiété) et du sommeil (SDE et insomnie) en lien avec la présence d'un TCL dans la MP. Plus spécifiquement, nous voulions évaluer la sévérité de ces symptômes auprès de patients ayant la MP avec un TCL concomitant comparativement à des patients ayant la MP sans TCL et des sujets sains (contrôles). Notre hypothèse était que la sévérité des symptômes de l'humeur et du sommeil serait plus élevée chez les patients ayant un TCL comparativement aux patients sans TCL et aux sujets contrôles. Par ailleurs, nous cherchions à évaluer, chez les patients ayant la MP, l'association entre la sévérité des symptômes de l'humeur (dépression et anxiété) et les performances cognitives, ainsi que celle entre la sévérité des symptômes du sommeil (sommolence diurne et insomnie) et les performances cognitives. Il était prédit qu'une plus grande sévérité des symptômes dépressifs et anxieux serait associée à une performance plus faible aux tests cognitifs. De plus, une plus grande sévérité des symptômes d'insomnie et de somnolence diurne serait associée à des perturbations plus importantes de la cognition.

Les résultats aux BDI-II et BAI révèlent que les patients ayant la MP et un TCL ont des symptômes dépressifs et anxieux plus sévères que les patients sans TCL et les sujets contrôles. De plus, les patients ayant la MP sans TCL ont également des symptômes dépressifs et anxieux plus sévères que les sujets contrôles. Par ailleurs, les patients avec un TCL diffèrent des deux autres groupes au BDI-PC et uniquement des sujets contrôles au BAI-PC. Les résultats montrent également une proportion plus élevée de patients avec un TCL avec des symptômes dépressifs ou anxieux cliniquement significatifs. Par ailleurs, notre étude rapporte dans la MP un lien entre une plus grande sévérité des symptômes dépressifs et une performance plus faible à des tâches cognitives mesurant l'attention/fonctions exécutives et les capacités visuo-spatiales. De plus, une association significative entre la sévérité des symptômes anxieux et les capacités visuo-spatiales seulement est également rapportée. En somme, nos résultats montrent un lien entre les symptômes de l'humeur et le statut cognitif dans la MP.

Par ailleurs, nous n'observons pas de relation significative entre l'insomnie ou la somnolence diurne et le statut cognitif dans la MP : les deux groupes de patients, avec ou sans TCL, sont similaires sur les mesures subjectives et objectives de sommeil et ils ont tous les deux une sévérité plus élevée de symptômes

d'insomnie ou de somnolence comparativement aux sujets contrôles. De plus, aucune association significative n'est rapportée entre les plaintes de sommeil et la performance cognitive.

### 3.1 Le TCL dans la MP

La prévalence du TCL dans les premiers stades de la MP est estimée entre 15 et 25 % selon des études longitudinales (Aarsland et al., 2009; Biundo et al., 2014). Dans les études transversales, tous stades de sévérité de la MP confondus, la prévalence globale du TCL est estimée à 40% (Aarsland et al., 2010 ; Pfeiffer et al., 2014). Il est maintenant bien documenté par des études longitudinales que le TCL dans la MP est un facteur de risque majeur de la démence (Johnson et al., 2016). En effet, Pederson et al. (2017) ont montré un taux de conversion vers une démence de 39% à 50% auprès des patients ayant la MP et un TCL après un suivi de cinq ans. Par ailleurs, une étude systématique et une méta-analyse ont montré que, sur un suivi de moins de trois ans, 20% des patients avec la MP et un TCL ont développé une démence, alors que 28% des patients avec une MP et un TCL sont revenus à une cognition normale au suivi (Saredakis et al., 2019). Dans cette même étude, 25% des patients avec la MP ayant une cognition normale au temps initial ont évolué vers un TCL au suivi, alors que seulement 2% d'entre eux ont développé d'emblée une démence franche (Saredakis et al., 2019). En conclusion, ces résultats soulignent le statut du TCL comme stade intermédiaire entre la cognition normale et la démence dans la MP.

### 3.2 La santé mentale dans la MP en lien avec les troubles cognitifs

Les troubles de l'humeur, comme la dépression et l'anxiété, sont des SNM fréquents dans la MP (Blonder et al., 2011) et peuvent apparaître au stade précoce de la maladie (Weintraub et al., 2015). La prévalence moyenne estimée de la dépression et de l'anxiété dans la MP varie respectivement de 3 à 90 % et de 6 à 55 % (Broen et al., 2016 ; Rejinders et al., 2008). Cette grande variabilité entre les études s'expliquerait entre autres par l'utilisation de différents instruments de mesure et par des critères diagnostiques distincts. À l'instar de notre démarche, d'autres auteurs se sont attardés sur les liens entre la dépression, l'anxiété et le TCL dans la MP (voir la Table supplémentaire de l'article). Comme nous le verrons, il existe à la fois des points de divergence et de convergence entre leurs résultats et les nôtres. Néanmoins, la portée de leurs conclusions est limitée par certaines limites méthodologiques dont nous avons tenu compte dans cette étude.

Ainsi, nos résultats supportent ceux d'autres études qui ont rapporté des symptômes dépressifs plus sévères chez les patients ayant la MP avec un TCL que chez ceux sans TCL (Fan et al., 2020; Lawson et al.,

2014; Leroi et al., 2012; Jones et al., 2016; Stanković et al., 2016). Des résultats similaires ont été obtenus pour la sévérité des symptômes anxieux (Jones et al., 2016 ; Stanković et al., 2016). Par contre, nos résultats vont également à l'encontre d'autres études dans la MP qui suggèrent l'absence de lien entre la prévalence et la sévérité des symptômes de l'humeur et le statut cognitif (Costa et al., 2018; Goldman et al., 2013; Gunn et al., 2014; Lehrner et al. 2014; Petkus et al., 2020; Simon-Gozalbo et al., 2020; Weintraub et al., 2015; Wiesli et al., 2017). Dans plusieurs de ces études, la prise de médicaments psychiatriques n'était pas un critère d'exclusion alors qu'elle est susceptible de modifier les données. Par ailleurs, plusieurs de ces études ont utilisé des échelles qui, contrairement au BDI-II et au BAI, ne sont pas recommandées par la MDS (Leroi et al., 2012 ; Petkus et al., 2020 ; Simon-Gozalbo et al., 2020). Par exemple, Leroi et al. (2012) ont utilisé l'Hospital Anxiety and Depression Scale qui aurait une pauvre sensibilité pour distinguer l'anxiété de la dépression dans cette population (Leentjens et al., 2001). Son emploi pour étudier la phénoménologie des troubles anxieux dans la MP a aussi été critiqué (Leentjens et al., 2008). De plus, d'autres études (Gunn et al., 2014 ; Weintraub et al., 2015 ; Wiesli et al., 2017) ont identifié le TCL selon les critères de la MDS de niveau I, moins sensible et spécifique que ceux de niveau II. Enfin, la plupart de ces études n'incluaient pas un groupe de sujets sains, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Dans la présente étude, les symptômes dépressifs étaient associés à des performances plus faibles aux tests mesurant les fonctions exécutives (attention, flexibilité cognitive et inhibition) et les capacités visuo-spatiales. Szymkowicz et al. (2018) ont investigué la relation entre les symptômes dépressifs et la cognition (mémoire et fonctions exécutives) dans la MP. Ils ont trouvé une association entre la dépression et une moins bonne performance aux tests mesurant les fonctions exécutives. Par ailleurs, contrairement à notre étude, ces auteurs et d'autres ont trouvé une association entre la sévérité des symptômes dépressifs et une faible performance en mémoire verbale (Jones et al., 2019 ; Szymkowicz et al., 2018). Cependant, ces auteurs ont utilisé le Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) pour évaluer la mémoire, qui oblige l'administrateur à ne répéter que trois fois de façon consécutive la même liste de mots à retenir. Ceci pourrait ne pas être suffisamment bénéfique pour l'apprentissage et la mémorisation contrairement au Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) dans lequel l'administrateur doit répéter cinq fois la même liste de mots à retenir, augmentant ainsi les chances de mémorisation. Par ailleurs, contrairement à notre étude, Jones et al., 2019 n'ont pas trouvé de corrélation entre la dépression et les compétences visuospatiales. Dans la présente étude, nous avons administré trois tests mesurant les capacités visuospatiales (Figure complexe de Rey, Block Design, Test des cloches) par opposition à cette dernière



étude qui n'a utilisé qu'un seul test visuospatial (Judgement Line of Orientation). Cependant, nous avons obtenu une corrélation significative qu'avec le Block Design. Ce dernier est un meilleur choix d'instrument de mesure que le Judgement Line of Orientation car il mesure non seulement les capacités visuospatiales mais aussi les capacités visuo-constructives. De plus, il a une plus grande précision pour cibler les patients avec une MP les plus susceptibles de développer une démence (De Roy et al., 2020). Les cliniciens et les chercheurs doivent donc être conscients que la gravité des symptômes dépressifs chez les patients atteints de la MP pourrait être associée à un syndrome dysexécutif susceptible d'exacerber la gravité des déficits cognitifs et de reproduire un diagnostic de DCL chez certains patients. En ce qui concerne la sévérité des symptômes anxieux, nous avons identifié un lien avec une moins bonne performance à un test visuospatial, mais ce résultat ne résiste pas à la correction statistique. L'absence de résultats convergents entre ces études et la nôtre sur les corrélations entre certaines fonctions cognitives et symptômes de l'humeur pourraient être liée à des différences méthodologiques dans les populations étudiées et les différents instruments utilisés.

Nous proposons certaines hypothèses permettant de rendre compte de ces résultats. Tout d'abord, il apparaît plausible qu'un processus pathophysiologique commun soit à l'œuvre entre le déclin cognitif, la dépression et l'anxiété. Nous savons déjà que la neurodégénérescence de la MP ne se limite pas aux neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle touche également les systèmes non dopaminergiques, telles que les voies glutamatergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, histaminergiques et cholinergiques (Chaudhuri et al., 2006). Le déclin cognitif dans la MP serait lié non seulement à l'altération des voies dopaminergiques mais aussi à celle des systèmes non-dopaminergiques. En effet, deux modèles distincts ont été proposés pour expliquer le déclin cognitif dans la MP (Litvan et al., 2012 ; Matinez-Horta et al., 2011; William-Gray et al, 2009). Le premier propose un dysfonctionnement frontostriatal, en lien avec la perte de l'innervation dopaminergique, qui serait associé aux déficits attentionnels et exécutifs rapportés dans la MP (Litvan et al., 2012 ; Matinez-Horta et al., 2011). Le deuxième modèle est davantage lié à des déficits cognitifs d'origine corticale postérieure, basés sur une étiologie non dopaminergique, reflétant un dysfonctionnement associé à des déficits explicites de mémoire et des habiletés visuo-spatiales (Matinez-Horta et al., 2011; William-Gray et al, 2009). Ainsi, il faut non seulement tenir compte de la perte de la dopamine dans le déclin cognitif dans la MP mais aussi du rôle d'autres neurotransmetteurs. Par exemple, l'atteinte du système cholinergique a été fortement impliqué dans la démence associée à la MP grâce à des études en TEP rapportant un déficit cholinergique encore plus important dans les zones corticales dans la MP (Bohnen et al., 2003). Par ailleurs, il y va de

même pour la dépression dans la MP. Comme pour le déclin cognitif, plusieurs études montrent que l'atteinte du système dopaminergique joue un rôle important entre la dépression et la MP. D'après des études anatomopathologiques, la perte des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale serait associée à la dépression dans la MP (Wei et al., 2018). De plus, les neurotransmetteurs non dopaminergiques qui contribuent au déclin cognitif dans la MP joueraient aussi un rôle dans l'humeur. En effet, dans une étude TEP utilisant le C-RTI-32 (un traceur mixte des transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline), l'intensité des lésions noradrénergiques dans le locus coeruleus et les aires limbiques était corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs dans la MP (Remy et al., 2005). De plus, la dénervation cholinergique contribuerait aussi à la présence de symptômes dépressifs dans la MP. En effet, une étude en TEP a montré une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cortex des patients déprimés ayant la MP (Bohnen et al., 2007).

De plus, la neuropathologie de la MP peut affecter des circuits limbiques cortico-striato-thalamocorticaux impliqués dans l'anxiété ce qui pourrait expliquer sa forte prévalence dans la MP (Carey et al., 2020). En outre, une revue systématique a montré que des études d'imagerie fonctionnelle ont révélé une corrélation inverse entre la densité dopaminergique dans le striatum et la sévérité de l'anxiété dans la MP (Wen et al., 2016). Par ailleurs, comme pour le déclin cognitif et la dépression, l'anxiété peut être présente en raison d'altérations des neurotransmetteurs non dopaminergiques tels que la sérotonine, la noradrénaline et la cholinergie (Laurencin & Thobois, 2019). En effet, une étude en imagerie par tomographie par émissions de positons chez des patients avec la MP de novo, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu de traitement dopaminergique, a permis de montrer une corrélation entre la dégénérescence sérotoninergique dans les régions limbiques et la présence d'une dépression et d'une anxiété (Maillet et al., 2016). Finalement, nous pouvons donc conclure qu'il y a des mécanismes non dopaminergiques communs entre les symptômes de l'humeur et le déclin cognitif dans cette population.

Outre ces éléments pathophysiologiques communs, d'autres hypothèses peuvent également être évoquées pour expliquer la prévalence des troubles de l'humeur et du TCL dans la MP. Les patients ayant la MP et un TCL sont généralement plus âgés et sont moins éduqués que les patients ayant la MP sans TCL (Simon-Gozalbo et al., 2020). De plus, ils présentent une plus longue durée de la MP, des niveaux plus élevés d'anxiété, de dépression et une plus grande présence d'hallucinations que les patients cognitivement intacts. Les participants atteints de troubles cognitifs ont également une moins bonne qualité de vie et un impact psychosocial plus sévère de leur maladie, même dans les premiers stades du

déclin cognitif (Simon-Gozalbo et al., 2020). Selon certains auteurs, l'âge avancé dans la MP est associé à un risque de démence beaucoup plus élevé que l'effet de l'âge seul (Zhu et al., 2014), suggérant une sorte d'effet d'interaction entre l'âge et la gravité de la MP dans le risque de démence (Cholerton et al., 2013). En revanche, la relation entre l'âge, le niveau d'études et le TCL n'est pas tout à fait claire (Monastero et al., 2018) mais un niveau de scolarité élevé semble être un facteur protecteur du déclin cognitif.

### 3.3 La qualité du sommeil dans la MP en lien avec les troubles cognitifs

À ce jour, peu d'études se sont attardées sur les liens entre les perturbations du sommeil et le TCL dans la MP (voir la Table supplémentaire de l'article). La grande fréquence de ces perturbations dans cette population justifie pourtant qu'on y porte davantage d'intérêt. Rappelons que la SDE affecte jusqu'à 76% des patients ayant la MP, et que son incidence atteint 6% par an dans cette population (Hobson et al., 2002 ; Loddo et al., 2017). Cette prévalence de la SDE est d'ailleurs nettement plus élevée que celle rapportée dans la population générale (Ghorayeb et al., 2007; Stavitsky et al., 2010 ). Des données similaires sont observées pour l'insomnie, qui affecte près de la moitié des patients avec la MP (Shafazand et al., 2017), et dont la prévalence croît aux stades plus avancés de la maladie, et avec la sévérité des symptômes moteurs et non moteurs (Zhu et al., 2016).

En ce qui a trait aux liens entre l'insomnie et la cognition dans la MP, la littérature révèle à nouveau des résultats contradictoires. Tout d'abord, Goldman et al. (2013) ainsi que Sobreira et al. (2019) ne rapportent aucune différence significative entre des patients avec la MP ayant une cognition normale, un TCL ou une démence sur l'Indice de Qualité du Sommeil de Pittsburgh. Ces résultats sont similaires à ceux de notre étude utilisant le l'ISI. De même, Gunn et al. (2014) n'ont trouvé aucune différence entre les patients avec la MP qui ont ou non un TCL sur The Scales for Outcomes in Parkinson's disease-nighttime-sleep (SCOPA-NS). Cependant, Stanković et al. (2016), utilisant ce même questionnaire, ont montré que les patients ayant la MP et un TCL ont obtenu un score plus élevé que les patients sans TCL. Bien que le SCOPA-NS soit une échelle recommandée par la MDS, elle n'évalue pas les problèmes de sommeil de façon générale (Högl et al., 2010).

Néanmoins, d'autres études soulignent un lien entre l'insomnie et la MP, et concordent plus largement avec d'autres données de la littérature. En effet, Mantovani et al. (2018) ont montré que l'insomnie peut précéder l'apparition des symptômes moteurs dans cette population. De plus, une étude longitudinale chez 412 patients ayant la MP a rapporté que 27% d'entre eux souffraient d'insomnie au moment même

de leur diagnostic, et que 33% en ont développé une dans les années ultérieures (Zhu et al., 2016). La prévalence de l'insomnie s'accroît avec la progression de la maladie, car elle semble résulter d'une combinaison de symptômes moteurs et d'autres troubles du sommeil tels que le syndrome des jambes sans repos, l'apnée obstructive du sommeil obstructive (Zuzuárregui et al., 2020), le trouble comportemental en sommeil paradoxal et les mouvements périodiques des membres du sommeil (Gros et al., 2017), qui contribuent à fragmenter le sommeil. Les symptômes moteurs de la MP comme les tremblements, la rigidité, les crampes des membres inférieurs et la dystonie (Chahine et al., 2017 ; Gros et al., 2017) peuvent également contribuer à l'insomnie ou à une efficacité de sommeil réduite (Louter et al., 2013).

Pour ce qui est de la SDE, plusieurs études utilisant l'ESS ont montré une prévalence similaire chez les patients avec la MP avec ou sans TCL (Fan et al., 2020; Goldman et al., 2013 ; Sobreira et al., 2019). Des résultats semblables ont été obtenus par d'autres études utilisant le Scales for Outcomes in Parkinsons disease; daytime sleepiness (Gunn et al., 2014 ; Stanković et al., 2016). Par contre, Goldman et al. (2013) ont montré une SDE plus élevée chez les patients ayant la MP et une démence comparativement à ceux avec ou sans TCL. Dans l'ensemble, la prévalence de la SDE est similaire auprès de patients avec une MP ayant ou non un TCL, mais elle s'avère à plus élevée auprès de patients avec une MP ayant une démence.

Dans l'ensemble, notre étude a pris en considération certaines limites méthodologiques attribuées à ces travaux, comme l'utilisation d'outils non recommandés par la MDS pour l'évaluation de la SDE et de l'insomnie, l'absence d'un examen polysomnographie (PSG) pour éliminer d'autres troubles du sommeil et l'absence d'un groupe contrôle sain permettant de mieux interpréter les résultats. Il est également suggéré que la SDE serait présente dès les premiers stades de la MP (Breen et al., 2014), de même que dans la phase prodromale (Chahine et al., 2017 ; Gao et al., 201; Mantovani et al., 2018). En effet, dans une étude portant sur 3 076 participants sans trouble neurologique, le risque de développer la MP sur une période de 10 ans était trois fois plus élevé chez les personnes avec une SDE comparativement à celles sans SDE (Abbott et al., 2005).

En ce qui a trait aux paramètres objectifs du sommeil, nos résultats avec la PSG révèlent que les patients ayant la MP sans TCL avaient une efficacité de sommeil réduite et des éveils après le sommeil (WASO) plus élevés que les sujets contrôles. Une étude précédente a trouvé des résultats similaires sur les stades du sommeil par rapport à la présente étude en utilisant l'actigraphie (Gunn et al., 2014). Les patients avec la

MP avec ou sans TCL avaient une efficacité de sommeil significativement diminuée et une plus grande quantité de WASO par rapport aux sujets contrôles. De plus, les patients avec un TCL avaient une efficacité de sommeil significativement plus faible et un WASO plus élevé par rapport aux patients sans TCL (Gunn et al., 2014). Toutefois, cette étude souffre de faiblesses méthodologiques. Les deux groupes de patients n'étaient pas homogènes sur les variables cliniques : les patients avec un TCL avaient des symptômes moteurs plus sévères que les patients sans TCL. Aussi, on ne peut exclure que cette réduction de l'efficacité du sommeil soit spécifiquement liée à des manifestations motrices comme la rigidité axiale ou la bradykinésie, dont il est connu qu'ils entraînent des éveils nocturnes et des périodes de WASO plus longues.

Par ailleurs, les patients avec un TCL de notre étude avaient un pourcentage de stade N2 réduit. Ce dernier résultat est en lien avec ceux de Latreille et al., (2015) qui ont montré que des patients avec la MP ayant développé une démence après un suivi moyen de quatre ans avaient un pourcentage de stade N2 diminué au temps initial. Ceci suggère un rôle critique du stade de sommeil N2 en lien avec la cognition dans la MP.

La SDE partage une pathophysiologie commune avec la MP, les symptômes du sommeil apparaissant aux stades 2 et 3 du modèle de Braak (Del Tredici et al., 2016). Ainsi, la SDE pourrait être considérée comme une manifestation des troubles de la régulation du sommeil et de l'éveil dans la MP. En effet, la SDE dans la MP serait associée à une neurodégénérescence des noyaux du tronc cérébral faisant partie des systèmes d'éveil ascendants, en particulier le locus coeruleus (noradrénergique), le noyau moteur dorsal du nerf vague (noradrénergique), le noyau du raphé dorsal (sérotoninergique) et le noyau tubéromamillaire (histaminergique) (Liu et al., 2020). L'atteinte des systèmes adénoenergiques (un neurotransmetteur qui favorise les stades de sommeil lent) serait également impliquée (Liu et al., 2020). En somme, la dégénérescence des neurones contrôlant l'éveil et le sommeil dans la MP contribuerait grandement aux troubles de sommeil, dont la SDE (Bliwise et al., 2013; Sulzer et al., 2013).

Outre le processus pathologique lui-même, d'autres facteurs propres à la MP semblent contribuer aux perturbations de sommeil. Ainsi, ces patients présentent des symptômes moteurs persistant durant la nuit, y compris de la rigidité, des tremblements et une mauvaise mobilité au lit, qui peuvent nuire à la qualité de leur sommeil (Zhu et al., 2020). De plus, les patients avec la MP appartiennent généralement à une tranche d'âge plus élevée, et partagent avec cette population des problèmes généraux liés au vieillissement comme la nycturie, des changements circadiens physiologiques liés à l'âge et des douleurs

articulaires, qui peuvent contribuer à la fragmentation de leur sommeil (Zhu et al., 2020). Il appert donc que l'étiologie des troubles du sommeil nocturne dans la MP serait multifactorielle (Zhu et al, 2020).

### 3.4 Les symptômes non-moteurs dans la MP

L'une des spécificités de la présente étude est qu'elle est l'une des seules à avoir investigué à la fois la relation entre l'humeur et le sommeil en lien avec le statut cognitif dans la MP. En effet, nous n'avons pu répertorier que quelques études ayant un champ d'investigation similaire. Ainsi, Zhu et al. (2020) ont étudié les perturbations du sommeil et les troubles de l'humeur auprès de sous-groupes de patients avec la MP avec et sans déficit cognitif. Ils ont utilisé le Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS Questionnaire) pour évaluer les SNM, le Hamilton Depression Scale (HDS) pour la dépression, la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) pour l'anxiété, le MoCA pour les déficits cognitifs et le PD Sleep Scale pour les perturbations du sommeil. Dans les deux sous-groupes, ceux qui présentaient des perturbations du sommeil avaient des scores plus élevés aux échelles mesurant les symptômes anxieux et dépressifs. Cette étude suggère que les patients avec la MP souffrant de perturbations du sommeil sont plus à risque d'avoir des symptômes anxieux et dépressifs, qu'ils aient un déficit cognitif ou non. Néanmoins, l'étude ne distinguait pas les différents types de perturbations du sommeil dont souffraient les patients, comme l'insomnie ou de la SDE. De plus, elle utilisait le MoCA, un outil de dépistage qui n'a pas la même sensibilité qu'une batterie de tests neuropsychologiques pour détecter des performances déficitaires.

Kurtis et al. (2013) ont également investigué la relation entre les perturbations du sommeil et les SNM d'ordre thymique et cognitif. L'insomnie et la SDE y étaient mesurées avec le Scale for Outcome in Parkinson Disease-Sleep (SCOPA-S), les déficits cognitifs avec le SCOPA-cognition et les troubles de l'humeur avec la Hospital Anxiety and Depression Scale. Les résultats de l'étude ont montré que la dépression et l'anxiété étaient corrélées de façon modérée aux perturbations du sommeil. On y relevait aussi que l'insomnie était plus sévère chez les patients avec la MP souffrant d'anxiété et de dépression. De plus, une analyse de régression multiple a montré que la dépression influençait l'insomnie. D'autre part, ils concluaient que l'insomnie et la SDE étaient associées à la présence de déficits cognitifs. Néanmoins, le TCL n'était pas évalué par une batterie complète de tests neuropsychologiques. Par ailleurs, les instruments de mesure utilisés pour l'insomnie et la SDE ne sont pas spécifiques à ces conditions, et ne permettent que d'évaluer la nature des perturbations de sommeil.

Enfin, Junho et al. (2018) ont montré une association entre les perturbations du sommeil, les troubles de l'humeur et les déficits cognitifs chez les patients avec la MP. Le BDI-II et la HDR y étaient utilisés pour évaluer la sévérité des symptômes dépressifs, et la HARS pour évaluer celle des symptômes anxieux. La qualité de sommeil était mesurée par la Parkinson Disease Sleep Scale et la SDE avec l'ESS. De plus, l'évaluation du fonctionnement cognitif a été effectuée à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) et du Frontal Assessment Battery, plus spécifique aux fonctions exécutives. Leurs résultats ont montré que les perturbations du sommeil sont fréquentes dans la MP, et qu'une moins bonne qualité de sommeil est associée à des symptômes dépressifs et anxieux plus sévères, à de moins bonnes performances cognitives et à une plus grande sévérité des symptômes moteurs. Ils ont également fait une analyse multivariée où il ressortait que l'âge avancé et la sévérité de l'anxiété sont des prédicteurs significatifs d'une moins bonne qualité de sommeil. À nouveau, l'absence d'évaluation neuropsychologique complète constitue une limitation significative, puisque le MMSE n'est qu'un outil de dépistage et ne permet pas le diagnostic formel du TCL.

Pour conclure, malgré certaines limitations méthodologiques ces études semblent indiquer un lien entre les perturbations de sommeil et les symptômes de l'humeur dans la MP.

### 3.5 Forces et limites de l'étude

Il existe plusieurs études qui ont investigué dans la MP la relation entre la dépression/anxiété et SDE/insomnie en lien avec le TCL. Par contre, la méthodologie entre ces études diffère substantiellement et plusieurs ont des failles, ce qui limitent la portée des résultats. Dans cet essai doctoral, nous avons : 1) comparé les symptômes de l'humeur et du sommeil entre trois groupes homogènes en fonction de leurs variables démographiques et cliniques, 2) diagnostiqué le TCL sur la base des critères proposés par la MDS (Litvan et al., 2012), 3) inclus un groupe contrôle sain pour une meilleure interprétation des résultats, 4) utilisé des échelles « recommandées » ou « suggérées » selon la MDS pour évaluer les symptômes de l'humeur et du sommeil, 5) exclu tous les patients avec la MP et les témoins prenant une médication psychiatrique ou pouvant influencer le sommeil, 6) administré une PSG à tous les participants. Par conséquent, notre étude tient compte de plusieurs des limites méthodologiques des études antérieures.

Par ailleurs, cet essai comporte des limites. Premièrement, nous n'avons pas mené d'évaluation systématique selon les critères du DSM-V. Nous avons examiné la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux sans poser un diagnostic comme tel. Des études ont montré que la prévalence des symptômes

dépressifs est plus élevée que la prévalence de la dépression majeure dans la MP (Reijnders et al., 2008). En effet, dans notre étude, les patients avec la MP souffraient pour la majorité de symptômes s'apparentant à ceux d'une dépression mineure. De plus, nous n'avons pas évalué systématiquement la sévérité des symptômes d'apathie alors que c'est un SNM fréquent dans la MP et qui peut être confondu avec la dépression ou la fatigue. Une autre limitation de notre étude est, en raison du faible échantillon de patients avec un TCL, de ne pas pouvoir examiner les liens entre les différents sous-types de TCL (amnésique vs non-amnésique) et les symptômes de l'humeur ou du sommeil. Enfin, bien que nos participants aient été rigoureusement sélectionnés, la taille des groupes demeure en effet petite, ce qui limite la puissance statistique (des différences non-significatives pourraient s'avérer significatives) et la généralisation des résultats.



## **CHAPITRE 4**

### **CONCLUSION**

En conclusion, le présent essai doctoral a pris en compte plusieurs failles méthodologiques rencontrées dans la littérature sur l'étude de l'humeur et du sommeil dans la MP en lien avec le statut cognitif. Nous avons mené notre étude en limitant les variables confondantes, en utilisant des échelles validées dans la population avec la MP et en considérant les critères diagnostiques du TCL selon le niveau II de la MDS. Nos résultats suggèrent que la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux dans la MP est liée au TCL. Par ailleurs, dans la MP, la sévérité des symptômes de SDE et d'insomnie ne semble pas varier en fonction du statut cognitif, et serait plutôt lié à la MP comme tel.

## ANNEXE A

### ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

#### Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

**La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.**

(NB. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom : .....	Nom : .....	Date de naissance: .....
Date du test : .....	Ronflement? ..... oui ..... Non .....	

**Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :**

*Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.*

notez 0 : si c'est exclu. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: aucune chance,  
notez 1 : si ce n'est pas impossible. «Il y a un petit risque»: faible chance,  
notez 2 : si c'est probable. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance moyenne,  
notez 3 : si c'est systématique. «Je somnolerais à chaque fois» forte chance.

- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occupé à lire un document .....  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent .....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool .....   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage .....  | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total ( de 0 à 24) :

- En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.
- De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.
- Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

## ANNEXE B

### INDEX DE SÉVÉRITÉ DE L'INSOMNIE

#### Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Pour chacune des questions, veuillez encrer le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÊTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

**Échelle de correction/interprétation:**

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = \_\_\_\_\_

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

ANNEXE C

BECK DEPRESSION INVENTORY-II


**Beck Depression Inventory**
**Baseline**

V 0477
 CRTN: \_\_\_\_\_ CRF number: \_\_\_\_\_
Page 14
patient initials: \_\_\_\_\_


Date: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Marital Status: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Sex: \_\_\_\_\_  
 Occupation: \_\_\_\_\_ Education: \_\_\_\_\_

**Instructions:** This questionnaire consists of 21 groups of statements. Please read each group of statements carefully, and then pick out the **one** statement in each group that best describes the way you have been feeling during the past two weeks, including today. Circle the number beside the statement you have picked. If several statements in the group seem to apply equally well, circle the highest number for that group. Be sure that you do not choose more than one statement for any group, including Item 16 (Changes in Sleeping Pattern) or Item 18 (Changes in Appetite).

<p><b>1. Sadness</b></p> <p>0 I do not feel sad.                  1 I feel sad much of the time.                  2 I am sad all the time.                  3 I am so sad or unhappy that I can't stand it.</p> <p><b>2. Pessimism</b></p> <p>0 I am not discouraged about my future.                  1 I feel more discouraged about my future than I used to be.                  2 I do not expect things to work out for me.                  3 I feel my future is hopeless and will only get worse.</p> <p><b>3. Past Failures</b></p> <p>0 I do not feel like a failure.                  1 I have failed more than I should have.                  2 As I look back, I see a lot of failures.                  3 I feel I am a total failure as a person.</p> <p><b>4. Loss of Pleasure</b></p> <p>0 I get as much pleasure as I ever did from the things I enjoy.                  1 I don't enjoy things as much as I used to.                  2 I get very little pleasure from the things I used to enjoy.                  3 I can't get any pleasure from the things I used to enjoy.</p> <p><b>5. Guilty Feelings</b></p> <p>0 I don't feel particularly guilty.                  1 I feel guilty over many things I have done or should have done.                  2 I feel quite guilty most of the time.                  3 I feel guilty all of the time.</p>	<p><b>6. Punishment Feelings</b></p> <p>0 I don't feel I am being punished.                  1 I feel I may be punished.                  2 I expect to be punished.                  3 I feel I am being punished.</p> <p><b>7. Self-Dislike</b></p> <p>0 I feel the same about myself as ever.                  1 I have lost confidence in myself.                  2 I am disappointed in myself.                  3 I dislike myself.</p> <p><b>8. Self-Criticalness</b></p> <p>0 I don't criticize or blame myself more than usual.                  1 I am more critical of myself than I used to be.                  2 I criticize myself for all of my faults.                  3 I blame myself for everything bad that happens.</p> <p><b>9. Suicidal Thoughts or Wishes</b></p> <p>0 I don't have any thoughts of killing myself.                  1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.                  2 I would like to kill myself.                  3 I would kill myself if I had the chance.</p> <p><b>10. Crying</b></p> <p>0 I don't cry anymore than I used to.                  1 I cry more than I used to.                  2 I cry over every little thing.                  3 I feel like crying, but I can't.</p>
---	--



<p><b>11. Agitation</b></p> <p>0 I am no more restless or wound up than usual.</p> <p>1 I feel more restless or wound up than usual.</p> <p>2 I am so restless or agitated that it's hard to stay still.</p> <p>3 I am so restless or agitated that I have to keep moving or doing something.</p> <p><b>12. Loss of Interest</b></p> <p>0 I have not lost interest in other people or activities.</p> <p>1 I am less interested in other people or things than before.</p> <p>2 I have lost most of my interest in other people or things.</p> <p>3 It's hard to get interested in anything.</p> <p><b>13. Indecisiveness</b></p> <p>0 I make decisions about as well as ever.</p> <p>1 I find it more difficult to make decisions than usual.</p> <p>2 I have much greater difficulty in making decisions than I used to.</p> <p>3 I have trouble making any decisions.</p> <p><b>14. Worthlessness</b></p> <p>0 I do not feel I am worthless.</p> <p>1 I don't consider myself as worthwhile and useful as I used to.</p> <p>2 I feel more worthless as compared to other people.</p> <p>3 I feel utterly worthless.</p> <p><b>15. Loss of Energy</b></p> <p>0 I have as much energy as ever.</p> <p>1 I have less energy than I used to have.</p> <p>2 I don't have enough energy to do very much.</p> <p>3 I don't have enough energy to do anything.</p> <p><b>16. Changes in Sleeping Pattern</b></p> <p>0 I have not experienced any change in my sleeping pattern.</p> <p>1a I sleep somewhat more than usual.</p> <p>1b I sleep somewhat less than usual.</p> <p>2a I sleep a lot more than usual.</p> <p>2b I sleep a lot less than usual.</p> <p>3a I sleep most of the day.</p> <p>3b I wake up 1-2 hours early and can't get back to sleep.</p>	<p><b>17. Irritability</b></p> <p>0 I am no more irritable than usual.</p> <p>1 I am more irritable than usual.</p> <p>2 I am much more irritable than usual.</p> <p>3 I am irritable all the time.</p> <p><b>18. Changes in Appetite</b></p> <p>0 I have not experienced any change in my appetite.</p> <p>1a My appetite is somewhat less than usual.</p> <p>1b My appetite is somewhat greater than usual.</p> <p>2a My appetite is much less than before.</p> <p>2b My appetite is much greater than usual.</p> <p>3a I have no appetite at all.</p> <p>3b I crave food all the time.</p> <p><b>19. Concentration Difficulty</b></p> <p>0 I can concentrate as well as ever.</p> <p>1 I can't concentrate as well as usual.</p> <p>2 It's hard to keep my mind on anything for very long.</p> <p>3 I find I can't concentrate on anything.</p> <p><b>20. Tiredness or Fatigue</b></p> <p>0 I am no more tired or fatigued than usual.</p> <p>1 I get more tired or fatigued more easily than usual.</p> <p>2 I am too tired or fatigued to do a lot of the things I used to do.</p> <p>3 I am too tired or fatigued to do most of the things I used to do.</p> <p><b>21. Loss of Interest in Sex</b></p> <p>0 I have not noticed any recent change in my interest in sex.</p> <p>1 I am less interested in sex than I used to be.</p> <p>2 I am much less interested in sex now.</p> <p>3 I have lost interest in sex completely.</p>
--	---

3456789101112 ABCDE

	Subtotal Page 2
	Subtotal Page 3
	Total Score

## ANNEXE D

### INVENTAIRE DE BECK POUR L'ANXIÉTÉ

#### Inventaire de Beck pour l'anxiété

Nom : ..... Prénom ..... Date ..... Résultat .....

Voici la liste de symptômes courants dus à l'anxiété. Veuillez lire chaque symptôme attentivement. Indiquez, en encadrant le chiffre approprié, à quel degré vous avez été affecté par chacun de ces symptômes **au cours de la semaine dernière, aujourd'hui inclus**.

	Au cours des derniers jours, j'ai été affecté par ...	Pas du tout	Un peu, ce ne m'a pas beaucoup dérangé(e)	Modérément. C'était très déplaisant mais supportable	Beaucoup. Je pouvais à peine le supporter
1.	Sensation d'engourdissement ou de picotement	0	1	2	3
2.	Bouffées de chaleur	0	1	2	3
3.	« Jambes molles », tremblements dans les jambes	0	1	2	3
4.	Incapacité à se détendre	0	1	2	3
5.	Crainte que le pire ne survienne	0	1	2	3
6.	Etourdissements ou vertiges, désorientation	0	1	2	3
7.	Battements cardiaques marqués ou rapides	0	1	2	3
8.	Mal assuré(a), manque d'assurance dans mes mouvements	0	1	2	3
9.	Je suis terrifié(e)	0	1	2	3
10.	Nervosité	0	1	2	3
11.	Sensation d'étouffement	0	1	2	3
12.	Tremblements des mains	0	1	2	3
13.	Tremblements, je suis chancelant(e)	0	1	2	3
14.	Crainte de perdre le contrôle de soi	0	1	2	3
15.	Respiration difficile	0	1	2	3
16.	Peur de mourir	0	1	2	3
17.	Sensation de peur, j'ai la frousse	0	1	2	3
18.	Indigestion ou malaise abdominal	0	1	2	3
19.	Sensation de défaillance ou d'évanouissement	0	1	2	3
20.	Rougisement du visage	0	1	2	3
21.	Transpiration (non associée à la chaleur)	0	1	2	3

## RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*, *60*(3), 387-392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387>
- 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), 1121-1126. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, *289*(1-2), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034>
- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(15), 2175-2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Nelson, J. S., ... & Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, *65*(9), 1442-1446. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>
- Amara, A. W., Chahine, L. M., Caspell-Garcia, C., Long, J. D., Coffey, C., Högl, B., ... & Simuni, T. (2017). Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *88*(8), 653-662. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315023>
- American Academy of Sleep Medicine (2005). International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*, 51-55.
- APA, A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. The American Psychiatric Association.
- Arnulf, I., Konofal, E., Merino-Andreu, M., Houeto, J. L., Mesnage, V., Welter, M. L., ... & Agid, Y. (2002). Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*, *58*(7), 1019-1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.7.1019>
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Dotto, P. D. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(11), 1641-1649. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine*, *2*(4), 297-307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
- Beck, A. T., Guth, D., Steer, R. A., & Ball, R. (1997). Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behaviour research and therapy*, *35*(8), 785-791. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00025-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00025-9)

- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1990). Manual for the Beck anxiety inventory. *San Antonio, TX: Psychological Corporation.*
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio, 78*(2), 490-498.
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., ... & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders, 30*(12), 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Bernal-Pacheco, O., Limotai, N., Go, C. L., & Fernandez, H. H. (2012). Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *The neurologist, 18*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823d7abb>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.009>
- Bliwise, D. L., Trotti, L. M., Juncos, J. J., Factor, S. A., Freeman, A., & Rye, D. B. (2013). Daytime REM sleep in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders, 19*(1), 101-103. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.08.003>
- Blonder, L. X., & Slevin, J. T. (2011). Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behavioural neurology, 24*(3), 201-217. <https://doi.org/10.3233/BEN-2011-0329>
- Bogdanova, Y., & Cronin-Golomb, A. (2012). Neurocognitive correlates of apathy and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease, 2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/793076>
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., ... & DeKosky, S. T. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of neurology, 60*(12), 1745-1748. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1745>
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 78*(6), 641-643. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100073>
- Bonnet, A. M., Jutras, M. F., Czernecki, V., Corvol, J. C., & Vidailhet, M. (2012). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinson's disease, 2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/198316>
- Bower, J. H., Grossardt, B. R., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Colligan, R. C., Geda, Y. E., ... & Rocca, W. A. (2010). Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Movement disorders, 25*(13), 2105-2113. <https://doi.org/10.1002/mds.23230>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology, 70*(20), 1916-1925. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f>



- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental neurology*, 212(1), 226-229. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.001>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1), 121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Breen, D. P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J. M., Reddy, A. B., & Barker, R. A. (2014). Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(5), 589-595. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British journal of clinical psychology*, 21(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- 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), 346-352. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86>
- Broen, M. P., Moonen, A. J., Kuijf, M. L., Dujardin, K., Marsh, L., Richard, I. H., ... & Leentjens, A. F. (2015). Factor analysis of the Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(2), 142-146. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.016>
- Broen, M. P., Narayan, N. E., Kuijf, M. L., Dissanayaka, N. N., & Leentjens, A. F. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 31(8), 1125-1133. <https://doi.org/10.1002/mds.26643>
- Brown, R. G., Landau, S., Hindle, J. V., Playfer, J., Samuel, M., Wilson, K. C., ... & Burn, D. J. (2011). Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(7), 803-809. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2010.213652>
- Bušková, J., Klempíř, J., Majerová, V., Picmausová, J., Šonka, K., Jech, R., ... & Růžička, E. (2011). Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 258(12), 2254-2259. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6109-7>
- Carey, G., Görmezoğlu, M., de Jong, J. J., Hofman, P. A., Backes, W. H., Dujardin, K., & Leentjens, A. F. (2020). Neuroimaging of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, 36(2), 327-339. <https://doi.org/10.1002/mds.28404>
- Carter, J., Carroll, V. S., Lannon, M. C., Vetere-Overfield, B., & Baker, R. (1990). Sleep disruption in untreated Parkinson's disease. *Neurology*, 40(suppl 1), 220.

- Caviness, J.N., Driver - Dunckley, E., Connor, D.J., Sabbagh, M.N., Hentz, J.G., Noble, B., Evidente, V.G.H., Shill, H.A. & Adler, C.H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9), 1272-1277. <https://doi.org/10.1002/mds.21453>
- Chahine, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. (2017). A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep medicine reviews*, 35, 33-50. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.08.001>
- Chahine, L.M., Daley, J., Horn, S., Duda, J.E., Colcher, A., Hurtig, H., Cantor, C. & Dahodwala, N. (2013). Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(10), 859-863. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.009>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism & related disorders*, 17(10), 717-723. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.018>
- Chellappa, S. L., Schröder, C., & Cajochen, C. (2009). Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link?. *Sleep medicine*, 10(5), 505-514. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.05.010>
- Cholerton, B. A., Zabetian, C. P., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson, A., Espay, A. J., ... & Leverenz, J. B. (2013). Pacific Northwest Udall Center of excellence clinical consortium: study design and baseline cohort characteristics. *Journal of Parkinson's disease*, 3(2), 205-214. <https://doi.org/10.3233/JPD-130189>
- Ciurleo, R., Corallo, F., Bonanno, L., Lo Buono, V., Di Lorenzo, G., Versaci, R., ... & Marino, S. (2018). Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *Journal of Neurology*, 265(9), 2005-2014. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8951-3>
- Coelho, F. M., Narayansingh, M., & Murray, B. J. (2011). Testing sleepiness and vigilance in the sleep laboratory. *Current opinion in pulmonary medicine*, 17(6), 406-411. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834b7e04>
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Scalici, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2018). Apathy in individuals with Parkinson's disease associated with mild cognitive impairment. A neuropsychological investigation. *Neuropsychologia*, 118, 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.016>
- Cui, S. S., Du, J. J., Fu, R., Lin, Y. Q., Huang, P., He, Y. C., ... & Chen, S. D. (2017). Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease. *BMC geriatrics*, 17(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0666-2>

- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*, 149(4), 443. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.4.443>
- de la Riva, P., Smith, K., Xie, S. X., & Weintraub, D. (2014). Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology*, 83(12), 1096-1103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000801>
- Defebvre, L., & Vérin, M. (2015). *La maladie d'Alzheimer*. Elsevier Masson.
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$  - synuclein pathology. *Neuropathology and applied neurobiology*, 42(1), 33-50. <https://doi.org/10.1111/nan.12298>
- Delgado - Alvarado, M., Gago, B., Navalpotro - Gomez, I., Jiménez - Urbieto, H., & Rodriguez - Oroz, M. C. (2016). Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(6), 861-881. <https://doi.org/10.1002/mds.26662>
- Deng, X., Tang, C. Y., Zhang, J., Zhu, L., Xie, Z. C., Gong, H. H., ... & Xu, R. S. (2016). The cortical thickness correlates of clinical manifestations in the mid-stage sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 633, 279-289. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.042>
- D'Iorio, A., Vitale, C., Piscopo, F., Baiano, C., Falanga, A. P., Longo, K., ... & Santangelo, G. (2017). Impact of anxiety, apathy and reduced functional autonomy on perceived quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 43, 114-117. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.003>
- Dissanayaka, N. N., Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., ... & ICICLE-PD study group. (2017). Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 36, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.001>
- Dissanayaka, N. N., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J. D., Silburn, P. A., Byrne, G. J., ... & Mellick, G. D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders*, 25(7), 838-845. <https://doi.org/10.1002/mds.22833>
- Dissanayaka, N. N., Sellbach, A., Silburn, P. A., O'Sullivan, J. D., Marsh, R., & Mellick, G. D. (2011). Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of affective disorders*, 132(1-2), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.021>
- Dissanayaka, N. N., Torbey, E., & Pachana, N. A. (2015). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *International Psychogeriatrics*, 27(11), 1777-1784. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000885>
- Driver, J. A., Logroscino, G., Gaziano, J. M., & Kurth, T. (2009). Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 72(5), 432-438. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341769.50075.bb>

- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., ... & Korczyn, A. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders*, 22(16), 2314-2324. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Edition, F. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc, 21, 591-643
- Ehgoetz Martens, K. A., Silveira, C. R., Intzandt, B. N., & Almeida, Q. J. (2018). State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 32(8), 950. <https://doi.org/10.1037/neu0000478>
- Escourolle, R., De Recondo, J., & Gray, F. (1970). Monoamines Noyaux gris centraux et syndromes de Parkinson.
- Eser, H. Y., Bora, H. A., & KURUOĞLU, A. (2017). Depression and Parkinson disease: prevalence, temporal relationship, and determinants. *Turkish journal of medical sciences*, 47(2), 499-503. <https://doi.org/10.3906/sag-1603-101>
- Fan, Y., Liang, X., Han, L., Shen, Y., Shen, B., Chen, C., ... & Tang, Y. (2020). Determinants of Quality of Life According to Cognitive Status in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 269. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00269>
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., ... & Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel - based morphometry study. *Movement Disorders*, 23(1), 42-46. <https://doi.org/10.1002/mds.21765>
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., & Lyonnais-Lafond, G. (2015). Cognition and the sleep-wake cycle in Parkinson's disease. In *Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease*, 183-194. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1631-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1631-9_14)
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte - Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- Gallagher, D., Kiss, A., Lanctot, K. L., & Herrmann, N. (2018). Toward prevention of mild cognitive impairment in older adults with depression: an observational study of potentially modifiable risk factors. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(1), 26448.
- Gao, J., Huang, X., Park, Y., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2011). Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. *American journal of epidemiology*, 173(9), 1032-1038. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq478>
- Geny, C. (2009). Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurologie. com*, 1(5), 149-153.
- Ghorayeb, I., Loundou, A., Auquier, P., Dauvilliers, Y., Bioulac, B., & Tison, F. (2007). A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(11), 1567-1572. <https://doi.org/10.1002/mds.21541>

- Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2006). The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 248(1-2), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.015>
- Goldman, J. G., Ghode, R. A., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(9), 806-811. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.006>
- Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*, 102(6), 441. PMID: 22193376; PMCID: PMC3370887.
- Goldman, J. G., Williams - Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 29(5), 608-621. <https://doi.org/10.1002/mds.25866>
- Gómez - Esteban, J. C., Zarranz, J. J., Lezcano, E., Velasco, F., Ciordia, R., Rouco, I., ... & Bilbao, I. (2006). Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), 983-988. <https://doi.org/10.1002/mds.20874>
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, 138(6), 1454-1476. <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>
- Gros, P., & Videnovic, A. (2017). Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Current sleep medicine reports*, 3(3), 222-234. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0079-y>
- Gunn, D. G., Naismith, S. L., Terpening, Z., & Lewis, S. J. (2014). The relationships between poor sleep efficiency and mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(2), 77-84. <https://doi.org/10.1177/0891988713509135>
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*, 23(6), 837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Hessen, E., Stav, A. L., Auning, E., Selnes, P., Blomsø, L., Holmeide, C. E., ... & Aarsland, D. (2016). Neuropsychological profiles in mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Parkinson's disease*, 6(2), 413-421. <https://doi.org/10.3233/JPD-150761>
- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. (2016). The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 46(4), 292-300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
- Hobson, D. E., Lang, A. E., Martin, W. W., Razmy, A., Rivest, J., & Fleming, J. (2002). Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *Jama*, 287(4), 455-463. <https://doi.org/10.1001/jama.287.4.455>

- Hobson, P., & Meara, J. (2015). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16 - year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(10), 1048-1055. <https://doi.org/10.1002/gps.4261>
- Högl, B., Arnulf, I., Comella, C., Ferreira, J., Iranzo, A., Tilley, B., ... & Goetz, C. G. (2010). Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 25(16), 2704-2716. <https://doi.org/10.1002/mds.23190>
- Hoogland, J., Boel, J. A., de Bie, R. M., Geskus, R. B., Schmand, B. A., Dalrymple - Alford, J. C., ... & MDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease" . (2017). Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Movement Disorders*, 32(7), 1056-1065. <https://doi.org/10.1002/mds.27002>
- Hsu, Y. T., Liao, C. C., Chang, S. N., Yang, Y. W., Tsai, C. H., Chen, T. L., & Sung, F. C. (2015). Increased risk of depression in patients with Parkinson disease: a nationwide cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(9), 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.10.011>
- Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. Terminology and Technical Specification.
- Iranzo, A. (2016). Sleep in Neurodegenerative Diseases. *Sleep Medicine Clinics*, 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.011>
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1343-1349. <https://doi.org/10.1002/mds.20974>
- Jausset, I., Bouyer, J., Ancelin, M. L., Akbaraly, T., Peres, K., Ritchie, K., ... & Dauvilliers, Y. (2011). Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*, 34(8), 1103-1110. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1170>
- Jenny, A. L., Meyer, A., Handabaka, I., Calabrese, P., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2020). Nonmotor-Related Quality of Life in Parkinson's Patients with Subjective Memory Complaints: Comparison with PDQ-39. *Parkinson's Disease*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7953032>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14(6), 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Johnson, D. K., & Galvin, J. E. (2011). Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 31(2), 98-108. <https://doi.org/10.1159/000323570>
- Johnson, D. K., Langford, Z., Garnier-Villarreal, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2016). Onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 30(2), 127. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000088>
- Jones, J. D., Kurniadi, N. E., Kuhn, T. P., Szymkowicz, S. M., Bunch, J., & Rahmani, E. (2019). Depressive symptoms precede cognitive impairment in de novo Parkinson's disease patients: Analysis of the PPMI cohort. *Neuropsychology*, 33(8), 1111. <https://doi.org/10.1037/neu0000583>

- Jones, J. D., Mangal, P., Lafo, J., Okun, M. S., & Bowers, D. (2016). Mood differences among Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 28(3), 211-216. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15090221>
- Jucker, M., & Walker, L. C. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, 501(7465), 45-51. <https://doi.org/10.1038/nature12481>
- Junho, B. T., Kummer, A., Cardoso, F. E., Teixeira, A. L., & Rocha, N. P. (2018). Sleep quality is associated with the severity of clinical symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, 118(1), 85-91. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0868-6>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kawada, T., Anang, J. B., & Postuma, R. (2015). Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology*, 84(12), 1285-1286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001408>
- Kay, D. B., Tanner, J. J., & Bowers, D. (2018). Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain and behavior*, 8(6), e00967. <https://doi.org/10.1002/brb3.967>
- Khedr, E. M., Abdelrahman, A. A., Elserogy, Y., Zaki, A. F., & Gamea, A. (2020). Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00253-5>
- Konitsiotis, S., Bostantjopoulou, S., Chondrogiorgi, M., Katsarou, Z., Tagaris, G., Mavromatis, I., ... & Greek Parkinson Study Group. (2014). Clinical characteristics of Parkinson's disease patients in Greece: A multicenter, nation-wide, cross-sectional study. *Journal of the neurological sciences*, 343(1-2), 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.003>
- Kurtis, M. M., Rodriguez-Blazquez, C., Martinez-Martin, P., & ELP Group. (2013). Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(12), 1152-1155. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.026>
- Lambert, G., Johansson, M., Ågren, H., & Friberg, P. (2000). Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Archives of general psychiatry*, 57(8), 787-793. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.8.787>
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Panisset, M., ... & Gagnon, J. F. (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of aging*, 36(2), 1083-1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009>
- Laurencin C., & Thobois S. (2019). Maladie de parkinson et depression. *Neurologie*, 16 (1), 1-13.
- 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), 1071-1075. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>

- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson disease. *Neurologic clinics*, 34(4), 955-965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez - Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O. & Stebbins, G.T. (2008). Anxiety rating scales in Parkinson ' s disease: critique and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 2015-2025. <https://doi.org/10.1002/mds.22233>
- Leentjens, A. F., Dujardin, K., Marsh, L., Richard, I. H., Starkstein, S. E. and Martinez-Martin, P. (2011). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Movement Disorders*, 26, 407-415. <https://doi.org/10.1002/mds.23184>
- Leentjens, A. F. G., Lousberg, R., & Verhey, F. R. J. (2001). The psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatr*, 13, 83-85.
- Lerman, S. F., Bronner, G., Cohen, O. S., Elinx-Benizri, S., Strauss, H., Yahalom, G., & Hassin-Baer, S. (2019). Catastrophizing mediates the relationship between non-motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease. *Disability and Health Journal*, 12(4), 673-678. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2019.03.006>
- Leroi, I., Pantula, H., McDonald, K., & Harbishettar, V. (2012). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinson's Disease*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/308097>
- Levin, B. E., Llabre, M. M., & Weiner, W. J. (1988). Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(11), 1401-1404. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1401>.
- Li, Q., Liu, Y., & Sun, M. (2017). Autophagy and Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 37(3), 377-388. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0386-8>
- Li, G., Ma, J., Cui, S., He, Y., Xiao, Q., Liu, J., & Chen, S. (2019). Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work. *Translational neurodegeneration*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0162-z>
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(1), 1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x>
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez - Oroz, M.C., Tröster, A.I. & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson ' s disease: critical review of PD - MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Adler, C.H., Marder, K., Williams - Gray, C.H. & Aarsland, D. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson ' s disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>



- Liu, C. F. (Ed.). (2020). *Sleep Disorders in Parkinson's Disease: Management and Case Study*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-2481-3>
- Loddo, G., Calandra-Buonaura, G., Sambati, L., Giannini, G., Cecere, A., Cortelli, P., & Provini, F. (2017). The treatment of sleep disorders in Parkinson's disease: from research to clinical practice. *Frontiers in neurology*, *8*, 42. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00042>
- Louter, M., van Sloun, R. J., Pevernagie, D. A., Arends, J. B., Cluitmans, P. J., Bloem, B. R., & Overeem, S. (2013). Subjectively impaired bed mobility in Parkinson disease affects sleep efficiency. *Sleep medicine*, *14*(7), 668-674. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.03.010>
- Luk, K. C., & Lee, V. M. Y. (2014). Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *20*, S85-S87. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70022-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70022-1)
- Maggi, G., Trojano, L., Barone, P., & Santangelo, G. (2021). Sleep disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analytic study. *Neuropsychology Review*, *31*(4), 643-682. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09473-1>
- Maillet, A., Krack, P., Lhommée, E., Météreau, E., Klinger, H., Favre, E., ... & Thobois, S. (2016). The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain*, *139*(9), 2486-2502. <https://doi.org/10.1093/brain/aww162>
- Malak, A. L. S. B., Vasconcellos, L. F., Pereira, J. S., Greca, D. V., Cruz, M., Alves, H. V. D., ... & Charchat-Fichman, H. (2017). Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, *11*, 145-153. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020007>
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Ten Have, T., 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), 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.006>
- Mantovani, S., Smith, S. S., Gordon, R., & O'Sullivan, J. D. (2018). An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Sleep Research*, *27*(3), e12673. <https://doi.org/10.1111/jsr.12673>
- Maricle, R. A., Nutt, J. G., & Carter, J. H. (1995). Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *10*(3), 329-332. <https://doi.org/10.1002/mds.870100316>
- Marinova, D., & Danovska, M. (2020). The non-motor symptoms—challenge in diagnosis of Parkinson's Disease. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*, *26*(4), 3469-3474. <https://doi.org/10.5272/jimab.2020264.3469>
- Marinus, J., Zhu, K., Marras, C., Aarsland, D., & van Hilten, J. J. (2018). Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *17*(6), 559-568. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30127-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30127-3)

- Martínez-Horta, S., & Kulisevsky, J. (2011). Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *Journal of neural transmission*, *118*(8), 1185-1190. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0675-9>
- 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), 177-181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00838.x>
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T., & Udaka, F. (2007). Depression in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging study. *Journal of neurology*, *254*, 1170-1173. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0236-6>
- Monastero, R., Cicero, C. E., Baschi, R., Davì, M., Luca, A., Restivo, V., ... & Nicoletti, A. (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *Journal of Neurology*, *265*(5), 1050-1058. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8800-4>
- Montastruc, J. L., Brefel-Courbon, C., Senard, J. M., Bagheri, H., Ferreira, J., Rascol, O., & Lapeyre-Mestre, M. (2001). Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clinical neuropharmacology*, *24*(3), 181-183. <https://doi.org/10.1097/00002826-200105000-00013>
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., ... & Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, *25*(13), 2044-2051. <https://doi.org/10.1002/mds.23257>
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: psychological assessment and management*. Guilford press.
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, *34*(5), 601-608 <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*, *18*(7), 738-750. <https://doi.org/10.1002/mds.10473>.
- Nicoletti, A., Luca, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Mostile, G., Davì, M., ... & Monastero, R. (2019). Incidence of mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive impairment study. *Frontiers in aging neuroscience*, *11*, 21. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00021>
- Oikonomou, P., van Wamelen, D. J., Weintraub, D., Aarsland, D., Ffytche, D., Martinez - Martin, P., ... & Ray Chaudhuri, K. (2021). Nonmotor symptom burden grading as predictor of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, *11*(5), e02086. <https://doi.org/10.1002/brb3.2086>
- Pakkenberg, B., Møller, A., Gundersen, H. J., Dam, A. M., & Pakkenberg, H. (1991). The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *54*(1), 30-33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.1.30>

- Palmeri, R., Buono, V. L., Bonanno, L., Sorbera, C., Cimino, V., Bramanti, P., ... & Marino, S. (2019). Potential predictors of quality of life in Parkinson's Disease: Sleep and mood disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*, *70*, 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.058>
- Palmeri, R., Buono, V. L., Corallo, F., Foti, M., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Nonmotor symptoms in Parkinson disease: a descriptive review on social cognition ability. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *30*(2), 109-121. <https://doi.org/10.1177/0891988716687872>
- Pan, C., Li, Y., Ren, J., Li, L., Huang, P., Xu, P., ... & Liu, W. (2022). Characterizing mild cognitive impairment in prodromal Parkinson's disease: A community - based study in China. *CNS neuroscience & therapeutics*, *28*(2), 259-268. <https://doi.org/10.1111/cns.13766>
- Park, J. H., Lee, S. H., Kim, Y., Park, S. W., Byeon, G. H., Jang, J. W., & Parkinson's Progression Marker Initiative. (2020). Depressive symptoms are associated with worse cognitive prognosis in patients with newly diagnosed idiopathic Parkinson disease. *Psychogeriatrics*, *20*(6), 880-890. <https://doi.org/10.1111/psyg.12601>
- Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, *256*(3), 293-298. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5240-1>
- Paulus, W., & Jellinger, K. (1991). The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *50*(6), 743-755. <https://doi.org/10.1097/00005072-199111000-00006>
- Paus, S., Brecht, H. M., Köster, J., Seeger, G., Klockgether, T., & Wüllner, U. (2003). Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(6), 659-667. <https://doi.org/10.1002/mds.10417>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, *88*(8), 767-774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petkus, A. J., Filoteo, J. V., Schiehser, D. M., Gomez, M. E., Hui, J. S., Jarrahi, B., ... & Petzinger, G. M. (2020). Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, *35*(4), 396-404. <https://doi.org/10.1002/gps.5255>
- Petkus, A. J., Filoteo, J. V., Schiehser, D. M., Gomez, M. E., & Petzinger, G. (2019). Worse cognitive performance predicts increased anxiety and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A bidirectional analysis. *Neuropsychology*, *33*(1), 35. <https://doi.org/10.1037/neu0000498>
- Petrova, M., Raycheva, M., Zhelev, Y., & Traykov, L. (2010). Executive functions deficit in Parkinson's disease with amnesic mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, *25*(5), 455-460. <https://doi.org/10.1177/1533317510370956>

- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, S119-S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pfeiffer, H. C. V., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., & Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early - stage non - demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(5), 307-318. <https://doi.org/10.1111/ane.12189>
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85(15), 1276-1282. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002001>
- Pirogovsky-Turk, E., Moore, R. C., Filoteo, J. V., Litvan, I., Song, D. D., Lessig, S. L., & Schiehser, D. M. (2017). Neuropsychiatric predictors of cognitive decline in Parkinson disease: a longitudinal study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(3), 279-289. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.10.004>
- Pistacchi, M., Gioulis, M., Contin, F., Sanson, F., & Marsala, S. Z. (2015). Cognitive profiles in mild cognitive impairment (MCI) patients associated with Parkinson's disease and cognitive disorders. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(2), 200. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.150611>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., ... & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*, 276(5321), 2045-2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Pontone, G. M., Dissanayaka, N., Apostolova, L., Brown, R. G., Dobkin, R., Dujardin, K., ... & Mari, Z. (2019). Report from a multidisciplinary meeting on anxiety as a non-motor manifestation of Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 5(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0102-8>
- Postuma, R.,B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.,W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.,E., Halliday, G., Goetz, C.,G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.,R., Adler, C.,H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12),1591-601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Prusiner, S. B., Scott, M. R., DeArmond, S. J., & Cohen, F. E. (1998). Prion protein biology. *cell*, 93(3), 337-348. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81163-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81163-0)
- Ratti, P.L., Nègre-Pagès, L., Pérez-Lloret, S., Manni, R., Damier, P., Tison, F., Destée, A. & Rascol, O. (2015). Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: Insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism & related disorders*, 21(11),1323-1329. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.025>
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(2), 183-189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128(6), 1314-1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>

- Reynolds, G. O., Hanna, K. K., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2017). The relation of anxiety and cognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 31(6), 596. <https://doi.org/10.1037/neu0000353>
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., Heuser, I., Oertel, W., Reichmann, H., Riederer, P. & Trenkwalder, C. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 257(7), 1073-1082. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z>
- Roberto, N., Portella, M. J., Marquí, M., Alegret, M., Hernández, I., Mauleón, A., ... & Valero, S. (2021). Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83126-y>.
- Rutten, S., Ghielen, I., Vriend, C., Hoogendoorn, A.W., Berendse, H.W., Leentjens, A.F., van der Werf, Y.D., Smit, J.H. & van den Heuvel, O.A. (2015). Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure. *Parkinsonism & related disorders*, 21(3), 189-193. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.019>
- Rutten, S., Vriend, C., van der Werf, Y. D., Berendse, H. W., Weintraub, D., & van den Heuvel, O. A. (2017). The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 39, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.015>
- Rye, D. B., Bliwise, D. L., Dihenia, B., & Gurecki, P. (2000). Daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Journal of sleep research*, 9(1), 63-69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00201.x>
- Sagna, A., Gallo, J. J., & Pontone, G. M. (2014). Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 20(7), 708-715. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.020>
- Saredakis, D., Collins-Praino, L. E., Gutteridge, D. S., Stephan, B. C., & Keage, H. A. (2019). Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.020>
- Sasikumar, S., & Strafella, A. P. (2020). Imaging mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 47. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00047>
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R.G., Leentjens, A.F., McDonald, W.M., Starkstein, S., Weintraub, D., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C. & Stebbins, G.T. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement disorders*, 22(8), 1077-1092. <https://doi.org/10.1002/mds.21333>.
- Shafazand, S., Wallace, D. M., Arheart, K. L., Vargas, S., Luca, C. C., Moore, H., ... & Singer, C. (2017). Insomnia, sleep quality, and quality of life in mild to moderate Parkinson's disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(3), 412-419. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-625OC>

- Shiba, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., ... & Rocca, W. A. (2000). Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case - control study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *15*(4), 669-677. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4<669::AID-MDS1011>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<669::AID-MDS1011>3.0.CO;2-5)
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *16*(3), 507-510. <https://doi.org/10.1002/mds.1099>
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., & Weiner, W. J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *8*(3), 193-197. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00015-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00015-3)
- Simon-Gozalbo, A., Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., & Martinez-Martin, P. (2020). Clinical characterization of Parkinson's disease patients with cognitive impairment. *Frontiers in neurology*, *731*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00731>
- Sobreira, E. S., Sobreira - Neto, M. A., Pena - Pereira, M. A., Chagas, M. H., Fernandes, R. M., Eckeli, A. L., & Tumas, V. (2019). Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *73*(5), 248-253. <https://doi.org/10.1111/pcn.12819>
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & related disorders*, *16*(3), 177-180. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.11.002>
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997).  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*(6645), 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Stanković, I., Stefanova, E., Tomić, A., Lukić, M. J., Stojković, T., Marković, V., ... & Kostić, V. (2016). Psychiatric symptoms in the initial motor stage of Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *28*(3), 205-210. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15100244>
- Stavitsky, K., Saurman, J. L., McNamara, P., & Cronin-Golomb, A. (2010). Sleep in Parkinson's disease: a comparison of actigraphy and subjective measures. *Parkinsonism & related disorders*, *16*(4), 280-283. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.02.001>
- Stojkovic, T., Stefanova, E., Svetel, M., Stojmenovic, G. M., Miskovic, N. D., Petrovic, I., & Kostic, V. S. (2017). [P3-272]: A PROSPECTIVE LONGITUDINAL STUDY OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(7S\_Part\_22), P1047-P1047. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.1486>
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society.
- Sulzer, D., & Surmeier, D. J. (2013). Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *28*(6), 715-724. <https://doi.org/10.1002/mds.25187>

- Surdhar, I., Gee, M., Bouchard, T., Coupland, N., Malykhin, N., & Camicioli, R. (2012). Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. *Parkinsonism & related disorders*, *18*(7), 809-813. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.008>
- Szymkowicz, S. M., Dotson, V. M., Jones, J. D., Okun, M. S., & Bowers, D. (2018). Symptom dimensions of depression and apathy and their relationship with cognition in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *24*(3), 269-282. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001011>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, *124*(8), 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>.
- van der Hoek, T. C., Bus, B. A., Matui, P., van der Marck, M. A., Esselink, R. A., & Tendolkar, I. (2011). Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *Journal of the neurological sciences*, *310*(1-2), 220-224. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.007>
- van Mierlo, T. J., Chung, C., Foncke, E. M., Berendse, H. W., & van den Heuvel, O. A. (2015). Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Movement Disorders*, *30*(2), 245-252. <https://doi.org/10.1002/mds.26112>
- Vasconcellos, L. F., Pereira, J. S., Adachi, M., Greca, D., Cruz, M., Malak, A. L., ... & Spitz, M. (2017). Correlation of MRI visual scales with neuropsychological profile in mild cognitive impairment of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7380102>
- Visser, M., Leentjens, A. F., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2006). Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *21*(5), 668-672. <https://doi.org/10.1002/mds.20792>
- Watkins, C. E., Campbell, V. L., Nieberding, R., & Hallmark, R. (1995). Contemporary practice of psychological assessment by clinical psychologists. *Professional psychology: Research and practice*, *26*(1), 54. <https://doi.org/10.1037/0735-7028.26.1.54>
- Wei, L., Hu, X., Yuan, Y., Liu, W., & Chen, H. (2018). Abnormal ventral tegmental area-anterior cingulate cortex connectivity in Parkinson's disease with depression. *Behavioural brain research*, *347*, 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.011>
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell - Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ... & Parkinson's Progression Markers Initiative. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(7), 919-927. <https://doi.org/10.1002/mds.26170>
- Wen, M. C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2016). Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *European journal of neurology*, *23*(6), 1001-1019 <https://doi.org/10.1111/ene.13002>

- Wen, M. C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2017). Mood and neural correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(2), 84-96. <https://doi.org/10.1111/ane.12704>
- Wiesli, D., Meyer, A., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2017). Influence of mild cognitive impairment, depression, and anxiety on the quality of life of patients with Parkinson disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 7(3), 297-308. <https://doi.org/10.1159/000478849>
- 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824d587f>
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958-2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>
- Xiang, Y. Q., Xu, Q., Sun, Q. Y., Wang, Z. Q., Tian, Y., Fang, L. J., ... & Guo, J. F. (2019). Clinical features and correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 10, 121 <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00121>
- Yamanishi, T., Tachibana, H., Oguru, M., Matsui, K., Toda, K., Okuda, B., & Oka, N. (2013). Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Internal medicine*, 52(5), 539-545 <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8617>
- Zafar, J., Malik, N. I., Atta, M., Makhdoom, I. F., Ullah, I., & Manzar, M. D. (2021). Loneliness may mediate the relationship between depression and the quality of life among elderly with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 21(5), 805-812. <https://doi.org/10.1111/psyg.12749>
- Zhang, Z., & Chen, S. D. (2020). Autonomic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, Potential Diagnostic Markers, and Treatment. *Parkinson's Disease*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8740732>
- Zhang, X. L., Wang, G. B., Zhao, L. Y., Sun, L. L., Wang, J., Wu, P., ... & Shi, J. (2012). Clonidine improved laboratory-measured decision-making performance in abstinent heroin addicts. *PLoS One*, 7(1), e29084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029084>
- Zhu, K., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2014). Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism & related disorders*, 20(9), 980-985. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.006>
- Zhu, K., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2016). Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 24, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.020>
- Zhu, K., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2016). The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 33, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.010>



Zhu, J., Zhong, M., Yan, J., Jiang, X., Wu, Z., Pan, Y., ... & Zhang, L. (2020). Nonmotor Symptoms Affect Sleep Quality in Early-Stage Parkinson's Disease Patients With or Without Cognitive Dysfunction. *Frontiers in neurology, 11*, 292. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00292>

Zuzuárregui, J. R. P., & Doring, E. H. (2020). Sleep issues in Parkinson's disease and their management. *Neurotherapeutics, 17*(4), 1480-1494. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>