



**Università
degli Studi
di Ferrara**

**DOTTORATO DI RICERCA IN
"NEUROSCIENZE TRASLAZIONALI E NEUROTECNOLOGIE"**

CICLO XXXVII

COORDINATORE PROF. LUCIANO FADIGA

***STUDIO COMPARATIVO TRA INFUSIONE DI GEL INTESTINALE DI
LEVODOPA-CARBIDOPA E STIMOLAZIONE CEREBRALE
PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI
PARKINSON AVANZATA***

***COMPARATIVE STUDY OF LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL
GEL INFUSION VERSUS SUBTHALAMIC NUCLEUS DEEP-BRAIN
STIMULATION FOR ADVANCED PARKINSON'S DISEASE***

Settore Scientifico Disciplinare MEDS 12/A (MED26)

Tutor: Prof.ssa Maura Pugliatti

Dottoranda: Fabiana
Colucci

Anni 2021 – 2024

INDICE

1. INTRODUZIONE: LA MALATTIA DI PARKINSON.....	3
1.1. EPIDEMIOLOGIA	3
1.2. PATOGENESI	4
1.3. EZIOLOGIA	14
1.4. FISILOGIA	16
1.5. SINTOMATOLOGIA	20
1.5.1. SINTOMI MOTORI	21
1.5.2. SINTOMI NON MOTORI	39
1.6. DIAGNOSI	48
1.7. PROGRESSIONE CLINICA	54
1.8. PROGNOSI	60
1.9. GENETICA E MALATTIA DI PARKINSON	61
1.10. TERAPIA	63
1.10.1. TERAPIA ORALE SINTOMI MOTORI	63
1.10.2. TERAPIA ORALE SINTOMI NON MOTORI	66
1.10.3. TERAPIA DI FASE AVANZATA, DEVICE-THERAPY	69
2. STATO DELL'ARTE SU SCELTA ED EFFICACIA DELLA LCIG E DBS: FOCUS SUI SINTOMI ASSIALI E GENETICA.....	83
2.1. LCIG	86
2.2. DBS	89
3. LO STUDIO	97
3.1. BACKGROUND: CONFRONTO TRA LCIG E DBS	97
3.2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	100
3.3. MATERIALI E METODI.....	100
3.3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	100
3.3.2. PARTECIPANTI E RECRUTAMENTO	100
3.3.2.1. CRITERI DI INCLUSIONE.....	101
3.3.2.2. CRITERI DI ESCLUSIONE	101
3.3.3. SETTING E PROCEDURE DI STUDIO	101
3.3.4. VALUTAZIONE CLINICA-DEMOGRAFICA	101
3.3.5. VALUTAZIONE MOTORIA	102
3.3.6. VALUTAZIONE NON MOTORIA	102
3.3.7. GENETICA	103
3.3.8. MISURE DI OUTCOME.....	104
3.3.9. RACCOLTA DATI	105
3.3.10. ANALISI STATISTICA	105
3.3.11. ETICA E FONDI	106
3.4. RISULTATI	106
3.5. DISCUSSIONE	131
3.6. CONCLUSIONI	146
BIBLIOGRAFIA	148

1. INTRODUZIONE: LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1. Epidemiologia

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva, caratterizzata clinicamente dalla presenza di sintomi motori (bradicinesia, tremore, rigidità e instabilità posturale) (Postuma et al., 2015) e da sintomi non motori. A livello neuropatologico, la malattia è determinata dalla degenerazione della sostanza nera, in particolare della sua pars compacta, e dei nuclei pigmentati del tronco cerebrale, dove si riscontrano inclusioni patologiche, note come “corpi di Lewy”, all’interno dei neuroni residui.

La MP fu inizialmente descritta da James Parkinson nel 1817 con il termine ‘paralisi agitante’ (Parkinson J., 2002), e successivamente il neurologo Jean-Martin Charcot ne caratterizzò la clinica (1872-1873) (Charcot JM., 1872-1873). Nel 1919, C. Tretiakoff, con i suoi studi, identificò le alterazioni della sostanza nera, conferendo alla malattia una precisa identità neuropatologica (Tretiakoff C., 1919).

Pur essendo la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo la malattia di Alzheimer (Elbaz et al., 2016), la MP rimane relativamente poco diffusa. L’incidenza della malattia è generalmente compresa tra 10 e 50 casi ogni 100.000 abitanti per anno, mentre la prevalenza varia tra 100 e 300 casi ogni 100.000 abitanti (von Campenhausen et al., 2005; Pringsheim et al., 2014). La frequenza della malattia aumenta significativamente con l’età. La MP è rara prima dei 50 anni, ma la sua prevalenza cresce in modo esponenziale a partire dai 60 anni (de Lau et al., 2006; de Rijk et al., 2000), passando da 107 casi ogni 100.000 persone nella fascia di età 50-59 anni a 1.087 casi ogni 100.000 persone tra i 70 e gli 80 anni (Pringsheim et al., 2014).

A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, si prevede che il numero di persone affette da MP raddoppi entro il 2030-2040, a seconda degli studi (Dorsey et al., 2006; Titova et al., 2018). Inoltre, non si può sottovalutare la possibile correlazione con la recente pandemia da SARS-CoV-2, che potrebbe determinare un ulteriore incremento della prevalenza, dato il riscontro di aggregati di alfa-sinucleina nei neuroni di pazienti che hanno contratto l’infezione, sia in forma sintomatica che asintomatica (Rosen et al., 2021). In alcuni casi, l’esordio della malattia è precoce e si definisce "early-onset" se la diagnosi avviene prima dei 40 anni, e "giovanile" se l’esordio è addirittura inferiore ai 30 anni.

In Italia, la prevalenza della MP è stata stimata essere superiore a 250 casi ogni 100.000 abitanti (Morgante et al., 2008), con una crescita esponenziale oltre i 65 anni. Si stima che attualmente vi siano oltre 250.000 pazienti con Parkinson, con un'incidenza annuale di nuovi casi di circa 10.000 abitanti, che sale a uno ogni 1.000 abitanti per i soggetti over 65. Tuttavia, uno studio recente ha mostrato un trend in calo nella prevalenza della malattia in alcune aree del paese (Ou et al., 2021).

Il tasso di mortalità nei pazienti con MP è circa 1,5 volte superiore a quello della popolazione generale della stessa età (Macleod et al., 2014). La morte in genere è dovuta agli effetti della riduzione della mobilità globale, che porta a complicanze come la polmonite da aspirazione o a un aumento del numero di cadute, con conseguenti traumi che possono risultare fatali (Won et al., 2021; Choi et al., 2019; Lew M., 2007).

La MP risulta generalmente più comune negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto di incidenza uomo-donna di circa 1,5 (Elbaz et al., 2002; Wooten et al., 2004; Taylor et al., 2007; Cerri et al., 2019). Le possibili spiegazioni di questa disparità includono esposizioni professionali più frequenti negli uomini, la neuroprotezione conferita dagli estrogeni nelle donne e fattori genetici legati al cromosoma X (Cerri et al., 2019). Inoltre, l'età di esordio della malattia tende a essere più elevata nel sesso femminile, che inizialmente manifesta un fenotipo di malattia generalmente più benigno (Haaxama et al., 2007). Tuttavia, nel corso della malattia, le donne tendono a evolvere più rapidamente verso una fase complessa, caratterizzata dalla comparsa di fluttuazioni motorie (Haaxama et al., 2007; Meoni et al., 2020).

1.2. Patogenesi

Sotto il profilo neuropatogenetico, nel 1912 Frederic Lewy descrisse nei soggetti affetti da MP la presenza di corpi di Lewy (Lewy Body, LB) e neuriti di Lewy, ovvero aggregati intracellulari contenenti la proteina α -sinucleina. Questi aggregati alterano la funzione cellulare e sono associati a processi degenerativi (Spillantini et al., 1997; Guo et al., 2021; Yang et al., 2022). I LB rappresentano lo stadio finale di un processo patologico: inizialmente, piccoli aggregati di α -sinucleina (oligomeri) si localizzano nel citoplasma neuronale, successivamente si fondono in formazioni di corpo pallido, per infine aggregarsi in filamenti e dar vita ai tipici LB (Alam et al., 2019). L' α -sinucleina è una proteina prevalentemente espressa nel sistema nervoso

centrale, in particolare nelle terminazioni sinaptiche neuronali, dove svolge un ruolo cruciale nel trasporto delle vescicole e nel rilascio dei neurotrasmettitori (Schweighauser et al., 2020). Sebbene i LB siano riscontrabili anche in altre malattie degenerative e in circa il 5% degli individui sani con età superiore ai 65 anni (Jellinger KA, 2003; Collij et al., 2024), modelli animali e umani suggeriscono che la presenza di aggregati patologici di α -sinucleina nelle sinapsi rappresenti un passo cruciale nella patogenesi della MP (Calo et al., 2016; Tozzi et al., 2021). In effetti, sulla base dell'osservazione di tali inclusioni neuronali, Braak e collaboratori hanno proposto una stadiazione della malattia, secondo la quale la MP potrebbe avere un inizio periferico, coinvolgendo inizialmente l'intestino o il sistema olfattivo, per poi diffondersi verso le regioni cerebrali sottocorticali e successivamente corticali (Braak et al., 2003). Secondo questa teoria, la formazione dei LB inizierebbe con il coinvolgimento simultaneo del plesso mienterico, del nucleo motore dorsale del vago e del bulbo olfattorio/corteccia entorinale (stadi presintomatici I-II), per poi estendersi al locus coeruleus, alla sostanza nera, ad altri nuclei tronco-encefalici e alle aree mesocorticali profonde, come l'ippocampo e le strutture limbiche (stadi clinici III-IV), fino a coinvolgere le aree neocorticali associative e, infine, anche quelle primarie (stadi terminali V-VI) (Braak et al., 2003). Tale ipotesi è supportata da studi neuropatologici delle fasi prodromiche della MP, che evidenziano come i soggetti destinati a sviluppare la malattia riportino tassi elevati di sintomi non motori già prima dell'insorgenza dei tipici sintomi motori, correlati alla degenerazione delle aree coinvolte negli stadi I e II di Braak. Tra questi sintomi si annoverano disturbi del sonno, stipsi, depressione, ansia, ipotensione, disfunzione urinaria e disfunzione erettile (Schrag et al., 2015). Analogamente, dopo l'esordio dei sintomi motori, a distanza di diversi anni, i pazienti sperimentano un declino cognitivo e alterazioni comportamentali, sintomi che sono correlati alla progressione neuropatologica verso le aree neocorticali (Hanagasi et al., 2017). È stato altresì ipotizzato che gli aggregati patologici iniziali di α -sinucleina, originari dal sistema nervoso enterico o periferico (SNP), possano invadere il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso un trasporto retrogrado vagale (Borghammer et al., 2019; Horsager et al., 2020).

Tuttavia, numerosi casi di MP non seguono il modello di stadiazione neuropatologica proposto da Braak. Studi clinici e di neuroimaging hanno suggerito che alcuni pazienti possano manifestare una forma di malattia con predominanza di coinvolgimento del tronco encefalico, senza evidenza di patologia periferica, mentre altri presentano un coinvolgimento olfattivo isolato, senza compromissione del tronco encefalico (Horsager et al., 2020). Negli ultimi anni, quindi, la MP è stata suddivisa in due distinti sottotipi neuropatologici e clinici: *body-first* (bottom-up) e *brain-first* (top-down) (Horsager et al., 2020; Horsager et al., 2024). Il sottotipo

body-first è strettamente associato alla teoria neuropatologica di Braak e, a livello clinico, si caratterizza per l'insorgenza precoce di disturbi comportamentali del sonno REM (RBD) e un marcato danno autonomico, che si manifestano durante la fase prodromica della malattia, prima del coinvolgimento del sistema dopaminergico e, quindi, dei sintomi motori. Secondo la teoria *body-first*, l'intestino rappresenterebbe il sito iniziale per lo sviluppo della malattia. In questo contesto, fattori patogeni ambientali che colonizzano l'epitelio intestinale causerebbero un'anomala moltiplicazione e aggregazione della proteina α -sinucleina nei neuroni dei plessi mienterico e sottomucoso gastrici (Menozzi et al., 2021). Tale accumulo di α -sinucleina determinerebbe successivamente la sua diffusione nella substantia nigra e in altre aree del sistema nervoso centrale, attraverso il nervo vago.

Al contrario, il fenotipo *brain-first* si distingue per l'assenza di RBD durante la fase prodromica e per la presenza di disfunzione dopaminergica nigrostriatale, che si manifesta prima del coinvolgimento del sistema nervoso autonomo. Questo modello, definito *top-down*, suggerisce che la patologia da α -sinucleina origini inizialmente nel cervello, talvolta nel bulbo olfattivo, e successivamente si propaga verso il sistema nervoso autonomo periferico (Horsager et al., 2020).

Indipendentemente dalla sede di inizio, il concetto di diffusione della α -sinucleina nel sistema nervoso centrale è supportato da evidenze neuropatologiche dirette. In particolare, autopsie di pazienti affetti da malattia di Parkinson che avevano ricevuto trapianti di neuroni dalla corteccia mesencefalica fetale umana hanno mostrato la presenza di LB all'interno dei neuroni trapiantati, in sede intrastriatale, suggerendo una diffusione della patologia di Lewy dal cervello circostante alla sede trapiantata (Kordower et al., 2008; Li et al., 2008). Inoltre, esperimenti che prevedevano l'iniezione di fibrille di α -sinucleina preformate nel cervello, così come l'iniezione di virus adeno-associati che esprimono elevate quantità di α -sinucleina in topi, ratti e primati non umani, hanno evidenziato come la diffusione della α -sinucleina possa avvenire sia dalla periferia verso il sistema nervoso centrale, sia dal cervello verso altri organi, confermando entrambe le ipotesi neuropatologiche precedentemente descritte (Luk et al., 2012; Recasens et al., 2018; Chu et al., 2019; Arotcarena et al., 2020).

I progressi nel campo della genetica e l'identificazione dei geni coinvolti nelle forme genetiche di malattia di Parkinson (MP) hanno contribuito in modo significativo a una comprensione più approfondita dei meccanismi molecolari alla base della sua patobiologia (Tabella 1). Le mutazioni patogene nell' α -sinucleina determinano una formazione accelerata di aggregati, confermando che la disfunzione di questa proteina rappresenti un passo iniziale nello sviluppo

della MP familiare, e probabilmente anche in quella sporadica (Guo et al., 2021). Inoltre, altre mutazioni genetiche identificate, come quelle nei geni *GBA1*, *LRRK2* e *VPS35*, hanno permesso di chiarire i meccanismi associati all'accumulo di α -sinucleina, alla deposizione di oligomeri e fibrille, nonché alla formazione di corpi di Lewy e neuriti di Lewy. Tali eventi portano a disfunzione sinaptica e neurodegenerazione (Morris et al., 2024). Tra i principali meccanismi coinvolti, si annoverano:

- a) compromissione delle funzioni mitocondriali,
- b) disfunzione lisosomiale,
- c) alterazioni nell'endocitosi,
- d) modificazioni del metabolismo lipidico,
- e) stress del reticolo endoplasmatico,
- f) attivazione di meccanismi infiammatori.

a) Meccanismi mitocondriali

I mitocondri rivestono un ruolo centrale nel processo neurodegenerativo associato alla MP. Essi monitorano costantemente lo stato bioenergetico della cellula, determinando se la cellula debba sopravvivere o andare incontro a degenerazione. Fattori ambientali, genetici e il normale processo di invecchiamento contribuiscono alla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) durante il metabolismo cellulare, in particolare nei neuroni della substantia nigra, dove si osserva una riduzione del 25-30% dell'attività del complesso mitocondriale I (Devi et al., 2008). Oltre alle alterazioni metaboliche, i mitocondri nei pazienti affetti da MP presentano anomalie strutturali, enzimatiche e molecolari, causate dall'accumulo di radicali liberi e altre specie ossidanti. Queste includono cambiamenti nella morfologia dell'ATP sintasi, una riduzione dell'attività dei complessi della catena respiratoria mitocondriale, alterazioni degli enzimi coinvolti nella fosforilazione ossidativa e delle proteine e lipidi di membrana mitocondriale (Knight JA, 1997; Wallace et al., 2005). In effetti, nei pazienti con MP si rileva un aumento nella produzione di ossigeno reattivo e ossido nitrico, fenomeni che possono essere correlati sia al normale invecchiamento sia all'esposizione cronica a fattori ambientali, ma anche a specifiche mutazioni genetiche (Sherer et al., 2002; Dauer et al., 2003; Pieczenik et al., 2007; Migliore et al., 2009; Mani et al., 2021; Li et al., 2021).

I neuroni, e in particolare quelli dopaminergici, presentano un fabbisogno energetico elevato, il che implica che la funzionalità bioenergetica dei mitocondri debba essere particolarmente

elevata per garantirne il corretto funzionamento e la sopravvivenza cellulare. Normalmente, i mitocondri danneggiati o in eccesso vengono indirizzati verso i lisosomi, dove, tramite processi autofagici, vengono degradati attraverso il processo di mitofagia (Wang et al., 2022). La regolazione di tale processo è mediata da due geni associati alla MP, *PINK1* e *PRKN* (Parkina), che svolgono ruoli essenziali nella biogenesi mitocondriale, promuovendo la rimozione dei mitocondri danneggiati e la sintesi di nuovi mitocondri. Essi raggiungono questo obiettivo degradando PARIS, una proteina che reprime PGC-1 α , un regolatore chiave della biogenesi mitocondriale. Nei modelli di MP, la perdita di funzione di *PINK1* e *PRKN* porta all'accumulo di PARIS, alla down-regulation di PGC-1 α e alla successiva degenerazione dei neuroni dopaminergici (Shin et al., 2011; Gehrke et al., 2015; Jo et al., 2021). Inoltre, la mutazione *LRKK2* Gly2019Ser ha recentemente mostrato di compromettere la mitofagia basale in vivo, suggerendo ulteriori implicazioni per la disfunzione mitocondriale nella patogenesi della malattia (Singh et al., 2021).

Questa disfunzione mitocondriale e la sovrapproduzione di ROS favoriscono la formazione di oligomeri solubili di α -sinucleina e di fibrille insolubili. L'aggregazione dell' α -sinucleina stessa è stata associata alla permeabilizzazione della membrana mitocondriale e al deterioramento della catena di trasporto degli elettroni, fenomeni che aggravano l'apoptosi indotta dallo stress ossidativo nei neuroni, generando così un circolo vizioso che contribuisce alla progressione della neurodegenerazione (Haque et al., 2022).

b) Disfunzione lisosomiale

Le informazioni relative ai geni coinvolti nella funzione lisosomiale derivano principalmente dalle mutazioni nel gene *GBA1*. Le mutazioni eterozigote in questo gene comportano una riduzione dell'attività dell'enzima lisosomiale acido β -glucoserebrosidasi (GCase). GCase ha una relazione bidirezionale con l' α -sinucleina: la riduzione di GCase determina l'accumulo di glucosilceramide (GlcCer) e glucosilsfingosina all'interno del lisosoma, compromettendo la sua funzione di degradazione delle proteine anomale o mal ripiegate attraverso il sistema autofagico-lisosomiale (Blandini et al., 2019). Tale accumulo porta anche all'aggregazione dell' α -sinucleina, che, legandosi alla GCase mutata, altera il trasporto dell'enzima verso il reticolo endoplasmatico e ne compromette il successivo trasporto nel lisosoma, dove dovrebbe svolgere la sua funzione di degradazione (Behl et al., 2021).

Inoltre, l'accumulo di GlcCer, successivamente deacilata dalla ceramidasi acida lisosomiale nel metabolita tossico glucosilsfingosina, attiva gli astrociti e la microglia, con il rilascio di

mediatori pro-infiammatori che provocano una significativa neuroinfiammazione (Bo et al., 2022).

c) Endocitosi e traffico cellulare

Le mutazioni nei geni *LRRK2* e *VPS35* hanno messo in evidenza anomalie nei processi di endocitosi e nel traffico intracellulare nella MP. L'endocitosi è un processo fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi cellulare. Dopo la formazione dell'endosoma, quest'ultimo può essere riciclato verso la membrana plasmatica per il suo riutilizzo, trasportato retrogradamente al Golgi per ulteriori processi di smistamento, o indirizzato al lisosoma per la rimozione e la degradazione. *LRRK2* è una proteina chinasi, e le mutazioni patologiche in questo gene aumentano la fosforilazione di diverse proteine Rab, coinvolte sia nell'endocitosi che nel traffico lisosomiale (Kluss et al., 2019). L'alterata fosforilazione delle proteine Rab porta a una disfunzione lisosomiale e/o a una risposta cellulare anomala in seguito a danni alla membrana. *VPS35*, a sua volta, è coinvolta nell'attivazione di *LRRK2*, suggerendo che entrambi i geni possiedano una base patogenetica comune nello sviluppo della MP (Erb et al., 2020).

d) alterazione del metabolismo lipidico

Un numero crescente di evidenze scientifiche indica che si verificano alterazioni nei lipidi di membrana sia nelle aree cerebrali colpite che in quelle non colpite nei pazienti affetti da MP, così come in diversi modelli sperimentali che esprimono geni causativi o di rischio per la malattia. Questi dati suggeriscono che le modifiche nel metabolismo e nei percorsi lipidici potrebbero precedere lo sviluppo clinico della patologia (Fais et al., 2021).

Alterazioni nelle specie lipidiche sieriche e liquorali sono state osservate nei pazienti con MP (Fais et al., 2021) e nei portatori di mutazione *LRRK2*, indicando una diffusa disregolazione lipidica associata alla malattia. La mutazione *LRRK2*, in particolare la variante G2019S, è strettamente correlata alla disfunzione delle vie lipidiche. Essa determina uno stress lisosomiale che compromette la rimozione di proteine neurotossiche, come l' α -sinucleina, sia direttamente che indirettamente, mediante il controllo del traffico vescicolare attraverso la fosforilazione di diverse proteine della famiglia Rab (Kluss et al., 2019).

Galper et al. hanno evidenziato che le alterazioni lipidiche nei pazienti con MP, in particolare in quelli portatori della mutazione *LRRK2*, riguardano principalmente il metabolismo degli sfingolipidi. Queste modifiche includono cambiamenti nei livelli di ceramide, sfingomieline ed esoesilceramide, che risultano anche influenzati da mutazioni nei geni che codificano per enzimi lisosomiali, come *GBA1* (Galper et al., 2022). Analogamente, mutazioni nel gene *GBA1*,

in particolare la variante E326K, influenzano l'omeostasi lipidica e contribuiscono ai processi neurodegenerativi, potenzialmente attraverso meccanismi che implicano l'accumulo di gocce lipidiche (lipid droplets) all'interno del lisosoma, con conseguente malfunzionamento del sistema autofagico-lisosomiale e promozione dell'aggregazione dell' α -sinucleina (Smith et al., 2023).

Altri geni direttamente coinvolti nel metabolismo lipidico sono *SYNJ1*, una fosfatasi polifosfoinositidica che agisce su vari fosfoinositidi, e *PLA2G6*, una fosfolipasi A2 di gruppo VI indipendente dal calcio. Entrambe queste fosfatasi sono localizzate sulle membrane dei mitocondri neuronali, degli endosomi, dei lisosomi e della membrana plasmatica, suggerendo che possano svolgere un ruolo cruciale nel rimodellamento dei fosfolipidi di membrana, sia all'interno degli organelli cellulari, sia negli assoni e nelle sinapsi (Malik et al., 2008; Burke et al., 2009; Cao et al., 2017). Alterazioni specifiche nel metabolismo e nella composizione lipidica sono state osservate anche in modelli sperimentali con mutazioni nei geni *PRKN* o *PINK1*, in cui si verifica un traffico lipidico anomalo dall'apparato di Golgi in neuroni ipotalamici umani e in modelli di *Drosophila melanogaster* (Kim et al., 2011).

Infine, i risultati sperimentali suggeriscono che i LB siano principalmente composti da lipidi, frammenti di membrana e organelli membranosi, come le vescicole, confermando ulteriormente il ruolo centrale della composizione lipidica nella patogenesi della MP (Fais et al., 2021).

e) stress del reticolo endoplasmatico

Le mutazioni genetiche determinano la produzione di proteine anomale, come varianti missenso o tronche, che vengono trattenute nel reticolo endoplasmatico. L'accumulo di queste proteine mal ripiegate o dispiegate nel lume del reticolo endoplasmatico attiva la "unfolded protein response" (UPR), un meccanismo cellulare volto a ripristinare la normale funzione della cellula. Questo processo include sia l'interruzione della sintesi proteica che l'aumento della produzione di chaperoni molecolari, i quali sono coinvolti nel corretto ripiegamento delle proteine. Nel caso in cui l'UPR non riesca a garantire una risposta adeguata, si avvia la morte cellulare programmata. Inoltre, l'accumulo di proteine anomale nel lume del reticolo endoplasmatico impedisce il corretto traffico verso il lisosoma, causando una disfunzione del sistema autofagico-lisosomiale (Stojkovska et al., 2022).

f) Meccanismi immunitari e infiammatori

L'infiammazione è stata riconosciuta per la prima volta come un elemento significativo nella neuropatologia della MP negli anni '80, quando si osservò l'attivazione della microglia e un

incremento delle citochine infiammatorie nei cervelli post-mortem di pazienti affetti dalla malattia (McGeer et al., 1988). Negli anni successivi, sono stati riscontrati aumenti anche a livello ematico delle citochine infiammatorie, i quali sono correlati a una progressione più rapida della malattia (Qin et al., 2016). Inoltre, è stato osservato un aumento del rapporto neutrofili/linfociti (Muñoz-Delgado et al., 2021), una predominanza di linfociti T pro-infiammatori (Th1 e Th17) e una riduzione delle cellule T antinfiammatorie CD8 (Contaldi et al., 2022). Si ipotizza che queste cellule immunitarie provengano dalla periferia e si dirigano verso le aree di danno neuronale, dove, insieme alla microglia attivata localmente, contribuiscano a mantenere uno stato cronico di neuroinfiammazione (Weiss et al., 2022).

Tuttavia, l'attivazione immunitaria svolge un ruolo complesso e potrebbe avere effetti benefici, soprattutto nelle fasi iniziali della neurodegenerazione, facilitando la rimozione di aggregati proteici anomali, sebbene l'uso di immunosoppressori e corticosteroidi sia stato associato a un rischio significativamente ridotto di sviluppare la malattia (Racette et al., 2018).

Tuttavia, il modo in cui la neuroinfiammazione evolve nel tempo, la sua correlazione con le fasi della malattia e il momento in cui l'effetto protettivo del sistema immunitario diventa dannoso, portando all'accumulo di aggregati di α -sinucleina, devono ancora essere chiariti (Weiss et al., 2022). In effetti, sono stati descritti cambiamenti immunitari fin dalle fasi precoci della malattia, inclusa l'attivazione microgliale in individui con disturbo comportamentale del sonno REM, i quali sono ad alto rischio di sviluppare la MP (Farmen et al., 2021). Inoltre, grazie agli studi molecolari condotti su specifiche varianti genetiche, è stato confermato il ruolo centrale della neuroinfiammazione nella MP. In particolare, numerosi studi hanno evidenziato che la proteina *LRRK2* è fortemente espressa nelle cellule immunitarie, e che un incremento dei suoi livelli o della sua attività può compromettere la risposta infiammatoria. Al contrario, una riduzione di *LRRK2* sembra migliorare la risposta infiammatoria stessa (Magistrelli et al., 2022). I pazienti con MP sporadico, rispetto ai controlli sani, mostrano un'espressione più elevata di *LRRK2* nelle cellule T, nelle cellule B e nei monociti CD16+, un fenomeno che si correla a livelli più alti di citochine infiammatorie. Questi dati supportano l'ipotesi che l'overespressione di *LRRK2* sia un fattore rilevante per la patogenesi della MP sporadica e contribuisca al processo infiammatorio associato alla malattia (Cook et al., 2017; Moehle et al., 2021).

Indipendentemente dalle mutazioni genetiche, l'attivazione della risposta infiammatoria sembra essere innescata dall'interazione delle forme extracellulari anomale di α -sinucleina con i recettori Toll presenti sulla microglia e sui monociti periferici (Kouli et al., 2019). Il legame dell' α -sinucleina con le cellule T è stato associato agli alleli di rischio genetico nel locus HLA,

suggerendo una potenziale correlazione tra determinati alleli HLA e la predisposizione alla malattia di Parkinson (Sulzer et al., 2017).

Inoltre, l' α -sinucleina potrebbe svolgere un ruolo cruciale nel mediare la risposta infiammatoria innata a infezioni causate da agenti patogeni che entrano nell'organismo attraverso l'intestino e le vie nasali (Alam et al., 2022). A livello intestinale, sono stati documentati cambiamenti nel microbioma nei pazienti con MP, con un predominio di specie batteriche pro-infiammatorie, fenomeno che potrebbe essere strettamente legato alla patologia cerebrale. Tali cambiamenti potrebbero essere mediati sia dal passaggio di mediatori pro-infiammatori nel sangue e, successivamente, nel cervello (attraverso la barriera emato-encefalica), sia dalla progressione caudo-rostrale degli aggregati di α -sinucleina, che si spostano dai neuroni enterici alle aree cerebrali tramite il nervo vago. Un ulteriore meccanismo potrebbe coinvolgere il trasporto delle cellule T attivate da α -sinucleina nell'intestino verso le aree cerebrali danneggiate dalla stessa proteina (Houser et al., 2017; Romano et al., 2021).

Sono stati proposti diversi biomarker di infiammazione (Tabella 1), alcuni dei quali sono stati correlati a una maggiore severità clinica, sia motoria che cognitiva, della malattia (Liu TW et al., 2022).

Tabella 1. Possibili Biomarker infiammatori nella MP.

Biomarker	Origine	Cambiamento	Correlazione
IL-1 β	Siero	$\uparrow$ /=MP	UPDRS-III, MMSE
	CSF	$\uparrow$ /=MP	
IL-2	Siero	$\uparrow$ MP	MMSE
sIL-2-R	Siero	$\uparrow$ MP	
IL-6	Siero	$\uparrow$ /=MP	UPDRS-III, TUG
	CSF	$\uparrow$ MP	
IL-10	Siero	$\uparrow$ /=MP	UPDRS-III, MMSE
TNF- α	Siero	$\uparrow$ /=MP	
	CSF	$\uparrow$ MP	
sTNFR1	Siero	$\uparrow$ MP	MMSE, FAB
CCL5	Siero	$\uparrow$ MP	H&Y, durata di malattia
hsCRP	Siero	$\uparrow$ /=MP	UPDRS-III, MMSE
	Plasma	$\uparrow$ MP	

CCL: chemochina, FAB: frontal assessment battery, hsCRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità, H&Y: scala di Heohn & Yahr, IL: interleuchina, IL-R, interleuchina Recettore, MMSE: minimetal state examination, MP: Malattia di Parkinson, TNF: Tumor-Necrosis-Factor, TNFR: tumor-necrosis-factor Recettore; TUG: Time-Up and Go, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. (Liu TW et al., 2022).

La Tabella 2, riporta le principali mutazioni genetiche che hanno contribuito alla comprensione della patobiologia della MP (Panicker et al., 2021).

Tabella 2. Mutazioni genetiche e ruolo nella neurodegenerazione associate alla MP

Proteina	Funzione	Neurodegenerazione
Alfa-sinucleina <i>SNCA</i>	Regolazione della funzione presinaptica attraverso le interazioni tra il complesso SNARE e le vescicole sinaptiche.	Forma aggregati resistenti alla degradazione che alterano le funzioni biologiche cellulari. Il meccanismo di progressione avviene in seguito ad una diffusione “prionica” ossia il misfolding e l’aggregazione della proteina in una cellula, promuove il misfolding e la successiva aggregazione nella cellula vicinaria. Inoltre, proteine aberranti, alterano funzione lisosomiale e possono attivare mediante sistema HLA neuroinfiammazione.
β -Glucocerebrosidase (<i>GBA1</i>)	Enzima lisosomiale responsabile della degradazione dei glicolipidi.	La perdita della funzione promuove accumulo di substrato nel lisosoma, che comporta un’alterata funzione endolisosomiale e la successiva malfunzione del sistema di autofago-lisosomiale con alterata degradazione α -synucleina (α -syn) e successiva aggregazione. Inoltre, l’accumulo di substrati di GCase1 è sufficiente a indurre la fibrillizzazione di α -syn. La stessa mutazione induce stress reticolo endoplasmatico per ritenzione nel reticolo dell’enzima mutato che attiva il sistema UPR. Inoltre, comporta un’alterazione delle funzioni mitocondriali per alterazione del sistema sia di degradazione sia di formazione delle membrane lipidiche. Ulteriore alterazione indotta da specifiche varianti e l’accumulo di lipidi all’interno del lisosoma indipendentemente dalla funzione residua di GCase.
<i>LRRK2</i> (<i>LRRK2/PARK8</i>)	GTPasi, chinasi e scaffold di segnalazione multifunzionali coinvolti in numerose funzioni cellulari.	<i>LRRK2</i> fosforila 4-EBP e la subunità ribosomiale S15 per aumentare la traduzione globale delle proteine. Si associa con la β -tubulina per mediare la diminuzione della stabilità dei microtubuli. La fosforilazione delle proteine Rab mediata da

		LRRK2 le inattiva, compromettendo lo smistamento vescicolare. L'iperattivazione di LRRK2 induce disfunzione mitocondriale, attivazione del sistema infiammatorio e alterazione del metabolismo lipidico.
<i>VPS35</i>	Componente del complesso eterotrimerico retromero coinvolto nello smistamento del carico durante il trasporto vescicolare.	La mutazione D620N causa una perdita parziale di funzione che interrompe la funzione di smistamento del complesso retromero. Questi difetti includono un'alterata maturazione dell'endolisosoma e l'autofagia, un'alterazione del riciclo dei recettori di membrana e un'alterata formazione di vescicole di origine mitocondriale.
<i>Parkin</i> (PRKN/PARK2)	E3 ubiquitina ligasi che viene attivata insieme a PINK1 in risposta allo stress mitocondriale. Porta all'ubiquitinazione promiscua dei substrati citosolici e mitocondriali.	Le mutazioni annullano l'attività della ligasi parkina E3, causando un accumulo dei suoi substrati. L'accumulo di PARIS reprime la biogenesi e la funzione mitocondriale così come viene alterata la mitofagia.
<i>PINK1</i> (PINK1/PARK6)	Proteina chinasi localizzata nei mitocondri attivata dallo stress mitocondriale.	Si coattiva con la parkina per mediare il controllo di qualità mitocondriale. Le principali vie biologiche cellulari si sovrappongono a Parkin.
<i>DJ-1</i> (PARK7)	Sensore di stress ossidativo attraverso la modifica covalente del residuo C106, utilizzato per l'attivazione di numerose vie di stress ossidativo.	La perdita di DJ-1 porta a difetti pleiomorfi nelle risposte a specie chimiche reattive come lo stress ossidativo.

1.3. Eziologia

La causa eziologica delle suddette modifiche molecolari alla base della neuropatologia della MP risulta essere multifattoriale e al momento non completamente compresa. Ci sono diverse evidenze che suggeriscono come fattori ambientali, genetici e biologici giocano un ruolo nello sviluppo e progressione della MP.

Fattori ambientali. La scoperta della pre-neurotossina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), in grado di indurre un quadro clinico e neuropatologico simile a quello della MP sia nell'uomo che in modelli animali, come scimmie, topi e ratti, ha suscitato un crescente interesse nell'identificazione di fattori ambientali potenzialmente implicati nell'insorgenza della

patologia (Langston et al., 1983; Schapira et al., 2011). L'MPTP diventa neurotossico attraverso la sua ossidazione in 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), mediazione della monoamino-ossidasi B (MAO-B), un enzima presente negli astrociti. Successivamente, l'MPP⁺ viene trasportato nei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera, dove inibisce il complesso I della catena di trasporto degli elettroni mitocondriale, provocando un deficit energetico dovuto alla riduzione di ATP e, contemporaneamente, un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Queste, in presenza di ioni Fe^{2+/3+}, denaturano la dopamina e le proteine citoplasmatiche, generando addotti chinonici (quali la dopamina-chinone) che si accumulano come neuromelanina, insieme a derivati anomali, come la dinitro-dopamina e la tirosina, i quali vengono iper-ubiquitinati e successivamente degradati tramite proteasoma o autofagia. Inoltre, alcune proteine, tra cui l' α -sinucleina, normalmente trasportate verso le sinapsi, tendono a precipitare, formando LB sia nel corpo cellulare che negli assoni prossimali. Questi processi portano alla morte cellulare e alla progressiva deplezione dei neuroni dopaminergici della via nigro-striatale.

La scoperta dell'effetto neurotossico dell'MPTP ha ulteriormente stimolato l'interesse verso l'associazione tra esposizione a pesticidi, metalli pesanti e altre tossine ambientali con un aumento del rischio di sviluppare la MP (Tanner et al., 1990; Semchuck et al., 1992). In particolare, sostanze come il paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinio, utilizzato come erbicida) e il rotenone (un pesticida) (Henchcliffe et al., 2008; Tanner et al., 2011) sono state associate a disfunzione mitocondriale e, tramite meccanismi simili a quelli dell'MPTP, causano la degenerazione delle cellule neuronali dopaminergiche e l'insorgenza di sintomi parkinsoniani in modelli sperimentali (Firestone et al., 2005).

Al contrario, non sono emerse evidenze significative che colleghino l'esposizione a monossido di carbonio, anidride carbonica, solventi organici, oligoelementi, cianuri e tossine endogene (come le beta-carboline e le tetra-idro-isochinoline) allo sviluppo della MP (Janner et al., 1996).

Genetica. Per più di 200 anni l'ipotesi genetica non ha preso luogo, solo dagli anni 1990 la ricerca di forme monogeniche è risultata di grande interesse, anche per la comprensione patogenetica della MP. Il 10-15% dei casi con MP riferisce un'anamnesi familiare positiva e circa il 5-10% della MP può essere attribuito a forme monogeniche. Ad oggi sono noti più di 90 geni associati alla MP (Bandres-Ciga et al., 2020). Esistono diversi geni ben definiti, con modalità di ereditarietà autosomica dominante (*SNCA*, *LRRK2* e *VPS35*) e autosomica recessiva (*PRKN*, *PINK1*, *DJI*) (Jia et al., 2022). Esiste un'eredità legata all'X (distonia-parkinsonismo legato all'X) e fenotipi parkinsoniani atipici o complessi dovuti a mutazioni nei geni *ATP13A2*, *DCTN1*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *PLA2G6*, *SYNJ1*, *CHCHD2*, *LRP10*, *TMEM230*, *UQCRC1* e

VPS13C. Mutazioni in geni come la glucocerebrosidasi 1 (*GBA1*) si collocano tra una causa monogenica e un fattore di suscettibilità genetica, vista la variabilità genotipo-fenotipo. Le singole mutazioni hanno comunque indotto a evidenziare diversi meccanismi patogenetici alla base descritte nel paragrafo precedente e nella Tabella 2 (Panicker et al., 2021; Jia et al., 2022).

1.4. Fisiologia

La MP è classificata come una patologia del sistema extrapiramidale, derivante da disfunzioni nei circuiti dei gangli della base. I gangli della base sono nuclei di sostanza grigia localizzati nella porzione ventromediale della profondità degli emisferi cerebrali e comprendono lo striato (composto dal nucleo caudato e dal putamen), il globo pallido, il nucleo subtalamico e la substantia nigra. Il sistema extrapiramidale, che comprende tutte le vie motorie discendenti escluse quelle del fascio piramidale, è costituito da una serie di circuiti che interconnettono i gangli della base, il talamo e la corteccia cerebrale. Questi circuiti, di natura riverberante, sono rappresentati nella Figura 1.

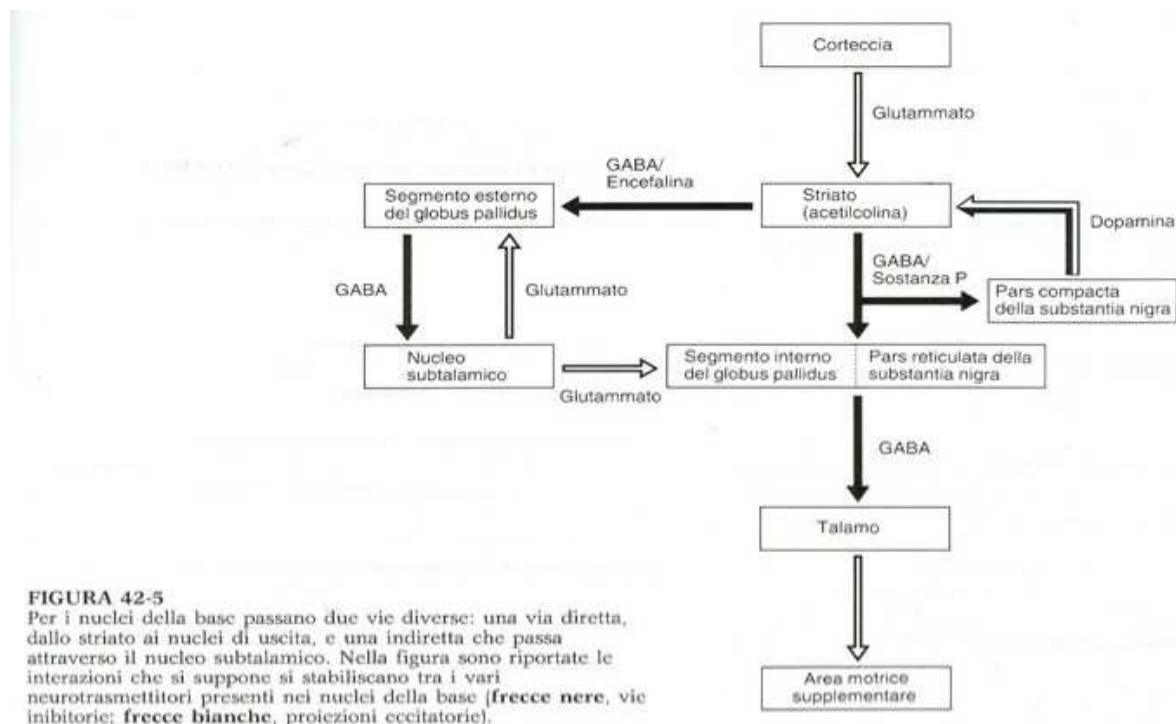


Figura 1: rappresentazione dei circuiti tra i gangli della base, talamo e corteccia cerebrale (*Neurologia di Fazio Loeb, 2019*)

Le principali vie afferenti ai gangli della base provengono dalla corteccia cerebrale, dai nuclei intralaminari del talamo e dal tronco encefalico, e si dirigono principalmente verso lo striato e, in parte, verso il nucleo subtalamico. Le principali connessioni efferenti, invece, originano dal globo pallido e dalla pars reticulata della substantia nigra, per poi essere dirette al talamo e, successivamente, alla corteccia cerebrale, al collicolo superiore e alla formazione reticolare (Albin et al., 1989; DeLong, 1990).

I gangli della base, attraverso il circuito cortico-striato-pallido-talamo-corticale, sono principalmente coinvolti nel controllo e nell'integrazione dell'elaborazione del movimento (Marsden, 1982). Secondo i modelli anatomo-funzionali, lo striato costituisce la porzione afferente del sistema, ricevendo proiezioni eccitatorie glutamatergiche dalla corteccia cerebrale e dai nuclei intralaminari del talamo (Alexander et al., 1990).

I neuroni striatali sono neuroni GABAergici, e le loro vie efferenti si proiettano verso il globo pallido, sia nella sua porzione esterna che interna. Da quest'ultimo si origina l'output finale, sotto forma di proiezioni GABAergiche inibitorie dirette al talamo, con la funzione di modulare l'eccitabilità delle aree corticali. Le efferenze GABAergiche provenienti dal globo pallido esterno, invece, passano prima per il nucleo subtalamico, il quale a sua volta invia proiezioni glutamatergiche dirette al globo pallido interno o al talamo (Albin et al., 1989; DeLong, 1990).

Oltre alle afferenze glutamatergiche eccitatorie, la porzione afferente striatale riceve anche proiezioni dopaminergiche dalla *pars compacta* della substantia nigra. La via dopaminergica nigro-striatale, tramite il legame della dopamina ai recettori D1, attiva il cosiddetto "percorso diretto", che inibisce il globus pallidus internus (GPi) e la pars reticulata della substantia nigra (SNr), facilitando così l'attivazione dei centri motori mirati da questi nuclei. Inoltre, attraverso l'interazione della dopamina con i recettori D2, si inibisce il "percorso indiretto", che comprende proiezioni inibitorie dal globus pallidus esterno (GPe) e proiezioni eccitatorie dal nucleo subtalamico (STN), dirette verso i nuclei di output dei gangli della base (GPi/SNr) (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Questo complesso meccanismo risulta in una facilitazione complessiva del movimento, attraverso un incremento dell'output talamico-corticale. Le due vie, diretta e indiretta, svolgono un ruolo complementare nell'equilibrio funzionale del controllo motorio, e studi su modelli murini hanno dimostrato che entrambi i percorsi sono simultaneamente attivi nello striato di un emisfero durante l'inizio di movimenti specifici (Cui et al., 2013) (Figura 2).

In aggiunta, è stato descritto un terzo percorso cortico-subtalamico, noto come "percorso iperdiretto", che viene considerato una rete inibitoria coinvolta nell'ottimizzazione dei risultati

motori (Corteccia-STN-GPi-Talamo-Corteccia). Questo percorso svolge un ruolo fondamentale nell'affinamento delle risposte motorie, contribuendo al controllo preciso del movimento (Nambu et al., 2002; Aron et al., 2016).

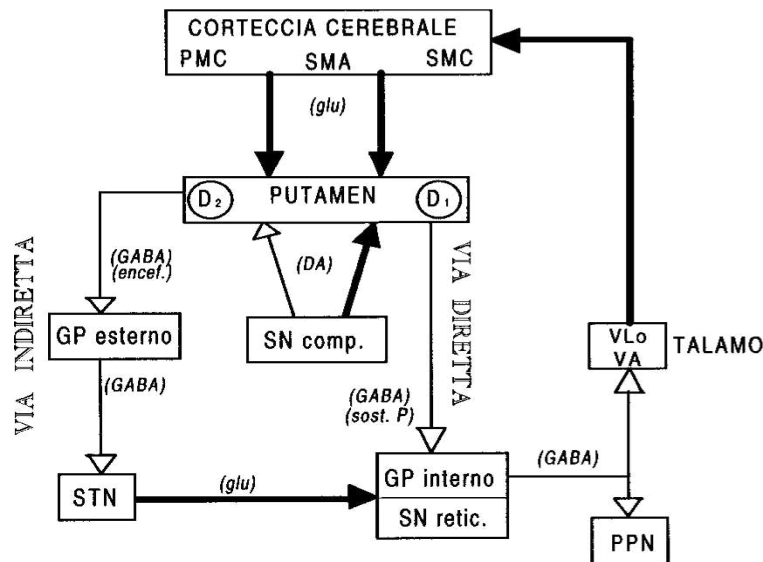


Figura 2: Via diretta e via indiretta (*Neurologia di Fazio Loeb, 2019*)

Lo striato, nella sua porzione putaminale, è principalmente coinvolto nel controllo motorio e riceve afferenze somatotopiche dalla corteccia cerebrale. Al contrario, il nucleo caudato, che è connesso a strutture corticali e sottocorticali, è principalmente implicato nel controllo dei movimenti oculari e in funzioni cognitive complesse.

Oltre al circuito motorio precedentemente descritto, esistono numerosi altri circuiti che passano attraverso i gangli della base:

- **Circuito oculomotorio:** Questo circuito è responsabile del controllo dei movimenti oculari saccadici e volontari. Le efferenze provenienti dalle aree oculari supplementari e dai campi frontali si proiettano al nucleo caudato, le cui efferenze formano sinapsi con il collicolo superiore e con il talamo, dal quale il segnale ritorna alle aree oculomotorie corticali frontali.
- **Circuiti cognitivi:**
 - **Circuito orbito-frontale:** Questo circuito regola l'“atteggiamento comportamentale” ed è implicato nella modulazione della motivazione e delle emozioni. Le afferenze provenienti dalle aree prefrontali orbito-mediali si

proiettano verso la regione ventro-mediale del nucleo caudato, che a sua volta invia segnali al talamo e successivamente alle aree corticali associative.

- **Circuito dorsolaterale:** Questo circuito è coinvolto nei processi mnemonici, nell'orientamento spaziale e nel controllo temporale. Le afferenze dalle aree prefrontali dorsolaterali si proiettano al nucleo caudato, che invia efferenze al talamo, da cui il segnale ritorna nelle aree prefrontali e in altre aree corticali associative.
- **Circuito limbico:** Implicato nella componente emotiva dei circuiti cognitivi, questo circuito è responsabile dell'integrazione tra emozioni e processi cognitivi. Le fibre provenienti dalla corteccia cingolata anteriore, dall'ippocampo, dall'amigdala, dal nucleo accumbens e dal tubercolo olfattorio si proiettano nella parte ventrale del nucleo caudato e del putamen. Le loro efferenze raggiungono il talamo, il quale invia segnali alle aree corticali frontali e limbiche.

La degenerazione dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della substantia nigra comporta una deplezione di dopamina a livello striatale, con un conseguente predominio dell'attività della via indiretta, che rappresenta la principale alterazione biochimica osservata nella MP. Tuttavia, esiste una stretta correlazione tra l'entità della degenerazione neuronale, il grado di deplezione della dopamina e la manifestazione delle sintomatologie cliniche.

In particolare, nelle fasi iniziali della degenerazione dei neuroni dopaminergici e della riduzione della produzione di dopamina, si verifica un'ipersensibilità compensatoria dei recettori alla stessa dopamina, fenomeno che ritarda l'insorgenza dei sintomi motori (Marek et al., 2009). La sintomatologia motoria, infatti, diventa evidente solo quando la perdita di neuroni dopaminergici e la produzione di dopamina raggiungono il 70-80% e si verifica una progressiva riduzione dei recettori postsinaptici della dopamina (Marek et al., 2009).

La dopamina non è l'unico neurotrasmettitore coinvolto nella patogenesi della MP (Titova et al., 2017). La patologia dei LB si caratterizza per una disfunzione e uno squilibrio multineurotrasmettitoriale. L'ipotesi neuropatogena di Braak sull'accumulo di α -sinucleina suggerisce che l'inizio della malattia si manifesta nella porzione inferiore del midollo allungato e nel fascio olfattivo anteriore, con successiva diffusione attraverso il ponte fino al mesencefalo. Questo processo potrebbe influenzare una serie di nuclei non dopaminergici lungo il percorso di diffusione, tra cui il locus coeruleus (che rilascia noradrenalina), il nucleo peduncolopontino (NPP, che rilascia acetilcolina), il nucleo motorio dorsale del vago (MDV, che rilascia sostanza

P e acetilcolina), e le aree serotoninergiche del rafe (che rilasciano serotonina) (Braak et al., 2003). Diversi studi hanno suggerito che nelle fasi iniziali della malattia, i nuclei non dopaminergici possano subire una degenerazione a un ritmo superiore, e talvolta in misura maggiore, rispetto ai neuroni dopaminergici (Hirsch et al., 1987; Halliday et al., 1990).

In aggiunta, la degenerazione dei neuroni dopaminergici induce un adattamento compensatorio, con un incremento dell'attività della via glutammatergica cortico-striatale, una via eccitatoria fondamentale per la plasticità neuronale. Questo meccanismo potrebbe contribuire in parte alla manifestazione della sintomatologia nelle fasi avanzate della malattia (Iovino et al., 2020). Infine, nei pazienti con MP e nei modelli animali della malattia, è stata osservata una riduzione della concentrazione dell'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), responsabile della sintesi di GABA, sia nella sostanza nera che nella corteccia. Tale riduzione comporta un'alterazione funzionale delle proiezioni strio-nigriche, che sono implicate nella regolazione inibitoria dei neuroni dopaminergici (Alharbi et al., 2024).

1.5. Sintomatologia

La MP è caratterizzata da una combinazione di sintomi motori e non motori. I sintomi motori sono tipicamente identificabili dalla tetrad classica, nota come TRAP, che include tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. I sintomi non motori, invece, possono precedere di decenni l'insorgenza dei sintomi motori, manifestandosi anche fino a 20 anni prima della diagnosi clinica. Tra questi, si riscontrano alterazioni olfattive (come anosmia e iposmia), stitichezza, depressione e disturbi comportamentali durante il sonno REM (Kalia et al., 2015; Munhoz et al., 2015; Zesiewicz et al., 2019; Li et al., 2021). Riconoscere le manifestazioni premotorie è di fondamentale importanza, in quanto rappresentano indicatori prodromici che si manifestano generalmente 10-20 anni prima dei disturbi motori tradizionalmente riconosciuti. A questo stadio, si stima che circa l'80% delle cellule dopaminergiche nel sistema nigro-striatale abbia già subito neurodegenerazione.

Con il progredire della malattia, la sintomatologia si complica ulteriormente (Figura 3) (Cerri et al., 2020). Nelle fasi avanzate della MP, si sviluppano sintomi motori assiali, tra cui instabilità posturale con frequenti cadute e notevoli difficoltà nella deambulazione (Kalia et al., 2015; Zesiewicz et al., 2019). A questi si associano sintomi non motori, che comprendono disturbi psichiatrici, aggravamento delle disfunzioni urinarie e sessuali, dei disturbi

gastrointestinali, dei deficit sensoriali, delle alterazioni del ciclo circadiano e altri disturbi (Poewe et al., 2008; De Rui et al., 2020).

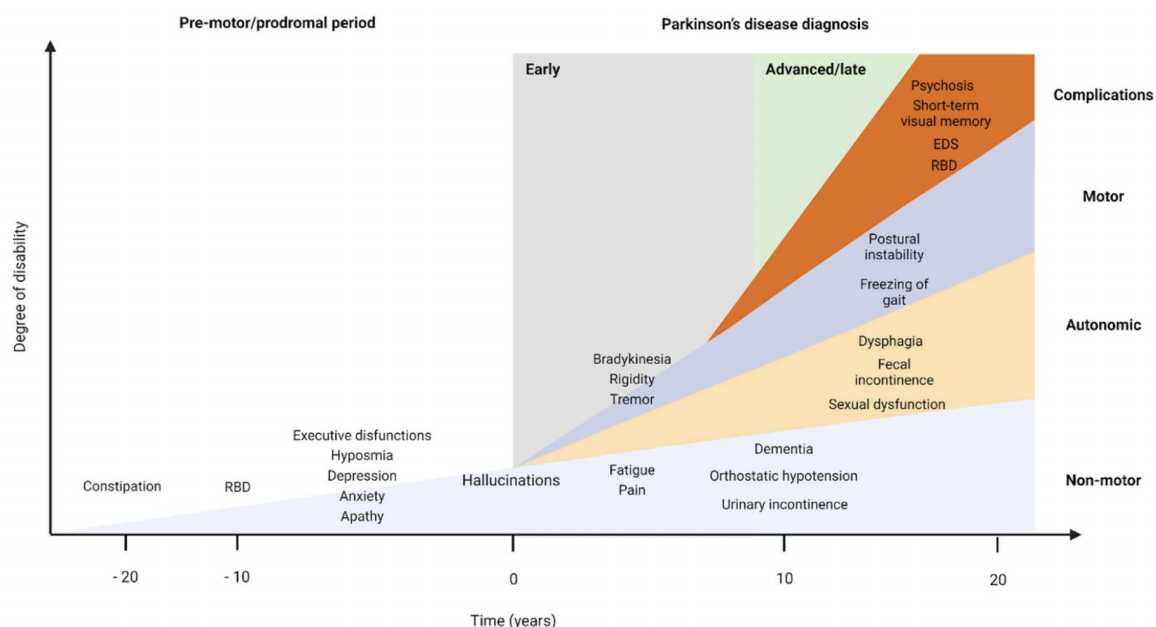


Figura 3. Progressione sintomi della MP. I sintomi non motori del Parkinson (pre-motori/prodromici) normalmente iniziano 20 anni prima della diagnosi di MP, che avviene quando si presentano i sintomi motori. Con la progressione della malattia, si sviluppano altri sintomi non motori, autonomici e motori, così come le complicanze motorie e non-motorie. EDS = sonnolenza diurna eccessiva. MP=malattia di Parkinson. RBD = disturbo del comportamento durante il sonno REM (Kalia et al., 2015).

1.5.1. Sintomi motori

La malattia si instaura in maniera subdola e asimmetrica, con uno o più sintomi cardinali della patologia: tremore, rigidità, bradi-acinesia e instabilità posturale (Jankovic J., 2008).

I sintomi motori secondari includono una diminuzione delle sincinesie degli arti superiori durante il cammino, una riduzione dell'ammiccamento, ipomimia faciale (facies mascherata), riduzione del volume della voce (ipofonia) e difficoltà nel girarsi a letto (acinesia notturna) (Zesiewicz, T.A., 2019).

La valutazione dei sintomi motori avviene tramite la scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale Parte III (UPDRS Parte III) o Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Parte III (MDS-UPDRS Parte III) (Martínez-Martín et al., 2015).

Tremore. Il tremore è definito come un'oscillazione ritmica, involontaria e alternante dei muscoli agonisti e antagonisti di un segmento corporeo, attorno a un punto fisso, che si

manifesta principalmente in condizioni di riposo. La frequenza dell'oscillazione si aggira attorno ai 4-6 Hz (Helmich et al., 2013). Tipicamente, il tremore è presente esclusivamente a riposo e tende a scomparire durante l'esecuzione di movimenti volontari. Tuttavia, circa il 50% dei pazienti può presentare un tremore anche durante il mantenimento di posture statiche, come nel caso del tremore riemergente e posturale, o durante l'atto del camminare (tremore da cammino) (Aytürk et al., 2017; Dirkx et al., 2018; Costanzo et al., 2023).

L'ampiezza del tremore può variare considerevolmente, da minori di 1 cm fino a superare i 10 cm (Goetz et al., 2008), con l'intensità che frequentemente aumenta in concomitanza di diversi fattori quali fatica, emozione, o esecuzione di attività che richiedono un doppio compito (dual-task), mentre tende a scomparire completamente durante il sonno (Obeso et al., 2017).

Il tremore rappresenta frequentemente il primo sintomo motorio della MP, manifestandosi in circa il 90% dei pazienti in qualche fase della loro vita (Gigante et al., 2017). Solitamente, esso esordisce in modo asimmetrico e colpisce principalmente le aree distali degli arti superiori, più che quelli inferiori. Il tremore si caratterizza per movimenti oscillatori che coinvolgono la supinazione e la pronazione, o l'abduzione e adduzione del pollice, con il tipico fenomeno del "contare le monete" o del "ruotare le pillole".

Sul piano fisiopatogenetico, secondo la teoria del "finger-dimmer-switch" (FDS) (Helmich et al., 2012; Duval et al., 2016), il tremore ha origine da un'attività patologica transitoria nel circuito striato-talamo-corticale, rappresentato dal "finger", e successivamente si trasforma in una forma oscillatoria consolidata a livello della rete talamica. Il talamo, in particolare, funge da "interruttore" (switch), dove il segnale transitorio di tremore si stabilizza in un pattern oscillatorio sostenuto attraverso l'interazione di segnali eccitatori e inibitori all'interno dei nuclei talamici, tra cui il nucleo ventrale-laterale anteriore (VL_a), il nucleo ventrale-laterale posteriore (VL_p) e il nucleo reticolare talamico (TRN). Quest'ultimo agisce come un relay modulatore tra i suddetti nuclei (Duval et al., 2016). In particolare, il TRN riceve proiezioni eccitatorie sia dal VL_a che dal VL_p, per poi inviare proiezioni inibitorie verso questi nuclei. Attraverso questo ciclo regolatorio sofisticato e il bilanciamento tra eccitazione e inibizione, si generano le oscillazioni responsabili del tremore (Duval et al., 2016).

La rete cerebello-talamo-corticale, definita "dimmer", è implicata nel mantenimento e nell'amplificazione dell'ampiezza del tremore (Sadeghi et al., 2024). In effetti, il VL_p è il principale recettore delle proiezioni cerebellari, e le modulazioni mediante stimolazione cerebrale profonda in questo nucleo sono in grado di ridurre l'ampiezza del tremore (Pedrosa et al., 2012). L'influenza del circuito cerebellare spiega la risposta non costante alla terapia

farmacologica con supplementazione di dopamina (Dirkx et al., 2017), che si ritiene possa ridurre il tremore attraverso il potenziamento dell'attività talamica nel TRN (Lam et al., 2011). Recentemente, l'influenza del sistema dopaminergico sul tremore è stata oggetto di indagine anche da parte di Niemi et al., che hanno messo in evidenza una relazione tra il tremore a riposo e la funzione dopaminergica striatale. In particolare, è stato osservato che il tremore a riposo è correlato a un aumento del legame del trasportatore della dopamina (DAT) nello striato ipsilaterale, piuttosto che ai deficit del lato controlaterale (Niemi et al., 2024). I ricercatori hanno inoltre evidenziato una correlazione tra la gravità del tremore a riposo e un legame DAT ipsilaterale aumentato nello striato. Questo suggerisce che livelli più elevati di legame del trasportatore della dopamina sul lato del corpo in cui si manifesta il tremore siano associati a sintomi di tremore di maggiore intensità. I risultati ottenuti suggeriscono, quindi, che il legame DAT ipsilaterale possa fungere da biomarcatore potenziale per la valutazione della gravità del tremore a riposo nei pazienti affetti dalla MP (Niemi et al., 2024).

Bradicinesia. La bradicinesia è definita come una riduzione nella velocità e nell'ampiezza dell'esecuzione di movimenti ripetitivi (Berardelli et al., 2001), ed è caratterizzata dalla lentezza nell'inizio del movimento volontario, accompagnata da una progressiva riduzione della velocità e/o dell'ampiezza delle azioni ripetitive, fenomeno noto come "effetto sequenza" (Gibb et al., 1988). Questa definizione è mantenuta sia nei criteri diagnostici della Federazione Europea delle Società (Berardelli et al., 2013) sia in quelli della Movement Disorders Society (MDS) (Postuma et al., 2015). L'ipocinesia, invece, si riferisce a una riduzione della velocità del movimento che non è progressiva, mentre l'acinesia rappresenta il blocco completo del movimento (Berardelli et al., 2001).

Nel contesto diagnostico della MP, la bradicinesia deve coinvolgere gli arti superiori e/o inferiori, ed è valutata mediante test specifici come il tapping delle dita delle mani e dei piedi, la prono-supinazione degli arti superiori, l'apertura e chiusura a pugno delle mani e il sollevamento consecutivo degli arti inferiori (Postuma et al., 2015). Tuttavia, la bradicinesia si manifesta anche a livello facciale, vocale e nei domini assiali e deambulatori (Postuma et al., 2015). A livello facciale, i pazienti con MP mostrano una ridotta espressività, definita come ipomimia, che si può manifestare con una riduzione del tasso di ammiccamento spontaneo e con un coinvolgimento della parte inferiore del viso, caratterizzato da labbra spesso mantenute aperte a riposo (Goetz et al., 2008). La riduzione del tasso di ammiccamento spontaneo è un segno caratteristico della MP ed è correlato a una ridotta attività dopaminergica centrale (Karson et al., 1984; Kimber et al., 2000; Korosec et al., 2006; Bologna et al., 2013). Sebbene

la levodopa migliora l'ammiccamento spontaneo, l'effetto sul miglioramento dei movimenti volontari della parte superiore e inferiore del viso risulta essere trascurabile (Bologna et al., 2013).

Anche la scrittura subisce alterazioni significative, con caratteri irregolari e ineguali, che vanno progressivamente riducendosi di dimensione, manifestando una tipica micrografia. Nelle fasi avanzate della malattia, la scrittura può diventare completamente illeggibile (Wu et al., 2016).

Le basi fisiopatologiche della bradi-acinesia sono principalmente riconducibili a un deficit nella facilitazione talamo-corticale dell'area supplementare motoria, che è coinvolta nella preparazione del movimento, e a una inadeguata attivazione delle aree motorie primarie, che regolano l'esecuzione del movimento. Tali alterazioni sono il risultato dell'iperattività della via indiretta dei gangli della base. La preparazione del movimento è prolungata a causa di un ritardo nell'attivazione muscolare, come evidenziato da studi sui tempi di reazione, sia semplici che a scelta (Pascual-Leone et al., 1994; Torrecillos et al., 2018). Le anomalie principali si riscontrano nei tempi di reazione semplici, che risultano significativamente prolungati, suggerendo che la bradicinesia emerga come conseguenza di un fallimento nella programmazione della risposta motoria (Berardelli et al., 2001).

Studi neurofisiologici hanno dimostrato che i pazienti affetti da MP presentano un'inadeguata attivazione delle forze muscolari dinamiche, fenomeno noto come effetto di *scaling*. In particolare, durante l'esecuzione di movimenti rapidi a "single-joint", i pazienti generano una forza insufficiente nel muscolo agonista per raggiungere il bersaglio desiderato, e il movimento è completato da una serie di piccoli spostamenti caratterizzati da ripetuti *burst* nell'elettromiografia (EMG) del muscolo agonista e antagonista (Hallett et al., 1977; Hallett et al., 1980; Seidler et al., 2001). Analoghe anomalie di lentezza e inappropriata sono osservabili anche nei movimenti a "multi-joint" (Seidler et al., 2001; Fasano et al., 2013) e, in misura ancora maggiore, nell'esecuzione di movimenti sequenziali (Georgiou et al., 1994; Fasano et al., 2013; Bologna et al., 2016a; Delval et al., 2017; Bologna et al., 2018). La lentezza nei movimenti sequenziali è particolarmente evidente quando i pazienti dipendono da processi di controllo interno, come nel caso della deambulazione, rispetto ai movimenti innescati esternamente (Georgiou et al., 1994; Fasano et al., 2013).

Inoltre, l'effetto sequenza risulta particolarmente prominente nelle fasi iniziali della MP (Bologna et al., 2016a; Bologna et al., 2016b), ma tende a ridursi con la progressione della patologia. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che, con il progredire della malattia, il

paziente avvia il movimento già con un'ampiezza ridotta, fenomeno che contribuisce a limitare l'espressione dell'effetto sequenza (Bologna et al., 2016a; Bologna et al., 2016b).

Durante la deambulazione, l'effetto sequenza si manifesta attraverso la progressiva riduzione della lunghezza del passo, con la sequenza che può concludersi con un blocco motorio, comunemente definito come *freezing* della deambulazione (Ilansek et al., 2016). Questo fenomeno è stato interpretato come un comportamento motorio maladattivo, in cui il cervello cerca di compensare l'asimmetria del passo, in presenza di una coordinazione inter-limbica difettosa e di una generazione inadeguata dell'ampiezza del movimento (Fasano et al., 2016).

Nonostante il trattamento con levodopa migliori la deambulazione non è in grado di alleviare completamente l'effetto sequenza (Wu et al., 2016; Suppa et al., 2017). A supporto di tale osservazione, Wu et al. hanno condotto uno studio di risonanza magnetica funzionale (fRMN) su pazienti affetti da micrografia, suddividendo i partecipanti in due gruppi: il primo gruppo presentava una micrografia progressiva, caratterizzata da una riduzione della dimensione della scrittura con l'avanzare dell'azione stessa (bradicinesia), mentre il secondo gruppo evidenziava una micrografia consistente (ipocinesia), con una scrittura di dimensioni costanti per tutta la durata della stesura. La fRMN ha rivelato correlati neurali distinti: la disfunzione del circuito motorio dei gangli della base era associata alla micrografia consistente, mentre la disfunzione del medesimo circuito, combinata con disconnessioni tra le aree corticali motorie e il cervelletto, sembrava essere implicata nella micrografia progressiva. Inoltre, solo nel primo gruppo, caratterizzato dalla micrografia consistente, è stato osservato un miglioramento con il trattamento a base di levodopa (Wu et al., 2016).

Pertanto, la bradicinesia dovrebbe essere interpretata come il risultato di una disfunzione a livello di rete, che coinvolge i gangli della base, le aree corticali sensori-motorie e il cervelletto, piuttosto che come la manifestazione di un singolo difetto sistemico.

Gangli della base

Secondo il modello classico dei gangli della base, lo striato riceve afferenze da numerose aree corticali e dai nuclei intralaminari del talamo. Il globus pallidus pars interna (GPi) e la substantia nigra pars reticulata (SNr) rappresentano le principali vie di output, proiettando verso il talamo per modulare l'attività delle aree corticali e verso il tronco encefalico (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Tale attività è ulteriormente modulata dalle afferenze dopaminergiche provenienti dalla substantia nigra pars compacta, con la dopamina che gioca un ruolo cruciale nella regolazione dell'inizio e della sequenza dei movimenti (da Silva et al., 2018; Yttri et al., 2018). Si ipotizza, infatti, che la secrezione di dopamina avvenga in maniera rapida e transitoria,

con un rilascio iniziale elevato che modula l'inizio del movimento (Liu et al., 2018). La degenerazione dopaminergica, tipica della MP, comporta una riduzione della secrezione di dopamina, con conseguente riduzione dell'attività del percorso diretto mediato dai recettori D1 e un aumento dell'attività del percorso indiretto mediato dai recettori D2 (inibito quando attivato dal legame con la dopamina). Questo squilibrio aumenta l'inibizione dal GPi al talamo, interferendo così sia con le fasi di preparazione che con quelle di esecuzione del movimento volontario (Wichmann et al., 1996).

Studi di registrazione cerebrale profonda hanno evidenziato un aumento dell'attività beta nei neuroni del percorso inibitorio (13–35 Hz) nella MP, caratterizzato da burst prolungati e una sincronizzazione eccessiva all'interno dei circuiti bilaterali dei gangli della base (Brown et al., 2001; Brown, 2003; Sharott et al., 2017; Tinkhauser et al., 2017). Questa "sincronizzazione anomala" si manifesta anche tra gli emisferi cerebrali: più a lungo dura il burst beta all'interno del nucleo subtalamico (STN), maggiore è la probabilità che si sincronizzi con il burst dell'emisfero opposto (Tinkhauser et al., 2017). Tale fenomeno potrebbe essere correlato con segni distintivi della malattia di Parkinson, come la marcata bradicinesia-acinesia e il freezing della deambulazione (Tan et al., 2013; Tinkhauser et al., 2017). La terapia dopaminergica modifica questa attività oscillatoria beta del STN, riducendo la durata e l'ampiezza dei burst beta prolungati (13–35 Hz) e inducendo una sincronizzazione a frequenze più elevate (70 Hz), fenomeno che si correla con un miglioramento clinico dei sintomi motori (Brown et al., 2001; Williams et al., 2002; Tinkhauser et al., 2017).

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del STN ha dimostrato di migliorare la "lentezza" motoria, modulando le oscillazioni beta. In particolare, l'applicazione di frequenze nella banda gamma (60 Hz) migliora la regolarità del movimento, mentre l'uso di frequenze a 140 Hz attenua le oscillazioni nell'intero range della banda beta e porta a un miglioramento esclusivo della velocità del movimento (di Biase et al., 2016; Blumenfeld et al., 2017). Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che la deplezione dopaminergica altera la normale plasticità neuronale nei gangli della base e una maggiore carenza di dopamina si associa a un peggioramento della bradicinesia (Yttri et al., 2018).

Corteccia motoria

La deplezione di dopamina in modelli animali di MP provoca alterazioni nel firing, nell'eccitabilità e nella plasticità dei neuroni della corteccia motoria primaria (M1) (Guo et al., 2015). Si ipotizza che tali cambiamenti siano conseguenti all'alterato pattern di scarica proveniente dai gangli della base, e infatti, è stata osservata una sincronizzazione anomala nel

ritmo beta tra la corteccia motoria e i gangli della base (Bateup et al., 2010; Cui et al., 2013; de Hemptinne et al., 2013). Tuttavia, studi mirati a investigare la corteccia M1 mediante elettrodi impiantati non hanno rilevato pattern di scarica direttamente correlati alla bradicinesia, ma hanno invece evidenziato una correlazione tra attività gamma e discinesie indotte dalla levodopa (Swann et al., 2016). Un dato interessante riguarda un miglioramento della bradicinesia osservato dopo pallidotomia, che ha ridotto le oscillazioni gamma nella corteccia motoria primaria (de Hemptinne et al., 2019).

Al contrario, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) ha evidenziato un'aumentata eccitabilità della corteccia M1 nei pazienti con MP, sia con impulsi singoli che accoppiati, nonché una ridotta plasticità corticale, quando utilizzata la TMS ripetitiva (rTMS). Questi risultati sono stati correlati con la bradicinesia: in particolare, le anomalie di eccitabilità sono risultate correlate con la lentezza motoria, mentre le alterazioni della plasticità sono state associate all'effetto sequenziale (Bologna et al., 2018).

Un miglioramento della plasticità corticale attraverso allenamento motorio, in assenza di trattamento con levodopa, non ha portato a un miglioramento della bradicinesia. Al contrario, l'assunzione di levodopa durante l'allenamento ha contribuito a migliorare la bradicinesia, suggerendo che nel primo caso possa verificarsi un'induzione di plasticità cortico-striatale disfunzionale (Ursino et al., 2018).

Il cervelletto

Il cervelletto riceve afferenze glutammatergiche dal nucleo subtalamico (STN). In modelli animali, in particolare nei ratti, la stimolazione ad alta frequenza del STN tramite stimolazione cerebrale profonda (DBS) riduce l'attività delle cellule di Purkinje, determinando una disinibizione dei nuclei cerebellari (Moers-Hornikx et al., 2011). Di conseguenza, l'aumento dell'attività di scarica del STN nei pazienti con MP verso il cervelletto riduce la disinibizione dei nuclei cerebellari, i quali, una volta attivati, inviano proiezioni inibitorie verso il circuito talamo-corticale (Carillo et al., 2013).

Studi di neuroimaging hanno inoltre evidenziato una attivazione cerebellare anomala e una connettività alterata nei pazienti con MP durante l'esecuzione di movimenti di diversa complessità (Wu et al., 2005; Wu et al., 2008). Sebbene il ruolo del cervelletto nella bradicinesia non sia completamente definito, pazienti con micrografia progressiva (caratterizzata dall'effetto sequenza) mostrano una ridotta connettività tra il putamen posteriore e il cervelletto (Wu et al., 2016).

Le aree sensitive

Un'alterata integrazione delle informazioni sensoriali tra la corteccia e le strutture sottocorticali potrebbe giocare un ruolo cruciale nella patofisiologia della bradicinesia. Nei pazienti affetti da MP sono state osservate anomalie nell'integrazione propriocettiva, in particolare nel senso cinestetico relativo allo spostamento delle articolazioni (Demirci et al., 1997; Wright et al., 2010; Patel et al., 2014), nonché nei meccanismi di integrazione sensomotoria e nella discriminazione temporale somatosensoriale (STDT) (Demirci et al., 1997). Valori elevati di STDT sono stati associati a una maggiore gravità e durata della malattia (Conte et al., 2016; Conte et al., 2018) e correlano con un'aumentata variabilità in ampiezza e velocità dei movimenti, il che potrebbe indicare una prolungata elaborazione temporale delle informazioni tattili e un'alterata integrazione sensomotoria in questi pazienti (Lee et al., 2017; Conte et al., 2017).

In sintesi, i gangli della base svolgono un ruolo fondamentale nel facilitare i processi di selezione e inibizione del movimento attraverso le vie diretta e indiretta. Parallelamente, la corteccia motoria contribuisce alla regolazione della velocità del movimento all'interno del circuito motorio. La riduzione della dopamina provoca un rallentamento dei processi di selezione motoria, con una conseguente diminuzione della velocità del movimento, un effetto che viene ulteriormente amplificato dalle anomalie nell'integrazione sensomotoria. Il cervelletto, pur tentando di compensare il feedback ricevuto riguardo ai movimenti anomali, non riesce a correggere in modo efficace le alterazioni motorie osservate.

Rigidità. La rigidità muscolare si riferisce alla resistenza o alla “rigidezza” percepita di un arto quando sottoposto a flessione passiva, coinvolgendo sia i muscoli agonisti che antagonisti. Essa consiste, quindi, in un incremento del tono muscolare che viene avvertito dal paziente come un irrigidimento, mentre l'esaminatore ne percepisce la resistenza al movimento passivo. Tale resistenza si manifesta con intensità simile nei gruppi muscolari antagonisti, risultando costante lungo l'intero arco del movimento passivo, e viene definita rigidità plastica o a "tubo di piombo" (Postuma et al., 2015).

Nelle fasi iniziali, la rigidità può presentarsi a livello prossimale (ad esempio, collo, spalle, fianchi) in modo subdolo, spesso accompagnata da dolore (come nel caso della "spalla congelata") (Riley et al., 1989; Papalia et al., 2019; Millar et al., 2022), e può essere evocata tramite manovre di rinforzo, come la manovra di Froment (ad esempio, movimenti volontari dell'arto controlaterale). Con la progressione della malattia, si osserva un coinvolgimento delle

estremità distali e un interessamento particolare dei muscoli flessori e adduttori, determinando il caratteristico atteggiamento posturale noto come "camptocormia": il capo e il tronco sono lievemente inclinati in flessione, le spalle sono spostate in avanti, le braccia aderenti al torace, gli avambracci sono semiflessi e intraruotati, le cosce sono addotte e lievemente flesse, mentre le gambe sono leggermente flesse e i piedi presentano un varismo (Azher et al., 2005).

Inoltre, la rigidità può causare deformità degli arti, tra cui la "mano striatale" e/o il "piede striatale". La mano striatale è caratterizzata da una deviazione ulnare delle mani, flessione delle articolazioni metacarpo-falangee, estensione delle articolazioni interfalangee prossimali e flessione di quelle distali. Il piede striatale, invece, è caratterizzato da estensione o flessione delle dita. I pazienti che presentano deformità striatali tendono a essere più giovani (Ashour et al., 2005; Ashour et al., 2006).

Anche la rigidità, analogamente al tremore, è accentuata da fattori come emozioni, freddo, fatica e sforzo fisico, mentre si attenua durante il sonno.

I meccanismi fisiopatologici alla base della rigidità nella MP sono ancora largamente sconosciuti. Tuttavia, studi neurofisiologici hanno messo in evidenza anomalie nei riflessi di allungamento a lunga latenza (LLRs) e nella co-attivazione muscolare, che si verifica durante l'allungamento dei muscoli agonisti e antagonisti, suggerendo che la rigidità sia principalmente mediata da fattori neurali (Ashour et al., 2006; Asci et al., 2023). I meccanismi sottostanti potrebbero essere correlati alla degenerazione neuronale conseguente all'accumulo precoce e progressivo di α -sinucleina, in particolare nel nucleo peduncolopontino, nel locus coeruleus e nei nuclei del raphe. Questo accumulo porta a disfunzioni nelle vie noradrenergiche e serotonergiche discendenti che proiettano sul midollo spinale, con conseguente alterazione dell'eccitabilità degli interneuroni spinali (Delwaide PJ., 2001; Braak et al., 2005). Tale disfunzione potrebbe spiegare l'alterata modulazione del tono muscolare osservata nei pazienti parkinsoniani. Inoltre, anche durante il sonno, una significativa percentuale di pazienti con MP non mostra la fisiologica riduzione dell'attivazione muscolare (atonia) tipica del sonno REM (Rapid Eye Movement), con implicazioni per la regolazione del tono muscolare e la gestione dei sintomi motori durante il riposo (Chahine et al., 2014; Bologna et al., 2020).

Disturbi assiali

Rigidità assiale

La rigidità nella MP coinvolge anche le strutture assiali, come il collo e la regione toracica (rigidità assiale), in diverse fasi della malattia. Tale rigidità può comportare deformità posturali

non solo a livello distale (ad esempio, mano e piede striatale, come precedentemente descritto), ma anche anomalie scheletriche assiali che si manifestano durante il decorso della malattia (Askmark et al., 2001; Djaldetti et al., 2006). Tra queste si annoverano la flessione estrema del collo, l'anteroflessione del tronco, la camptocormia e l'inclinazione laterale del tronco, conosciuta anche come "sindrome di Pisa" (Villarejo et al., 2003; Azher et al., 2005; Bloch et al., 2006).

Circa il 22% dei pazienti con MP manifesta alterazioni posturali assiali, con la camptocormia che risulta essere la più comune (Ali et al., 2018; Cao et al., 2023). La camptocormia è caratterizzata da una flessione involontaria in avanti della colonna vertebrale che peggiora in posizione eretta e si risolve completamente quando il paziente si trova in posizione supina (Tiple et al., 2009; Ali et al., 2018). La definizione del grado di flessione necessario per diagnosticare la camptocormia e i criteri esatti per la sua valutazione sono tuttora oggetto di discussione. La maggior parte degli studi ha utilizzato un angolo di flessione tra 15° e 45° come criterio principale per la diagnosi (Yamada et al., 2015; Nakane et al., 2015; Margraf et al., 2016). Tuttavia, alcuni autori hanno osservato che i pazienti che non riferivano sintomi di camptocormia presentavano un angolo di flessione in avanti di circa 25° (Oeda et al., 2013), mentre altri studi hanno rilevato che pazienti con camptocormia presentavano angoli inferiori a tale valore (Margraf et al., 2016), suggerendo che l'utilizzo di misurazioni angolari possa introdurre bias diagnostici nella definizione della patologia.

Recentemente, è stata proposta una distinzione tra due sottotipi di camptocormia in base al punto di leva della flessione: la *camptocormia superiore*, in cui la flessione ha come punto di leva la regione toracolumbare (l'angolo tra la linea che collega il fulcro vertebrale, il processo spinoso di C7 e quello di L5), e la *camptocormia inferiore*, quando la flessione avviene a livello dell'anca (l'angolo tra la linea che unisce il malleolo laterale al processo spinoso di L5 e la linea tra il processo spinoso di C7 e il processo spinoso di L5-sacro) (Fasano et al., 2018; Lai et al., 2021). Per distinguere la camptocormia superiore da una postura ricurva in avanti del tronco, spesso legata all'età avanzata o a deformità muscolo-scheletriche non correlate alla MP, si considera necessario un angolo di flessione sagittale di almeno 45° a livello toracolumbare (Srivanitchapoom et al., 2016; Chan et al., 2018). Analogamente, per la camptocormia inferiore, è ritenuto necessario un angolo di flessione di almeno 30° a livello dell'anca (Fasano et al., 2018).

Tuttavia, alcuni autori suggeriscono che l'angolo di flessione non debba essere l'unico criterio diagnostico per la camptocormia. Al contrario, propongono che debbano essere presi in considerazione anche parametri soggettivi, come il dolore alla schiena e l'impatto delle

alterazioni posturali sulla vita quotidiana (ad esempio, difficoltà nel guidare o nel trasportare oggetti), nonché strumenti diagnostici complementari come l'elettromiografia della muscolatura paraspinale e la valutazione del decorso durante la giornata (Margraf et al., 2016).

Tuttavia, la captocormia, si manifesta non solo nella MP, ma è associata anche a miopatie primarie e secondarie, infiammazione, distonia, utilizzo di agenti farmacologici (dopaminergici, antipsicotici, anticonvulsivanti e inibitori della colinesterasi/anticolinergici) o disturbo funzionale (Figura 4) (Margraf et al., 2016).

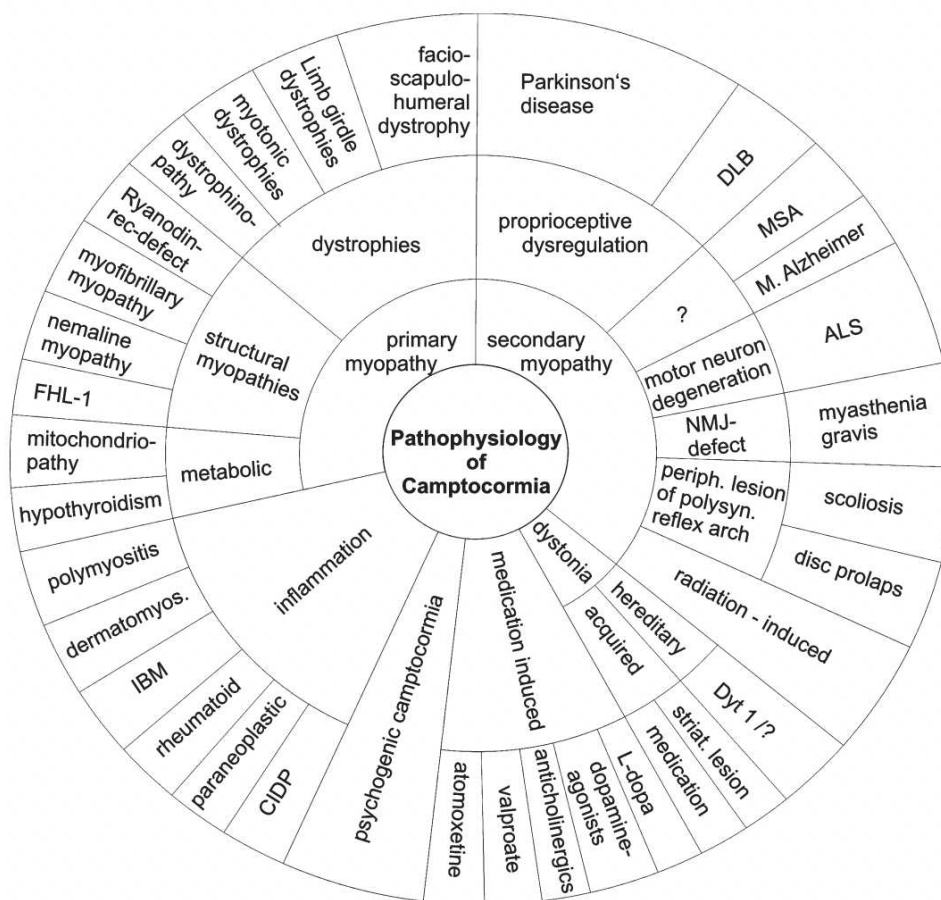


Figura 4. Eziopatologia della camptocormia. Abbreviazioni: ALS= sclerosi laterale amiotrofica, CIDP = poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, dermatomyos = dermatomiosite, DLB = demenza con corpi di Lewy, FHL1= gene del dominio LIM a quattro e mezzo, IBM= miosite a corpi inclusi, MSA= atrofia multisistemica, NMJ= giunzione neuromuscolare, periph. = periferico, polysyn. = polisinaptico, striat.= striatale. (Margraf et al., Pathophysiological concepts and treatment of camptocormia, 2016).

Le malattie muscolari primarie che coinvolgono i muscoli assiali, così come le miopatie secondarie associate a malattie neurodegenerative, risultano essere le cause più frequenti di

camptocormia (Laroche et al., 2010; Doherty et al., 2012; Ghosh et al., 2015). Tra queste, la MP è la patologia più frequentemente associata alla camptocormia (Azher et al., 2005; Ashour et al., 2006; Abe et al., 2010), la cui incidenza aumenta progressivamente nelle fasi avanzate della malattia (Seki et al., 2011; Song et al., 2014). In una percentuale inferiore di casi, la camptocormia può manifestarsi anche in pazienti con distonia che coinvolge i muscoli assiali (Oravivattanakul et al., 2014).

Nelle malattie muscolari primarie, nelle miopatie secondarie e nelle malattie infiammatorie, il coinvolgimento diretto dei muscoli paraspinali, con conseguente perdita di funzione, è ritenuto uno dei principali meccanismi patogenetici alla base della patologia (Gomez-Puerta et al., 2007).

Nella MP, la patofisiologia della camptocormia è ancora oggetto di dibattito. I meccanismi fisiopatologici alla sua base sono stati descritti da due principali ipotesi: una *centrale*, che implica uno squilibrio nel funzionamento dei gangli della base, deficit nelle funzioni cognitive superiori, alterata integrazione sensomotoria, disturbi della propriocezione e delle informazioni vestibolari; e una *periferica*, che suggerisce un'alterazione del sistema muscoloscheletrico (Geroïn et al., 2023).

La camptocormia nella MP è spesso interpretata come una *manifestazione distonica* (Jankovic et al., 2001). In effetti, è stato osservato un pattern di attività muscolare anomala nei muscoli del tronco, con la presenza di *sensory-trick* nei pazienti che presentano anomalie posturali assiali (Artusi et al., 2023). Nei pazienti con camptocormia con fulcro toracico, la distonia interessa principalmente i muscoli obliqui esterni e interni dell'addome bilaterale, così come i muscoli del retto addominale (Magrinelli et al., 2020), mentre l'iperattività del muscolo retto addominale e dell'iliopsoas è più frequentemente osservata nei pazienti con camptocormia a fulcro lombare (Magrinelli et al., 2020). Tuttavia, non vi è coerenza tra gli studi riguardo alla presenza di attività distonica nei muscoli coinvolti (Wrede et al., 2012).

In altri lavori, i muscoli paraspinali nei pazienti con camptocormia mostrano *alterazioni miopatiche* che, sul piano biotico, sono simili a quelle osservate in seguito a lesioni tendinee (ma non nei nervi associati), probabilmente conseguenti a una disfunzione dell'arco riflesso polisinnaptico, che induce un'ipercontrazione muscolare dovuta a una percezione errata della tensione muscolare (Delle Rose et al., 2012). I pazienti con MP, infatti, evidenziano un'alterata propriocezione a livello del sistema nervoso centrale (Zia et al., 2000), e un miglioramento di tale disfunzione propriocettoriale (ad esempio, tramite DBS) può alleviare la camptocormia associata alla malattia (Maschke et al., 2006). Un deficit nella propriocezione potrebbe compromettere l'integrazione dei segnali nel controllo posturale e del cammino, così come

ridurre la consapevolezza dell'anomalia posturale assiale (Vaugoyeau et al., 2010; Schoneburg et al., 2013; Gandor et al., 2016; Geroïn et al., 2019). L'eziologia della miopatia primaria, al contrario, rimane incerta. Alcune evidenze suggeriscono che i pazienti possano presentare anomalie posturali assiali senza modificazioni miopatiche nei muscoli paraspinali e non paraspinali, mentre altre documentano atrofia e debolezza della muscolatura estensoria del tronco (Djaldetti et al., 1999; Wolke et al., 2020).

Indipendentemente dall'origine primaria, con il progressivo evolversi della camptocormia nella MP, si verificano modifiche strutturali secondarie, come fibrosi e sostituzione adiposa, che non rispondono ai trattamenti convenzionali (Wrede et al., 2012; Schulz-Schaeffer et al., 2015; Ruttiman et al., 2018). Inoltre, alcuni studi hanno riportato che l'uso prolungato e ad alte dosi di farmaci dopaminergici, in particolare levodopa e agonisti del recettore della dopamina, possa addirittura indurre o aggravare la camptocormia (Vorovenci et al., 2016; Ameghino et al., 2018).

Infine, è fondamentale non sottovalutare l'integrazione tra le funzioni di attenzione, quelle esecutive e le reti motorie. Un deficit delle funzioni visuo-spaziali percettive e del linguaggio è stato riscontrato in misura maggiore nei pazienti con la sindrome di Pisa rispetto a quelli senza anomalie posturali (Vitale et al., 2016).

Ipofonia

La bradicinesia nella MP si manifesta anche a livello della produzione del linguaggio. La prevalenza dei disturbi del linguaggio è stata riportata fino all'89% nei pazienti affetti da MP (Dashtipour et al., 2018). La produzione verbale dipende dalla coordinazione di diverse attività motorie, tra cui la respirazione, la fonazione (con le corde vocali addotte e tese durante l'eloquio), l'articolazione (movimenti orolinguali e faringei), la risonanza (amplificazione dei suoni attraverso le vibrazioni del torace, faringe, laringe, lingua, mandibola e labbra), e la prosodia (variazione del volume e del tono della voce) (Pringsheim et al., 2015; Zamuner et al., 2017).

Nel contesto della MP, il linguaggio risulta compromesso in tutte le sue componenti, configurandosi come una disartria ipocinetica (Schulz et al., 2000; Chen YW et al., 2017). L'eloquio appare ipofonico, monotono, privo di inflessioni prosodiche, con una lentezza nell'articolazione della parola (Rueda et al., 2017). La voce è generalmente debole, affannosa, con un volume ridotto e scarsa variabilità del tono, mentre il ritmo del parlato risulta irregolare e le consonanti sono imprecise (Miller et al., 2017). Un altro aspetto caratteristico è la festinazione orale, che si manifesta come un iniziale avvio lento e difficoltoso del discorso,

seguito da un'accelerazione involontaria del ritmo del parlato (Rusz et al., 2015; Tykalova et al., 2014). Meno frequentemente, può comparire palilalia, ossia la ripetizione ripetuta di una parola o, più frequentemente, di una sillaba. Con l'avanzare della malattia, la disartria può progredire fino a rendere la parola incomprensibile, con una progressiva riduzione del tono vocale che può condurre a un eloquio inudibile.

Gli studi sulla base fisiopatologica di questi disturbi suggeriscono che i problemi nel linguaggio siano strettamente legati al disturbo nella pianificazione motoria (Ramig et al., 2008; Ziegler et al., 2017; Whitfield et al., 2017), con una correlazione evidente alla degenerazione progressiva della via nigrostriatalica (Pinto et al., 2004; Sapir, 2014). Vari studi hanno evidenziato come la dopamina agisca come modulatore intrinseco nelle reti funzionali coinvolte nel controllo motorio del linguaggio (Fuertinger et al., 2015; Fuertinger et al., 2018). Le anomalie fonatorie osservate nei pazienti con MP sono frequentemente associate alla rigidità e alla lentezza nei movimenti posturali della laringe durante la fonazione (Leopold et al., 1997).

Il disturbo del linguaggio tende a peggiorare con l'avanzare delle disfunzioni motorie, posturali, deambulatorie e cognitive (Moreau et al., 2007; Cantiniaux et al., 2010; Park et al., 2014; Rektorova et al., 2016). Si ipotizza che anche meccanismi non dopaminergici possano contribuire all'ipofonia. I pazienti con MP mostrano una percezione alterata del volume vocale, suggerendo una disfunzione nell'elaborazione degli input somatosensoriali a livello dei gangli della base, come evidenziato in studi neurofisiologici condotti su bradicinesia e rigidità assiale (Arnold et al., 2014; Huang et al., 2016).

Instabilità posturale

L'instabilità posturale (IP), conseguente alla perdita dei riflessi posturali, è tipicamente una manifestazione delle fasi avanzate della MP (Wenning et al., 1999; Williams et al., 2006; Aleksovski et al., 2018). Tuttavia, è stata osservata anche in una percentuale significativa di pazienti nelle fasi iniziali della malattia, con una prevalenza del 20%, che aumenta fino al 90% dopo 15 anni dalla comparsa della malattia (Jankovic et al., 1990; Hely et al., 2005).

Il test di trazione, in cui il paziente viene rapidamente spinto in avanti o indietro per le spalle, viene utilizzato per valutare la retrospulsione o la propulsione, rispettivamente. Una risposta posturale anomala viene definita quando il paziente compie più di due passi all'indietro o non mostra alcuna risposta posturale adeguata. L'IP può inoltre manifestarsi con l'arresto della deambulazione, fenomeno noto come “freezing of gait” (FOG, vedi sotto).

L'IP è il risultato di alterazioni della postura statica e/o dei riflessi posturali, che compromettono la capacità di mantenere un corretto equilibrio in circostanze in cui lo stesso è perturbato

(Crouse et al., 2016; Bekkers et al., 2018). In particolare, la IP o il FOG si manifestano in situazioni di spazi ristretti, cambi di direzione, avvio del passo o durante l'esecuzione di compiti cognitivi (Bloem et al., 2001; Nutt et al., 2011).

Studi biomeccanici hanno dimostrato che i pazienti con MP presentano variazioni nei parametri di oscillazione anteroposteriore e mediolaterale durante perturbazioni dell'equilibrio, rispetto ai soggetti sani, e che queste alterazioni sono correlate alla progressione clinica e alla sintomatologia motoria globale (Rocchi et al., 2002; Blaszczyk et al., 2007; Mancini et al., 2011; Nantel et al., 2012; Mangalam et al., 2024). Inoltre, la rigidità assiale contribuisce a tale disfunzione, determinando uno spostamento del baricentro in avanti (Blaszczyk et al., 2007). In modo simile, la valutazione biometrica dell'equilibrio anticipatorio, ossia gli aggiustamenti posturali che si attuano in preparazione al passo o al cambiamento di direzione, mostra come i pazienti con MP presentino aggiustamenti più lenti e ipometrici (Mancini et al., 2009; Schoneburge et al., 2013; Lin et al., 2016; Lencioni et al., 2022). Analogamente, anche le risposte reattive riflesse, necessarie per il mantenimento dell'equilibrio e per ridurre il rischio di cadute, risultano alterate, presentando un'andatura lenta e caotica (King et al., 2008; King et al., 2010; Schoneburge et al., 2013).

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'IP sono ancora oggetto di dibattito. Tuttavia, diversi studi suggeriscono che l'IP derivi da disfunzioni dopaminergiche e colinergiche, le quali causano deficit nelle funzioni cognitive e nell'integrazione sensoriale, atrofia della sostanza grigia, anomalie nella sostanza bianca e una riduzione della connettività nelle aree corticali motorie e nel tronco encefalico (Gu et al., 2014; Herman et al., 2014; Crouse et al., 2016; Muller et al., 2019). Il mantenimento dell'equilibrio richiede l'integrazione di segnali visivi, vestibolari e somatosensoriali a livello corticale e cerebellare, che permettono l'attivazione delle risposte motorie posturali, siano esse anticipatorie o riflesse (Bolton DA., 2015; Takakusaki K., 2017; Ivanenko et al., 2018). L'integrazione corticale avvia dapprima l'area premotoria e le aree supplementari, mentre un controllo secondario da parte dei gangli della base e del cervelletto regola la risposta, che viene infine inviata alla corteccia motoria primaria e al nucleo peduncolopontino (PPN). Le vie discendenti cortico-spinali o reticolo-spinali modulano la postura (Takakusaki K., 2017). Accanto a questo controllo integrativo centrale, il tono muscolare gioca un ruolo cruciale nel mantenimento della postura, essendo regolato non solo da afferenze sovraspinali ma anche da input periferici provenienti dai tessuti molli e dalle articolazioni (Bolton DA., 2015; Takakusaki K., 2017; Ivanenko et al., 2018).

Nella MP, la perdita di neuroni dopaminergici altera le vie efferenti striatali gabaergiche, sia quelle talamiche che quelle dirette verso il nucleo PPN. Quest'ultimo invia proiezioni

colinergiche alla sostanza nigra compatta e colinergiche/non colinergiche alla corteccia, al talamo, ai gangli basali, al cervelletto e al midollo spinale (Visser et al., 2005; Takakusaki K., 2017). Alterazioni delle funzioni cerebrali e cerebellari sono state confermate da studi di registrazione elettroencefalografica, i quali hanno rilevato una modulazione alterata nelle bande di frequenza theta, alpha e beta nei pazienti con MP e IP durante compiti posturali (Bosch et al., 2021; Araujo-Silva et al., 2022).

Freezing

Il freezing, o blocco motorio, è una forma di acinesia completa e transitoria, della durata di pochi secondi (Bath et al., 2024). Esso rappresenta uno dei sintomi più complessi e disabilitanti della MP. Sebbene il freezing sia caratteristico della MP, non si manifesta in tutti i pazienti (Bloem et al., 2004). La sua incidenza aumenta con la progressione della malattia ed è direttamente correlata alla gravità della bradicinesia, della rigidità e dell'instabilità posturale (Macht et al., 2007). Il fenomeno può coinvolgere il cammino, le braccia e le palpebre (Boghen D., 1997).

L'acinesia completa si manifesta principalmente durante il cammino, dando origine al fenomeno noto come *freezing of gait* (FOG). Il FOG è definito come “una breve e episodica assenza o marcata riduzione della progressione in avanti dei piedi, nonostante l'intenzione di camminare” (Bloem et al., 2004; Giladi et al., 2008). I pazienti riferiscono esitazione nell'avvio del passo o nel tentativo di avanzare, difficoltà nel termine della camminata, oppure la sensazione di avere i piedi “incollati” al suolo durante il cambiamento di direzione o quando si trovano in spazi ristretti o affollati (Schaafsma et al., 2003; Bloem et al., 2004). Sebbene il FOG duri generalmente solo pochi secondi, in alcuni casi l'episodio può prolungarsi oltre i 30 secondi (Schaafsma et al., 2003).

Il FOG è più grave in assenza di terapia dopaminergica e sebbene tale terapia ne possa ridurre l'intensità, non ne garantisce una risoluzione completa. Per migliorare la deambulazione, i pazienti sviluppano spesso *trucchi sensoriali*, come marciare su comando, saltare sopra oggetti, camminare al ritmo di musica o battito cardiaco, o spostare il peso corporeo (Marchese et al., 2000; Arias et al., 2008).

Nel contesto della MP, il cammino presenta non solo episodi di acinesia improvvisa e transitoria (FOG), ma anche un'andatura lenta, a passi brevi e striscianti. Il pendolarismo degli arti superiori è significativamente ridotto o completamente abolito. Nelle fasi più avanzate, associata alla comparsa di camptocormia, si osserva una tendenza del paziente a camminare

sulle punte dei piedi, con una progressiva accelerazione della marcia per seguire il proprio baricentro, dando origine alla cosiddetta *andatura festinante*.

La comprensione dei meccanismi alla base del FOG e dei disturbi della marcia rimane incompleta, il che rende difficile l'approccio terapeutico (Gao et al., 2020). Come per il controllo dell'equilibrio, le principali aree cerebrali coinvolte nel controllo del cammino sono (Nutt et al., 2011):

1. Formazione reticolare pontomedullare (PMRF)
2. Regione locomotoria mesencefalica (MLR), in particolare il nucleo PPN (Snijders et al., 2016)
3. Gangli della base
4. Cervelletto
5. Corteccia cerebrale (aree motorie primarie, supplementari e premotorie)

La MLR riceve input dai gangli della base e dalla corteccia motoria, proiettando verso la formazione reticolare mesencefalica (PMRF), con l'obiettivo di avviare e modulare i circuiti spinali responsabili del controllo della postura e del cammino. I gangli della base ricevono informazioni dalla corteccia cerebrale e modulano i movimenti motori volontari attraverso proiezioni GABAergiche verso altre aree cerebrali. La corteccia motoria primaria, insieme all'area premotoria supplementare e premotoria, proietta principalmente al midollo spinale e alla formazione reticolare del tronco encefalico, risultando essenziale per l'inizio dei movimenti. Inoltre, le afferenze sensoriali visive, propriocettive e vestibolari vengono integrate nella corteccia temporo-parietale, e solo dopo un'elaborazione adeguata, il segnale motorio viene inviato dalle aree premotorie per la successiva esecuzione del movimento (Takakusaki et al., 2013).

Le alterazioni in questa circuiteria cerebrale sono alla base della fenomenologia del freezing (FOG) e dei disturbi della marcia. Nella MP, la degenerazione dopaminergica favorisce l'attivazione della via indiretta, con un'iperattivazione degli output striatali verso il talamo e le regioni del tronco encefalico coinvolte nella locomozione, che incrementa la disinibizione motoria. Allo stesso modo, le alterazioni delle proiezioni corticali e cerebellari verso le strutture sottocorticali e il tronco encefalico modificano la connettività tra corteccia, gangli della base e tronco encefalico, alterando il controllo del cammino.

Nieuwboer et al. (2013) hanno sintetizzato i meccanismi patofisiologici del FOG in quattro modelli principali:

1. **Modello della Soglia:** I pazienti con FOG presentano una riduzione dell'ampiezza del passo, una coordinazione alterata e un aumento della variabilità temporale. Quando

questi deficit motori raggiungono una soglia critica, si manifesta il FOG (Plotnik et al., 2012).

2. **Modello dell'Interferenza:** Poiché i neuroni dopaminergici sono principalmente degenerati nella MP, l'elaborazione simultanea di informazioni cognitive e/o emotive durante compiti motori sovraccarica la capacità di elaborazione dei gangli della base, portando a un'interferenza tra questi circuiti neurali e al blocco della locomozione (Lewis et al., 2009).
3. **Modello Cognitivo:** Con la progressione della malattia, i pazienti sviluppano disfunzioni esecutive che compromettono le risposte motorie adeguate durante gli "ostacoli" presenti lungo il percorso di cammino, causando blocchi motori. Studi hanno evidenziato che i pazienti con FOG mostrano prestazioni cognitive inferiori rispetto a quelli senza FOG, in particolare nei domini delle funzioni esecutive, dell'attenzione, del linguaggio, della memoria e delle abilità visuo-spaziali (Vandenbossche et al., 2013).
4. **Modello del Disaccoppiamento:** Il FOG rappresenta una disconnessione tra il programma motorio pre-pianificato e la risposta motoria effettiva. Studi neurofisiologici, utilizzando la registrazione dei potenziali di campo (LFP) dal nucleo subtalamico (STN) e registrazioni corticali mediante elettroencefalogramma (EEG), hanno mostrato che durante un cammino "efficace" si verifica una sincronizzazione a bassa frequenza (nelle bande theta e beta bassa) sia a livello corticale che nel STN (Jacobs et al., 2009). Un disaccoppiamento cortico-subtalamico nelle oscillazioni theta è stato associato alla transizione verso il FOG (Chen et al., 2019; Pozzi et al., 2019; Nwogo et al., 2022). Inoltre, la registrazione LFP ha evidenziato una maggiore entropia nelle bande alfa e beta alte, suggerendo che tali oscillazioni possano essere un meccanismo compensatorio erratico per migliorare il FOG in questa popolazione (Syrkin-Nikolau et al., 2017). Il disaccoppiamento si osserva anche nelle registrazioni LFP del nucleo peduncolopontino (PPN): la modulazione della potenza nelle bande alfa e beta nel PPN e a livello corticale è associata agli eventi del ciclo del cammino controlaterale durante il cammino spontaneo (He et al., 2021). Il FOG nella MP potrebbe derivare da uno squilibrio tra le oscillazioni a bassa (bande beta e gamma) e ad alta frequenza (bande alfa) nel PPN, squilibrio che viene parzialmente alleviato dalla levodopa, con una riduzione delle oscillazioni a bassa frequenza e un incremento delle bande alfa (Fraix et al., 2013).

Tuttavia, non sempre la terapia con levodopa risulta efficace nel trattamento del FOG. Alcuni pazienti manifestano un FOG "resistente alla levodopa" (ON-FOG). Studi di stimolazione

magnetica transcranica (TMS) hanno mostrato che nei pazienti con FOG, sia in fase OFF che ON, si osserva una riduzione dell'inibizione corticale a breve intervallo (SICI) misurata sulla corteccia motoria primaria (M1) della mano, rispetto ai pazienti senza FOG e ai controlli sani. Questa riduzione della SICI nei pazienti con FOG si correla con un peggioramento delle caratteristiche della deambulazione. Nel gruppo OFF-FOG, la terapia dopaminergica ripristina la SICI e migliora la marcia, mentre nel gruppo ON-FOG la SICI rimane ridotta nonostante il trattamento (Sun et al., 2023).

Cadute

L'instabilità posturale insieme al freezing della deambulazione sono la causa più comune delle cadute e contribuisce significativamente al rischio di fratture dell'anca (Okuma Y., 2014; Winsor et al., 2019). La stessa paura di cadere può ulteriormente compromettere il controllo dell'equilibrio nei pazienti con MP (Liu WY et al., 2022).

Anomalie neuro-oftalmologiche

Il blefarospasmo e la riduzione della convergenza sono manifestazioni comuni nei pazienti affetti da MP. Il grado di anomalia nei movimenti oculari, inclusi i saccadi e gli antisaccadi, risulta essere correlato alla progressione della malattia. Tra i circuiti cerebrali che coinvolgono i gangli della base, è presente anche il circuito oculomotorio. La carenza dopaminergica, infatti, compromette la funzione di questo circuito, in particolare con origine dai campi oculofrontali, alterando così la motilità oculare. Sebbene la terapia dopaminergica tenda generalmente a migliorare questi cambiamenti, alcuni studi hanno osservato che non vi è una differenza significativa nel movimento oculare fluido tra le fasi "ON" e "OFF" nei pazienti con MP. Ulteriori anomalie neuro-oftalmologiche osservate nella MP includono l'aprassia nell'apertura delle palpebre, la limitazione nella visione verso l'alto e le crisi oculogiriche (Nieto-Escamez et al., 2023).

1.5.2. Sintomi non motori

Oltre alla sintomatologia motoria, i pazienti affetti da MP manifestano un ampio spettro di sintomi non motori, che possono comparire anche anni prima dell'esordio dei segni motori, secondo la teoria degenerativa di Braak, che suggerisce un coinvolgimento iniziale dei nuclei non motori (Braak et al., 2003; Leite et al., 2023). Tali sintomi sono pertanto classificabili come

pre-motori, ma tendono a peggiorare con l'avanzare del decorso della malattia (Sala-Foix et al., 2012).

La valutazione dei sintomi motori avviene comunemente tramite la scala Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Parte I e II (MDS-UPDRS I e II) e Movement Disorder Society-Non Motor Symptom Scale (MDS-NMSS) (Goetz et al., 2008; van Wamelen et al., 2011).

a) Sintomi autonomici

Gastroenterici

-Stipsi: La stipsi può manifestarsi fino a 20 anni prima dell'esordio dei sintomi motori caratteristici della MP (TRAP) e, a seconda delle casistiche esaminate, la sua incidenza varia dal 20-29% dei pazienti fino all'87% (Jones et al., 2020; Perez-Pardo et al., 2017). Questo sintomo tende a peggiorare con il progredire della malattia (Sala-Foix, Suchowersky, 2012) e può interferire con l'assorbimento della terapia farmacologica a causa di un rallentato transito intestinale. La stipsi rappresenta, inoltre, una problematica particolarmente debilitante per i pazienti, influenzando negativamente la loro qualità di vita (Du et al., 2022). Dal punto di vista fisiopatologico, si ipotizza che la stipsi sia correlata all'accumulo di alfa-sinucleina e ai cambiamenti neurodegenerativi nel sistema nervoso enterico (ENS) (Scheperjans et al., 2015).

-Gastroparesi: Il 70-100% dei pazienti manifesta gastroparesi ossia un ritardo dello svuotamento gastrico, che comporta distensione addominale, nausea, vomito e perdita di peso (Mukherjee et al., 2016). Questo ritardo altera anche la risposta terapeutica.

-Disfagia: La disfagia è presente nell'80% dei pazienti nel corso della malattia con un'incidenza considerevolmente incrementata 15 anni dopo l'insorgenza dei sintomi motori. È attribuita ad anomalie motorie faringo-esofagee (Menozzi et al., 2021) e la sua gravità dipende dallo stadio clinico. Nelle fasi avanzate, la stessa aumenta il rischio di ab-ingestis e di successivo exitus.

Sintomi Genito-Urinari

-Urinari: Circa la metà dei pazienti con MP riporta sintomi urinari quali nicturia, urgenza e incontinenza (Choi et al., 2020). I pazienti descrivono un aumento della frequenza delle minzioni, talvolta associato a uno svuotamento incompleto della vescica. Nei casi più gravi, tali disturbi possono comportare una significativa riduzione della qualità della vita e un imbarazzo sociale. Questi sintomi sono conseguenti a una diminuita capacità vescicale e a un'iperattività

del muscolo detrusore. Inoltre, la neurodegenerazione del sistema nervoso centrale gioca un ruolo significativo nell'insorgenza di tali problematiche (Choi et al., 2020).

-Disfunzione Sessuale: Circa la metà o due terzi dei pazienti con MP manifesta problematiche di natura sessuale (Weintraub et al., 2022), che si esprimono principalmente in disfunzione erettile e disturbi eiaculatori negli uomini, e in perdita di lubrificazione e incontinenza urinaria nelle donne (Rana et al., 2015). L'ipersessualità o i comportamenti sessuali inappropriati sono frequentemente associati alla terapia dopaminergica, in particolare all'uso di agonisti della dopamina (Rana et al., 2015).

Ipotensione Ortostatica

Il 30-40% dei pazienti con MP presenta ipotensione ortostatica (IO), definita come una riduzione della pressione sanguigna sistolica (SBP) di ≥ 20 mmHg e della pressione sanguigna diastolica (DBP) di ≥ 10 mmHg, riscontrata nel passaggio da clino ad ortostatismo dopo almeno 3 minuti (Tysnes et al., 2010). Clinicamente, al raggiungimento della posizione ortostatica, il paziente può manifestare sintomi quali vertigini, disturbi visivi, malessere e senso di confusione, che possono essere seguiti da perdita di coscienza (sincope). Studi hanno evidenziato che i pazienti con MP e disturbi cognitivi presentano una sintomatologia di IO più grave rispetto ai pazienti senza alterazioni cognitive (Kang et al., 2022).

Disturbi dell'olfatto

L'anosmia e l'iposmia sono considerate tra i più affidabili predittori diagnostici dei sintomi premotori nella MP (Tirassa et al., 2021). Numerosi studi evidenziano che le alterazioni del senso dell'olfatto si manifestano da 4 a 6 anni prima dell'insorgenza dei sintomi motori (Jankovic et al., 2008). Secondo alcune ricerche, tali alterazioni progrediscono con l'insorgere dei sintomi motori, mentre altri studi suggeriscono che non vi siano modificazioni del senso dell'olfatto con l'avanzare della neurodegenerazione (De Rui et al., 2020; Dall'Antonia et al., 2018). Inoltre, alcuni pazienti non manifestano questo sintomo non motorio, il che suggerisce una diversa eziopatogenesi neurodegenerativa sottostante (Body-First) (Menozzi et al., 2021), mentre l'accumulo di α -sinucleina nel nucleo olfattorio sembra essere un fattore determinante nella degenerazione di tale struttura e nella manifestazione clinica dell'anosmia (Brain-First).

Circa il 70-90% dei pazienti con MP (Choi et al., 2020) riporta anomalie olfattive, sebbene il 70% di questi non ne sia consapevole. Il test olfattivo è stato proposto come uno strumento utile per lo screening precoce della MP, sebbene possa risultare dispendioso in termini di tempo

durante la valutazione clinica (Tambasco et al., 2024). Inoltre, la presenza di alterazioni olfattive sembra essere più frequente nel sesso maschile e nei pazienti che sviluppano disturbi cognitivi (De Rui et al., 2020).

Ipersudorazione e scialorrea

Sono pressoché costanti e si manifestano con iperidrosi ed iperseborrea cutanea, specie al volto e al cuoio capelluto (dermatite seborroica). Inoltre, vi è un incremento della saliva, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, correlato anche alla copresenza di disfagia.

b) Disturbi del sonno

Disturbi del comportamento in fase REM (RBD)

Il disturbo del comportamento in fase REM (RBD) è una parasonnia caratterizzata da comportamenti vocali e motori involontari, spesso aggressivi e violenti, durante il sonno REM, in concomitanza con sogni vividi (Videnovic, 2018). In uno studio polisonnografico, il 39%-46% dei pazienti con RBD non presenta la consueta atonia muscolare associata a questa fase del sonno (Iranzo et al., 2006; Videnovic, 2018). Tale sintomo può manifestarsi anni prima dell'esordio dei sintomi motori e, se associato a iposmia, può rappresentare un importante predittore di fenotipo conversione alla MP, con una probabilità variabile dal 18% al 35% dopo 5 anni, e dal 40% al 75% dopo 10 anni (Stiasny-Kolster et al., 2005; Kalia, Lang, 2015). Nella popolazione con MP, la prevalenza di RBD varia dal 4% al 70%, con tassi confermati dalla polisunnografia (Videnovic, 2018).

Oltre ai disturbi associati alla fase REM del sonno, i pazienti con MP possono manifestare insonnia, mioclono dell'addormentamento, movimenti periodici degli arti durante il sonno, sonnolenza diurna e sindrome delle gambe senza riposo (Stefani et al., 2020).

Insonnia

L'insonnia nei pazienti con MP è definita da difficoltà nell'addormentarsi, nel mantenere il sonno e/o nel risvegliarsi al mattino, e si riscontra fino all'80% dei pazienti (Videnovic, 2018). La forma più comune di insonnia è la frammentazione del sonno, caratterizzata da frequenti risvegli notturni, che contribuiscono a una significativa riduzione della qualità della vita (Videnovic, 2018). Inoltre, l'insonnia è spesso associata alla riapparizione notturna dei sintomi motori, come l'acinesia notturna, che interferisce ulteriormente con il mantenimento del sonno (Antonini et al., 2013). Questi disturbi tendono a peggiorare con la progressione della malattia

e risultano essere più gravi nel sesso femminile (Videnovic, 2018). Le alterazioni circadiane del sonno sono anche correlate a sintomi sistemici, quali ipertensione notturna, anomalie della termoregolazione e alterazioni dei ritmi ormonali (Hunt et al., 2022).

Sonnolenza diurna

Circa il 50% dei pazienti con MP manifesta sonnolenza diurna, che può essere attribuita in parte alla scarsa qualità del sonno e in parte all'uso di farmaci dopaminergici (Antonini et al., 2013). La sonnolenza diurna è particolarmente prevalente nei pazienti di sesso maschile, anziani e con comorbidità psichiatriche o cognitive (Videnovic, 2018). Nei casi più estremi, l'eccessiva sonnolenza diurna può portare a improvvisi attacchi di sonno, che sono spesso favoriti dalla combinazione farmacologica di levodopa e agonisti della dopamina (Antonini et al., 2013).

Sindrome delle gambe senza riposo

Dal 8% al 50% dei pazienti con MP presenta la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), un disturbo del movimento correlato al sonno caratterizzato dalla necessità di muovere le gambe e da sensazioni sgradevoli nelle stesse, che peggiorano con l'inattività e si alleviano con il movimento (Videnovic, 2018). I sintomi dell'RLS tendono a peggiorare durante le ore notturne, causando una significativa compromissione della qualità del sonno. La presenza di RLS è correlata a un maggior rischio di depressione, ansia e disfunzione autonoma (Videnovic, 2018).

c) Disturbi neuropsichiatrici

Depressione

La depressione rappresenta uno dei sintomi psichiatrici più comuni nei pazienti con MP, con una prevalenza che varia tra il 30% e il 70% (De Rui, 2020), e può manifestarsi in qualsiasi fase del decorso della malattia. In alcuni casi, la depressione può precedere i sintomi motori di oltre 10 anni (Medonça et al., 2020) e talvolta è una delle prime manifestazioni (Chaudhuri et al., 2006). In altri casi, si sviluppa da 4 a 6 anni dopo l'insorgenza dei sintomi motori (Weintraub et al., 2022). Riconoscere tempestivamente questo sintomo è cruciale, in quanto rappresenta uno dei principali indicatori di scarsa qualità della vita e disabilità funzionale (De Rui, 2020), e la sua intensità può variare nel corso della malattia (Weintraub et al., 2022).

Ansia

La sintomatologia ansiosa è presente nel 40% circa dei pazienti con MP, con manifestazioni più comuni di fobia sociale e disturbo d'ansia generalizzato (Felice et al., 2016). L'ansia tende ad essere un sintomo relativamente stabile durante il decorso della malattia (Weintraub et al., 2022). L'età giovane, il sesso femminile e la presenza di fluttuazioni motorie sono fattori che contribuiscono all'insorgenza dell'ansia (Poewe, 2008). Tra i disturbi ansiosi, i pazienti possono manifestare attacchi di panico, caratterizzati da un episodio improvviso e di durata limitata, durante il quale il paziente avverte una forte sensazione di paura o disagio, accompagnata da palpitazioni, sudorazione, tremori, respiro corto, dolore toracico, nausea, vertigini, derealizzazione o depersonalizzazione, e paura di morire (Praetner et al., 2021). I polimorfismi genetici che coinvolgono la colecistochininina (CCK) e i recettori della colecistochininina (CCKR) sono stati associati allo sviluppo del disturbo da attacchi di panico (Angelopoulou et al., 2022).

Apatia

L'apatia è uno dei disturbi neuropsichiatrici più frequenti nella MP, con una prevalenza che varia tra il 25% e il 40% dei pazienti (Weintraub et al., 2022). Essa si caratterizza per una riduzione della motivazione, dell'interesse e dell'emotività (Nassif e Pereira, 2018) ed è spesso associata a depressione e ansia. La base neurobiologica di questi sintomi sembra risiedere in un'alterazione della via mesolimbica, conseguente alla denervazione dopaminergica e a una degenerazione serotoninergica, prevalentemente nelle regioni del ventrale striato, nelle aree dorsali e subgenuali della corteccia cingolata anteriore, nonché nel nucleo caudato destro e nella corteccia orbitofrontale destra (Audrey et al., 2016). A sostegno di tale teoria, i miglioramenti clinici osservati con il trattamento dopaminergico e/o serotoninergico forniscono ulteriori prove della connessione tra queste alterazioni neurochimiche e l'apatia (Weintraub et al., 2022).

Psicosi e allucinazioni

La psicosi rappresenta un sintomo non motorio disabilitante nella MP, ed è più frequente nelle fasi avanzate della malattia, con una prevalenza che può arrivare fino al 60% (Weintraub et al., 2022). Le manifestazioni psichiatriche includono allucinazioni visive e fenomeni allucinatori minori, come la sensazione illusoria di presenza o passaggio di persone (Lenka et al., 2017), fino a veri e propri deliri, che si verificano soprattutto in concomitanza con un deterioramento cognitivo, disturbi del sonno, età avanzata e uso di farmaci dopaminergici (Munhoz et al., 2015).

La neurobiologia della psicosi nella MP è stata approfondita tramite studi di neuroimaging e neuropatologia, che hanno rivelato un deficit nella funzione esecutiva e nell'elaborazione visiva nel neocortex e nelle strutture limbiche, associato a squilibri nella trasmissione dopaminergica, serotoninergica e colinergica (Angelopoulou et al., 2022). Inoltre, recenti studi suggeriscono l'esistenza di una predisposizione genetica al disturbo psicotico nella MP, con il gene APOE ε4 che potrebbe giocare un ruolo significativo (Angelopoulou et al., 2022). Altri polimorfismi genetici, tra cui quelli dei geni che codificano per la CCK, i recettori CCK (CCKR), e il trasportatore della dopamina (DAT), sono stati associati al rischio di sviluppare psicosi nella MP (Angelopoulou et al., 2022).

Interessante è anche il fatto che le allucinazioni minori possano essere presenti già nel 33% dei pazienti prima dell'esordio dei sintomi motori (Lenka et al., 2017). In questi casi, la presenza di allucinazioni minori può fungere da segnale precoce di un possibile sviluppo di allucinazioni più strutturate e psicosi nelle fasi successive della malattia, sottolineando l'importanza di un trattamento tempestivo. Inoltre, studi recenti suggeriscono che il polimorfismo del gene BIRC5 (BIRC5rs8073069) o di quello che codifica per l'Interleuchina 6 possa ridurre il rischio di psicosi, grazie a un effetto di riduzione della neuroinfiammazione (Angelopoulou et al., 2022).

Disturbi del controllo degli impulsi

Nei pazienti con MP, i disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono una complicanza associata soprattutto all'uso di farmaci dopaminergici come gli agonisti della dopamina (D2-selettivi). Questi farmaci, sebbene efficaci nel trattamento dei sintomi motori, possono alterare i circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione del comportamento, portando a episodi di impulsività patologica, caratterizzati da difficoltà di resistere a impulsi o desideri di compiere azioni che potrebbero essere potenzialmente dannose o inappropriate, anche quando il paziente è consapevole delle possibili conseguenze negative. I disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con MP comprendono: gioco d'azzardo patologico (un aumento incontrollato del desiderio di giocare, anche quando il comportamento è dannoso), acquisto compulsivo (tendenza a fare acquisti in modo impulsivo, spesso con spese eccessive), sessualità compulsiva (aumento dell'attività sessuale o comportamenti sessuali inappropriate) ed eccessiva alimentazione o abbuffate.

d) Sintomi Cognitivi

Il disturbo cognitivo nella MP può variare dalla presenza di Mild Cognitive Impairment (MCI) alla demenza. Nel caso del MCI, i pazienti manifestano un lieve deterioramento delle funzioni

cognitive che va oltre i normali cambiamenti legati all'invecchiamento, ma che non è abbastanza grave da compromettere significativamente la vita quotidiana o da essere diagnosticato come demenza. I soggetti affetti possono presentare difficoltà in specifici domini cognitivi, come la memoria (nel caso del MCI mnesico), il linguaggio, l'attenzione o la pianificazione (nel caso del MCI non amnesico) (Uysal-Cantürk et al., 2018). L'MCI mnesico è caratterizzato da un deficit della memoria a breve termine, sia verbale che visiva, ed è generalmente influenzato da vari fattori, tra cui l'età di insorgenza della malattia, la durata della patologia e la gravità dei sintomi motori (Friedman JH., 2018). L'MCI non amnesico, invece, riguarda principalmente le funzioni esecutive, in particolare la fluenza verbale. Sebbene questi sintomi diventino evidenti nelle fasi avanzate della MP, alcuni studi longitudinali suggeriscono che le alterazioni nella fluenza verbale possano essere osservate anche prima della comparsa dei sintomi motori, aprendo la possibilità di considerare tale deficit come sintomo prodromico della malattia (De Roy et al., 2020).

Inoltre, anche i deficit attentivi possono comparire precocemente, talvolta anche prima dell'esordio clinico. È stato osservato che alcuni pazienti con MP avevano ricevuto, durante l'infanzia, una diagnosi di Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD), e che la co-presenza di entrambi i disturbi è associata a un'insorgenza precoce della MP. Questa correlazione potrebbe essere spiegata da un substrato biologico comune, cioè un deficit dopaminergico nella via nigrostriatale, su cui gli effetti neurotossici degli stimolanti, le esposizioni ambientali e la patologia di Lewy potrebbero avere un impatto nello sviluppo della MP (Baumeister AA., 2021).

Nelle fasi più avanzate della MP, i pazienti possono sviluppare demenza, una delle manifestazioni più debilitanti della malattia. In alcuni studi longitudinali, è stato riportato che la demenza colpisce fino ai tre quarti dei pazienti con MP nelle fasi avanzate (Lenka et al., 2016). La prevalenza della demenza nella MP è stata stimata essere del 15-20% dopo 5 anni dalla diagnosi, e del 46% dopo 10 anni (Williams-Gray et al., 2009; Williams-Gray et al., 2013). Clinicamente, la demenza si manifesta con deficit nelle funzioni esecutive, che includono alterazioni nell'ordinamento sequenziale e temporale, nelle funzioni attentivo-mnesiche e nella fluenza verbale. A causa di una disfunzione dei meccanismi inibitori del lobo frontale, alcuni pazienti possono anche mostrare la riemersione di riflessi primitivi, come il riflesso glabellare e il riflesso palmomentoniero.

Inoltre, la presenza di deficit cognitivi è frequentemente associata a disturbi del sonno e fenomeni allucinatori, predisponendo i pazienti allo sviluppo di psicosi (Lenka et al., 2017, Weintraub et al., 2022).

Una revisione sistematica che ha valutato longitudinalmente l'evoluzione del quadro cognitivo e la percentuale di conversione verso forme di MCI o demenza ha rilevato che, nei pazienti con MP e cognizione normale, il 25% ha sviluppato MCI e il 2% è progredito verso demenza dopo 3 anni. Invece, tra i pazienti con MCI al basale, il 20% ha sviluppato demenza a 3 anni, mentre il 28% è tornato a uno stato di funzione cognitiva normale (Aarsland et al., 2017; Saredakis et al., 2019).

Studi post-mortem hanno evidenziato che le basi fisiopatologiche del deterioramento cognitivo nella MP sono associate alla presenza di corpi di Lewy nelle aree limbiche e corticali (Aarsland et al., 2005). La patologia da α -sinucleina sembra diffondersi inizialmente da siti nel tronco encefalico inferiore o nel bulbo olfattivo, e successivamente da aree extracraniche, come l'intestino e altre strutture innervate dal nucleo del vago, fino al mesencefalo, al prosencefalo, alle strutture limbiche e infine alle regioni neocorticali (Braak et al., 2003; Sauerbier et al., 2016). Inoltre, è stato osservato che circa un terzo dei pazienti con MP presenta una co-patologia da placche amiloidi, un aspetto che sembra accelerare il declino cognitivo, determinando un deterioramento più rapido e precoce delle capacità cognitive.

e) Disturbi sensitivi

I pazienti con MP frequentemente riferiscono la presenza di intorpidimento e/o parestesie/disturbi della sensibilità (Bayulkem et al., 2011), sintomi che si manifestano soprattutto durante i periodi di "OFF" (Bayulkem et al., 2011). Tuttavia, il sintomo sensitivo più comune in questi pazienti è il dolore, che può interessare una percentuale variabile di pazienti (tra il 30% e l'83%) e presenta un andamento fluttuante nel corso della malattia (Bayulkem et al., 2011; Conte et al., 2013). L'eziologia del dolore nella MP è complessa e multifattoriale, coinvolgendo diversi sistemi neurobiologici.

I gangli della base, i nuclei del rafe serotoninergici e il locus coeruleus noradrenergico, tutte strutture coinvolte nel controllo del dolore, sono progressivamente compromessi nella MP (Buhmann et al., 2017). La dopamina, in particolare, gioca un ruolo cruciale nella propagazione degli stimoli nocicettivi e nella percezione del dolore. Infatti, le fluttuazioni nei livelli di dopamina influenzano direttamente la percezione sensoriale: durante i periodi di "OFF", in cui

i livelli di dopamina sono più bassi, i pazienti riferiscono un'intensificazione del dolore, mentre l'assunzione di levodopa risulta in un incremento delle soglie dolorifiche (Brefel-Courbon et al., 2005).

Oltre alla carenza dopaminergica, nella MP si osserva un'iperattività glutammatergica secondaria nei gangli della base. Le informazioni sensoriali vengono elaborate in queste strutture e studi recenti hanno evidenziato come l'aumento dell'attività glutammatergica sia strettamente correlato alla comparsa di fenomeni dolorosi come l'allodinia e l'iperalgesia (Schapira et al., 2017). Inoltre, la degenerazione del sistema colinergico contribuisce significativamente alla patogenesi del dolore nella MP. L'acetilcolina, infatti, modula i segnali nocicettivi sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico, sia in periferia che a livello centrale nel circuito limbico, influenzando così la percezione del dolore (Bernáce et al., 2007; Müller et al., 2013; Naser et al., 2018).

Accanto a queste alterazioni neurotrasmettitoriali, la presenza di disturbi psichiatrici non motori, quali ansia e depressione, può amplificare la sensibilità al dolore, determinando un dolore maladattativo che aumenta la percezione di disagio nei pazienti (Tracey et al., 2007). Inoltre, vari fattori clinico-demografici, come la durata e la gravità della malattia, l'età avanzata e il sesso femminile, risultano influire negativamente sulla percezione del dolore, aumentando la sua intensità e frequenza (Zambito et al., 2011; Chaudhuri et al., 2015).

Pertanto, il dolore nella MP non è solo il risultato della disfunzione motoria, ma è anche legato a un'alterata modulazione neurochimica e a fattori psicologici e demografici, che complicano ulteriormente la gestione e il trattamento di questo sintomo.

1.6. Diagnosi

In assenza di marcatori biologici definitivi, la diagnosi di MP è fondamentalmente clinica e si basa sull'identificazione di un insieme di segni e sintomi cardinali, unitamente all'esclusione di sintomi atipici. Le indagini strumentali cerebrali, come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), sono utilizzate principalmente per escludere possibili "red flag", ossia segni indicativi di sindromi atipiche o di parkinsonismi secondari. La tomografia a emissione di positroni (PET) con 18F-fluorodopa e la scintigrafia con 123I-FP-CIT (DAT-scan) consentono di valutare indirettamente l'entità della degenerazione delle terminazioni dopaminergiche nella via nigro-striatale, sebbene non siano in grado di distinguere la MP dai parkinsonismi atipici. Unico esame che può essere considerato un marcatore radiologico di

supporto per la MP è la scintigrafia miocardica, che evidenzia alterazioni nelle vie adrenergiche cardiache.

Pertanto, la diagnosi di MP si fonda sui criteri stabiliti dalla *Movement Disorders Society* (MDS Clinical Diagnostic Criteria, Postuma et al., 2015), che distinguono la MP clinicamente stabilita dalla MP clinicamente probabile (Figura 5). In entrambi i casi, la diagnosi richiede la presenza di bradicinesia, associata o a tremore o a rigidità, e l'assenza di criteri di esclusione, che includono segni cerebellari, alterazioni significative della motilità oculare, compromissione cognitiva precoce, afasia, aprassia e la mancanza di risposta alle alte dosi di levodopa. Tali segni e sintomi, considerati atipici, sono generalmente prevalenti nelle forme neurodegenerative di parkinsonismo atipico, quali la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), l'Atrofia Multi-Sistemica (MSA), la Degenerazione Cortico-Basale (CBD) e la Demenza da Corpi di Lewy (DBL).

Per definire la MP come clinicamente stabile, è necessario che i pazienti presentino l'assenza delle cosiddette "red flags", ovvero segni e sintomi comuni ai parkinsonismi atipici, e la presenza di almeno due criteri definiti di supporto. Questi ultimi includono la responsività alla levodopa, la comparsa di discinesie indotte dalla levodopa, il tremore a riposo in un arto, l'iposmia e la denervazione simpatica adrenergica cardiaca evidenziata dalla scintigrafia con MIBG.

Nel caso in cui i pazienti presentino uno o due "red flags", ma non più di due, la patologia viene considerata clinicamente probabile. In tal caso, è necessaria la presenza concomitante di uno o due dei criteri di supporto sopra indicati.

Le "red flags" includono i seguenti segni/sintomi:

1. Progresso rapido del deterioramento della deambulazione che richiede l'uso regolare della sedia a rotelle entro 5 anni dall'esordio.
2. Assenza completa di progressione dei sintomi o segni motori per 5 o più anni, a meno che la stabilità non sia dovuta al trattamento.
3. Disfunzione bulbare precoce: grave disfonia o disartria (discorso illeggibile nella maggior parte del tempo) o grave disfagia (che richiede alimentazione con cibi morbidi, sondino nasogastrico o alimentazione tramite gastrostomia) entro i primi 5 anni.
4. Disfunzione respiratoria inspiratoria: stridore inspiratorio diurno o notturno o frequenti sospiri inspiratori.
5. Grave insufficienza autonoma nei primi 5 anni della malattia. Questo può includere:
 - a) Ipotensione ortostatica: diminuzione ortostatica della pressione sanguigna entro 3 minuti in piedi di almeno 30 mm Hg sistolica o 15 mm Hg diastolica, in assenza di disidratazione,

farmaci o altre malattie che potrebbero plausibilmente spiegare la disfunzione autonoma, oppure

b) Ritenzione urinaria grave o incontinenza urinaria nei primi 5 anni della malattia (escludendo incontinenza da stress di lunga data o in piccole quantità nelle donne), che non è semplicemente incontinenza funzionale. Negli uomini, la ritenzione urinaria non deve essere attribuibile a malattie della prostata e deve essere associata a disfunzione erettile.

6. Cadute ricorrenti (>1/anno) a causa di un equilibrio compromesso entro 3 anni dall'esordio.

7. Anterocollis (distonico) sproporzionato o contratture di mani o piedi entro i primi 10 anni.

8. Assenza di uno qualsiasi dei comuni sintomi non motori della malattia nonostante 5 anni di durata della malattia. Questi includono disfunzioni del sonno (insonnia da mantenimento del sonno, sonnolenza diurna eccessiva, sintomi di disturbo comportamentale del sonno REM), disfunzione autonoma (costipazione, urgenza urinaria diurna, ortostatismo sintomatico), iposmia o disfunzione psichiatrica (depressione, ansia o allucinazioni).

9. Segni del tratto piramidale inspiegabili. Definiti come debolezza piramidale o chiara iperreflessia patologica (escludendo asimmetria riflessa lieve e risposta plantare estensoria isolata).

10. Paralisi parkinsoniana simmetrica bilaterale. Il paziente o il caregiver riportano l'esordio bilaterale dei sintomi senza predominanza di un lato, e non si osserva predominanza di lato all'esame obiettivo.

Malattia di Parkinson Clinicamente stabilita:

- parkinsonismo (bradicinesia, tremore a riposo e/o rigidità),
- assenza di criteri di esclusione,
- almeno due criteri di supporto
- assenza di red flags

Malattia di Parkinson Clinicamente probabile:

- parkinsonismo (bradicinesia, tremore a riposo e/o rigidità),
- assenza di criteri di esclusione
- 1 red flag + 1 criterio di supporto, oppure 2 red flags + 2 criteri di supporto
- Non più di 2 red flags

Figura 5. Criteri diagnostici per la Malattia di Parkinson (Postuma et al, 2015)

Diagnosi precoce

Gli studi neuropatologici e clinici hanno dimostrato che la MP non ha inizio con la comparsa dei sintomi motori, e quindi con la diagnosi, ma che la manifestazione motoria rappresenta il fenomeno di una progressione clinica che origina da fasi precedenti della malattia (Postuma et al., 2015). La *Movement Disorder Society* ha pertanto sviluppato criteri diagnostici specifici per identificare la MP in fase prodromica, al fine di individuare una popolazione di pazienti che potrebbe beneficiare di trattamenti neuroprotettivi o modificanti la malattia (Berg et al., 2015). È stata così definita una fase preclinica della malattia, in cui la patologia neurodegenerativa è certamente iniziata, ma non sono ancora presenti segni o sintomi clinici. In questa fase sono inclusi i pazienti portatori di mutazioni genetiche note per essere associate alla MP o per aumentare il rischio di svilupparla. Tra la fase preclinica e la fase clinica, in cui compaiono i sintomi motori, gli autori collocano una fase prodromica in cui i pazienti manifestano segni e sintomi correlati alla neurodegenerazione già in atto (Figura 6).

I marker prodromici della malattia sono suddivisi in categorie cliniche e biomarcatori, come segue:

A. Marker clinici non motori:

- Disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) confermato tramite polisonnografia,
- Disfunzione olfattiva,
- Stipsi,
- Sonnolenza diurna eccessiva,
- Ipotensione sintomatica,
- Disfunzione erettile grave,
- Disfunzione urinaria,
- Depressione.

B. Marker clinici motori:

- Possibile parkinsonismo sottosoglia, identificato tramite esame neurologico esperto, con punteggi superiori a 3 nell'UPDRS o superiori a 6 nel MDS-UPDRS,
- Anomalie nei test motori quantitativi.

C. Imaging/Biomarcatori:

- Ridotta captazione dei traccianti dopaminergici nei test di imaging SPECT/PET.

Berg et al. hanno evidenziato diversi fattori da considerare in associazione ai suddetti biomarker. In primo luogo, l'età: la probabilità di sviluppare la MP aumenta con l'età, passando

dallo 0,4% tra i 50-54 anni al 4% negli ultraottantenni. Inoltre, sono stati identificati fattori di rischio ambientali e comportamentali, come il sesso maschile (gli uomini hanno un rischio 1,5 volte maggiore), l'esposizione professionale a pesticidi o solventi, lo stato di fumatore, il consumo di caffè e una storia familiare di MP o la presenza di mutazioni genetiche associate alla malattia (Berg et al., 2015).

La fase prodromica rappresenta dunque una finestra temporale cruciale per la ricerca e l'intervento precoce. Tuttavia, la sua definizione richiede un approccio probabilistico che faccia affidamento su un insieme di marker diagnostici multipli.

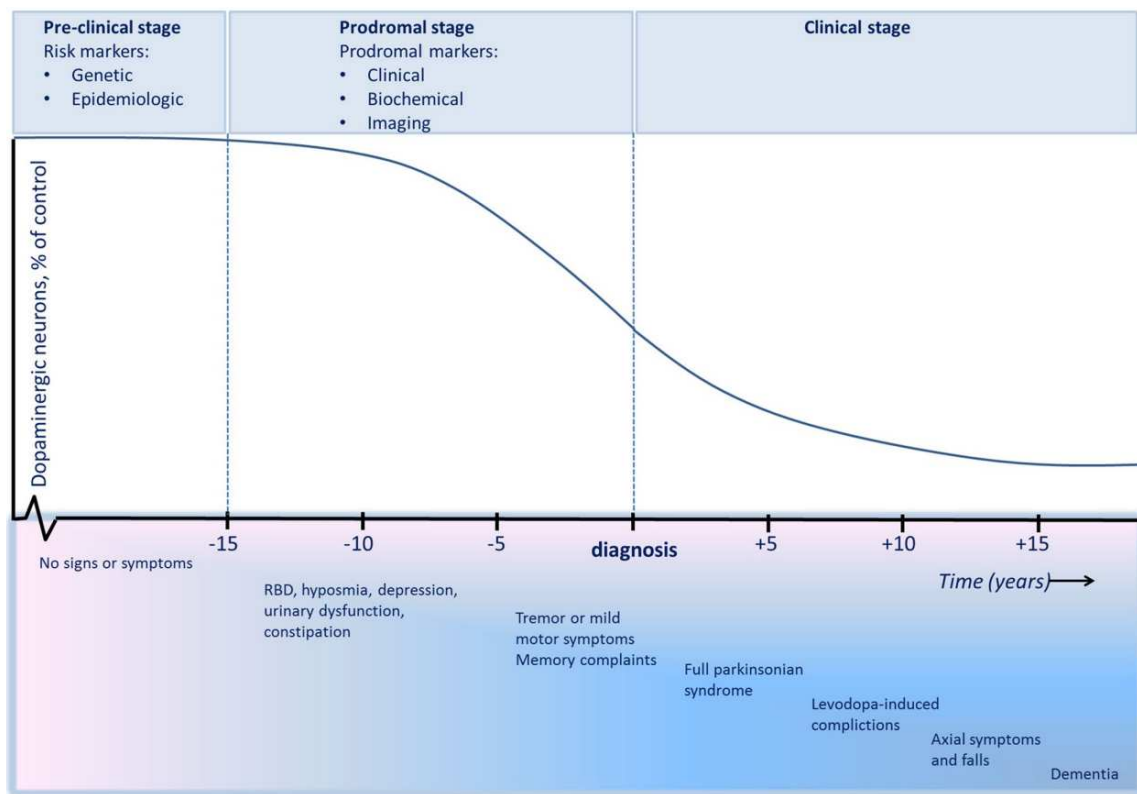


Figura 6: Schema delle fasi preclinica, prodromica e clinica nella MP. L'asse delle ordinate (y) mostra la percentuale di neuroni dopaminergici nella substantia nigra. Il corso esatto dell'atrofia dopaminergica è sconosciuto ed è fornito qui in modo schematizzato. L'asse delle ascisse (x) rappresenta il numero di anni prima (a sinistra) e dopo (a destra) la diagnosi. La durata esatta delle fasi preclinica e prodromica è sconosciuta. L'ordine dei sintomi prodromici può variare tra i pazienti e sono riportati qui in ordine casuale. Il decorso della malattia rappresentato in questo schema si applica solo ai pazienti con il cosiddetto sottotipo di Parkinson "body-first" (dal lavoro di Meles et al, 2021).

Nuovi criteri SynNeurGe

Höglinger et al. hanno proposto recentemente un nuovo sistema di criteri diagnostici per la classificazione della MP, che potrebbe facilitare non solo la diagnosi clinica, ma anche la diagnosi precoce in fasi precliniche o prodromiche (Höglinger et al., 2024).

Questo approccio diagnostico si basa su tre componenti principali:

1. *Sinucleinopatia (S)*: La componente relativa alla sinucleinopatia si fonda sulla presenza o assenza di α -sinucleina patologica. La sinucleina patologica può essere rilevata mediante test di amplificazione dei semi (SAA) nel liquido cerebrospinale o tramite biopsia cutanea. I pazienti sono quindi classificati come S+ (presenza di α -sinucleina patologica) o S- (assenza di α -sinucleina patologica).
2. *Neurodegenerazione (N)*: Rappresenta l'evidenza di neurodegenerazione associata alla malattia di Parkinson. La neurodegenerazione viene valutata attraverso tecniche di imaging avanzate, tra cui la PET/SPECT dopaminergica per la valutazione del deficit striatale, la PET con FDG (fluoro-desossiglucosio) per individuare il pattern metabolico caratteristico della malattia, e la SPECT cardiaca con MIBG per rilevare la denervazione simpatica cardiaca. Anche in questo caso, i pazienti vengono classificati come N+ (evidenza di neurodegenerazione) o N- (assenza di neurodegenerazione).
3. *Genetica (G)*: Si riferisce alla presenza di varianti genetiche patogene specifiche della MP. Questa componente è suddivisa in due categorie, a seconda della penetranza della variante genetica:
 - GF+: Varianti genetiche completamente penetranti, come le mutazioni nei geni *SNCA* o *PRKN*.
 - GP+: Varianti genetiche con forte o moderata predisposizione alla malattia, come le mutazioni nei geni *LRRK2* o *GBA1*.

Il sistema diagnostico introdotto da Höglinger et al. include anche una componente *clinica (C)*, che può essere: i) C-: Assenza di segni clinici; ii) Cpos+: Segni clinici possibilmente correlati alla MP; iii) Cprob+: Segni clinici probabilmente correlati alla MP.

Questa integrazione consente di mantenere un collegamento con le manifestazioni cliniche della malattia pur basandosi su marcatori biologici oggettivi.

Una delle principali innovazioni di questa classificazione è il riconoscimento che l' α -sinucleina patologica non è necessariamente presente in tutti i casi di MP, in particolare in alcune forme genetiche, suggerendo che la MP possa avere eziologie diverse. Inoltre, il sistema consente la diagnosi in fase preclinica nei casi genetici, aprendo nuove prospettive per la ricerca e per trattamenti precoci. È importante sottolineare che, al momento, questi criteri sono stati

sviluppati principalmente per scopi di ricerca e non sono ancora destinati alla pratica clinica quotidiana.

Inoltre, uno studio recente ha identificato un biomarker più affidabile per il danno dopaminergico: la ricerca di DOPA decarbossilasi (DDC) nel liquido cerebrospinale. Questo biomarcatore mostra una correlazione diretta con la gravità della MP e con il danno dopaminergico, risultando quindi un possibile strumento diagnostico avanzato per predire lo sviluppo della malattia in presenza di α -sinucleinopatia (Rutledge et al., 2024).

1.7. Progressione Clinica

Il decorso della malattia di Parkinson (MP) presenta una notevole variabilità interindividuale, sebbene, nella maggior parte dei casi, l'evoluzione sia caratterizzata da una progressione lenta ma inesorabile. Clinicamente, si distingue generalmente tra tre fasi principali della malattia (Figura 3).

La fase iniziale (early stage) è caratterizzata da una buona risposta motoria al trattamento, in particolare alla levodopa, e dalla relativa stabilità del quadro clinico. Tuttavia, circa 5-9 anni dopo la diagnosi, i pazienti entrano in una fase intermedia o complessa, durante la quale si sviluppano fluttuazioni motorie e non motorie, accompagnate dall'insorgenza di discinesie (Kalia et al., 2015). Le fluttuazioni motorie sono rappresentate dai cambiamenti nei sintomi motori tra gli stati di "ON" e "OFF", legati alla concentrazione plasmatica di levodopa. Nello stato di "ON", i sintomi migliorano dopo la somministrazione del farmaco, mentre nei periodi "OFF" i sintomi possono ripresentarsi precocemente, prima della dose successiva (scadimento di fine dose), o, in alcuni casi, non rispondere affatto alla dose, con un fenomeno definito "delay-ON" o "no-ON".

In parallelo alle fluttuazioni motorie, i pazienti in questa fase sviluppano anche discinesie, ossia movimenti coreiformi involontari o posture distoniche associate all'assunzione di levodopa, che possono risultare più o meno disabilitanti per il paziente. In questo stadio, il trattamento farmacologico deve essere mirato a ottimizzare la biodisponibilità della levodopa, impiegando diverse formulazioni farmacologiche per migliorare la qualità della vita del paziente. Fino a qualche tempo fa, la comparsa di fluttuazioni motorie e non motorie era stata tradizionalmente associata alla durata del trattamento con levodopa. Tuttavia, studi recenti, come quello di Cilia e colleghi hanno dimostrato che le fluttuazioni motorie sono correlate principalmente alla durata della malattia e alla degenerazione dopaminergica, piuttosto che alla dose cumulativa di

levodopa (Cilia et al., 2014). Secondo questi autori, le fluttuazioni motorie si manifestano mediamente circa 6-7 anni dopo la diagnosi, e altri studi hanno confermato che circa il 50% dei pazienti in trattamento con levodopa sviluppano fluttuazioni motorie e discinesie entro 5 anni dall'inizio della terapia. Inoltre, in questa fase intermedia, i pazienti possono manifestare acinesia notturna o post-prandiale, nonché rigidità associata a distonia monolaterale dolorosa del piede, che tende a regredire dopo l'assunzione della prima dose giornaliera (Cilia et al., 2020).

Nel corso degli anni, che possono variare notevolmente in base alla progressione individuale, i pazienti raggiungono la fase avanzata (Late Stage), nella quale oltre ai sintomi motori, si osserva un aggravamento dei disturbi assiali (ad esempio disfagia, cadute) e dei sintomi non motori, con un evidente coinvolgimento cognitivo-comportamentale e autonomico. Tuttavia, l'ingresso in questa fase avanzata può essere ritardato o modificato in funzione sia delle terapie orali assunte (come la risposta alla levodopa a lunga durata d'azione) sia delle attuali opzioni terapeutiche interventistiche, che permettono di gestire i sintomi in modo più mirato. In alcuni casi, la malattia può progredire direttamente verso uno stadio cronico e neuropalliativo, in cui il paziente necessita di assistenza continua da parte del caregiver fino al decesso, che solitamente sopraggiunge per cause secondarie legate alla malattia, come traumi post-caduta o polmoniti da aspirazione (Ngoga et al., 2014; Hall et al., 2017; Kluger et al., 2017).

Anche i sintomi non motori delle fasi iniziali della malattia tendono ad evolvere con il tempo e a presentare fluttuazioni. L'emergere di disturbi neurocomportamentali e cognitivi è, infatti, spesso considerato uno dei segni distintivi della progressione della MP. La soglia per gli effetti collaterali neuropsichiatrici legati alla terapia dopaminergica tende a ridursi significativamente nelle fasi più avanzate della malattia. Di conseguenza, la gestione dei sintomi motori diventa sempre più complessa, poiché è necessario bilanciare l'efficacia della levodopa con il rischio di esacerbare i disturbi psichiatrici, come la psicosi (Riedel et al., 2010). Inoltre, la disautonomia, che si manifesta più frequentemente nelle fasi avanzate, è stata associata a un maggiore rischio di sviluppare demenza e a un aumento del rischio di cadute. In uno studio di follow-up di 5 anni, si è osservato che la disautonomia è un indicatore di una progressione della malattia più aggressiva e con esiti più gravi (Hall et al., 2017; Kluger et al., 2017).

In letteratura, la distinzione tra la fase complessa e la fase avanzata della MP è ancora oggetto di discussione. Nella fase complessa, i pazienti sviluppano fluttuazioni motorie e non motorie, ma l'ottimizzazione dei trattamenti può portare a significativi miglioramenti nella qualità della

vita. Al contrario, nella fase avanzata, oltre alle fluttuazioni, i pazienti iniziano a manifestare disturbi assiali e cognitivi che non rispondono più adeguatamente alla terapia dopaminergica. Un consenso internazionale tra esperti nel trattamento dei disturbi del movimento, ottenuto tramite un approccio basato sul Delphi-panel, ha proposto alcuni indicatori specifici per definire la fase avanzata della malattia. Questi indicatori sono stati delineati in uno studio di Antonini et al. (2018) e comprendono i seguenti aspetti:

1. Fluttuazioni motorie moderate problematiche, ≥ 1 ora di discinesia problematica/giorno, ≥ 2 ore di sintomi "off"/giorno, e ≥ 5 dosi orali di levodopa/giorno
2. Demenza lieve e allucinazioni problematiche non transitorie
3. Cadute ripetute nonostante il trattamento ottimale e difficoltà nelle attività della vita quotidiana.

Sul piano neuropatologico, come precedentemente evidenziato, la patologia neurodegenerativa associata alla MP segue un decorso lento, che può iniziare anche fino a 20 anni prima della diagnosi definitiva. Con l'avanzare della neurodegenerazione, i sintomi, tanto motori quanto non motori, tendono a progredire, dando origine a manifestazioni fenotipiche disabilitanti, che risultano difficilmente trattabili con le attuali terapie farmacologiche (Braak et al., 2003). Le fluttuazioni motorie e non motorie sono il risultato di meccanismi fisiopatologici complessi che si manifestano man mano che la degenerazione progredisce (Calabresi et al., 2010; Zheng et al., 2021).

A) Meccanismo presinaptico: La degenerazione dei neuroni dopaminergici rappresenta uno dei principali fattori scatenanti delle discinesie ed è direttamente correlata alla loro gravità (Cenci et al., 2014). La perdita dei neuroni dopaminergici (DA) determina significativi cambiamenti a livello funzionale presinaptico e alterazioni nell'espressione dei recettori dopaminergici postsinaptici. In particolare, la perdita dei neuroni DA comporta la perdita dei meccanismi di controllo, turnover e ricaptazione della dopamina, con la conseguente perdita di controllo presinaptico sul rilascio stocastico di dopamina. In risposta a questa perdita, si attivano meccanismi compensatori, tra cui l'amplificazione del turnover dopaminergico, la gemmazione dei terminali dopaminergici residui e la downregulation del trasportatore della dopamina (DAT), che mirano a compensare la perdita dei neuroni DA (Cenci, 2014). In aggiunta, si osservano anche cambiamenti nell'espressione recettoriale dopaminergica, con un predominio dei recettori D1 (via diretta) (Cenci et al., 2010).

B) Meccanismo postsinaptico: Il metabolismo della levodopa in dopamina passa attraverso i terminali dei neuroni serotoninergici (5-HT). Quando i neuroni dopaminergici sono gravemente

danneggiati, i neuroni 5-HT assumono il ruolo di principali siti di metabolismo della levodopa (Cheshire et al., 2012). Sebbene i neuroni serotoninergici possiedano la capacità di immagazzinare dopamina nelle vescicole sinaptiche, mancano di autorecettori dopaminergici e del trasportatore della dopamina (Cenci et al., 2006). Di conseguenza, poiché manca un adeguato sistema di feedback per il controllo del rilascio di dopamina, si verifica un rilascio continuo e incontrollato di dopamina, con il risultato di un'elevata concentrazione di dopamina nello striato. Tale rilascio erratico di dopamina si traduce in una motilità alterata, con fasi ON e OFF non sincronizzate, che sono tipiche della discinesia.

C) Meccanismo centrale: La progressiva deplezione di dopamina, unita alla terapia sostitutiva con levodopa, provoca modificazioni nelle vie glutammatergiche del circuito cortico-striato-talamo-corticale. Entrambi i fenomeni — la deplezione di dopamina e l'uso della levodopa — determinano cambiamenti secondari in quasi tutte le vie glutammatergiche, influenzando il rilascio di glutammato e alterando i meccanismi compensatori di espressione e posizionamento sinaptico dei recettori ionotropici del glutammato (iGluRs) e dei recettori metabotropici (mGluRs). Nei pazienti con discinesia, sono stati osservati aumenti nei livelli di glutammato, un incremento del legame di glutammato ai recettori mGluR5 e ai recettori NMDA (iGluR) (Ouattara et al., 2011; Samadi et al., 2008; Mellone et al., 2015), nonché cambiamenti nei trasportatori di glutammato nella sostanza nera reticolata (SNr) e nello striato (Sgambato-Faure et al., 2012). Poiché il glutammato gioca un ruolo cruciale nella plasticità cerebrale, le anomalie nella plasticità cerebrale e nella recettorialità postsinaptica sono associate allo sviluppo di discinesia nella MP (Calabresi et al., 2010).

D) Neuroinfiammazione: La deplezione di dopamina e il rilascio fluttuante di levodopa contribuiscono ad aggravare l'infiammazione nello striato (Mulas et al., 2016). Un incremento dell'interleuchina-10 (IL-10), che ha effetti antinfiammatori, gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi della microglia. È stato dimostrato che l'IL-10 può downregolare l'espressione di TNF- α e di altre citochine pro-infiammatorie, nonché fattori di crescita, che potrebbero favorire l'insorgenza della discinesia indotta da levodopa (LID). In aggiunta, la LID è associata a un aumento dei livelli di interleuchina-1 β (IL-1 β), cicloossigenasi 2 (COX-2), ossido nitrico sintetasi neuronale (nNOS) e di NF- κ B nello striato dorsolaterale (Bortolanza et al., 2015a, b; Dos-Santos-Pereira et al., 2016). Inoltre, gli astrociti striatali, che immagazzinano la levodopa, possono rilasciarla o assorbirla in base alla concentrazione extracellulare. Gli astrociti attivati possono anche produrre ossido nitrico (NO), con conseguente attivazione della microglia e promozione della secrezione di fattori infiammatori da parte della stessa (Mulas et al., 2016).

Accanto ai meccanismi presinaptici e postsinaptici, il rischio di sviluppare fluttuazioni motorie nella MP è stato anche correlato a fattori periferici e individuali (Chaudhuri et al., 2018). Tra i fattori periferici, l'assorbimento della levodopa orale può essere influenzato da diverse condizioni, tra cui l'interazione con proteine animali e aminoacidi a catena ramificata, il ritardato svuotamento gastrico (spesso associato a patologie come il reflusso gastroesofageo o il diabete mellito), la presenza di gastrite da *Helicobacter pylori* e disbiosi intestinale. Tra i fattori individuali, invece, sono stati identificati come determinanti significativi la durata della malattia, la dose cumulativa di levodopa, il sesso (con un maggior rischio di discinesie nelle pazienti di sesso femminile), l'età, la presenza di fattori genetici e l'indice di massa corporea (con un BMI più basso associato a un maggiore rischio di discinesie) (Meoni et al., 2020; De Michele et al., 2023).

Dal punto di vista fisiopatologico, le fluttuazioni motorie sono quindi presumibilmente legate alla continua degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, che riducono la loro capacità di immagazzinare e rilasciare dopamina in modo efficace. La discinesia, d'altro canto, è correlata all'aumentata sensibilità dei recettori dopaminergici, iperstimolati, e la sua insorgenza sembra essere strettamente legata alla durata della malattia e al grado di degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Tuttavia, esiste un sottogruppo di pazienti con MP che non sviluppa mai fluttuazioni motorie o discinesia, nonostante l'aumento della durata della malattia. La presenza di questi sintomi, infatti, dipende anche dal regime terapeutico adottato.

La progressione clinica della malattia viene comunemente valutata mediante l'utilizzo di scale cliniche o attraverso la comparsa di specifiche "tappe" (milestone). Le scale cliniche, come la MDS-UPDRS III e la Hoehn & Yahr (H&Y), offrono una maggiore sensibilità ai cambiamenti, sebbene possano essere influenzate dalla terapia dopaminergica e presentino una variabilità tra i valutatori. Le milestone, invece, comprendono la comparsa di instabilità posturale, fluttuazioni motorie e non motorie, demenza e, infine, il decesso. Queste sono di maggiore rilevanza clinica, in quanto non sono influenzate dalla terapia sintomatica, ma richiedono tempi più lunghi per una definizione precoce della progressione della malattia (Greenland et al., 2023). In ogni caso, indipendentemente dalla fase di valutazione, il decorso della malattia segue tre fasi principali: una fase iniziale, caratterizzata da una risposta ottimale alla terapia dopaminergica; una fase intermedia, in cui si manifestano tipiche fluttuazioni motorie (come descritto in precedenza); e una fase avanzata, in cui, accanto ai sintomi motori, si osservano anche sintomi assiali e cognitivi, segnando così la fase finale della malattia.

Attualmente, con le terapie disponibili, come la stimolazione cerebrale profonda (DBS), i sintomi motori possono essere efficacemente controllati, anche nelle fasi avanzate della neurodegenerazione. Tuttavia, successivamente alla fase avanzata, si entra in una fase ancora più tardiva, in cui i pazienti diventano fortemente dipendenti dai caregiver, e la disabilità è dominata da sintomi motori e non motori (Coelho et al., 2012).

È importante sottolineare che questa classificazione del decorso della malattia non tiene conto in maniera adeguata dei sintomi non motori, che, purtroppo, possono influire significativamente sulla qualità di vita dei pazienti e rispondere in modo più limitato alla terapia disponibile (Fereshtehnejad et al., 2017).

Numerosi studi hanno analizzato i fattori di rischio predittivi di una progressione più rapida della malattia in tutte le sue forme:

Età: L'esordio clinico precoce, ossia prima dei 40-50 anni, si associa generalmente a una progressione più lenta, a una miglior funzione cognitiva, ma anche a una maggiore probabilità di sviluppare fluttuazioni motorie e problematiche sociali-lavorative (Halliday et al., 2011).

Esordio clinico: Nei pazienti con una predominanza tremorosa (tremor-dominant), la progressione è solitamente più lenta e il decorso tende ad essere più benigno. Al contrario, i pazienti con un esordio acinetico-rigido presentano una progressione più rapida, con maggiore probabilità di sviluppare precocemente instabilità posturale e difficoltà nella deambulazione, nonché un più elevato rischio di declino cognitivo, con un maggior coinvolgimento di sintomi non motori, come l'iposmia e i disturbi comportamentali legati al sonno (RBD) (Coelho et al., 2012).

Genetica: Le mutazioni genetiche giocano un ruolo cruciale nella variabilità del decorso della MP. I portatori di mutazioni *LRRK2* sono associati a un esordio tremorigeno asimmetrico, a un rischio ridotto di demenza e iposmia, e a una progressione più lenta della malattia. I portatori di mutazioni *Parkin* non presentano iposmia e hanno un rischio inferiore di sviluppare demenza, ma sono maggiormente predisposti a sviluppare alterazioni psichiatriche e un quadro clinico acinetico-rigido, con una progressione intermedia. I portatori di mutazioni *SNCA* manifestano una scarsa risposta alla levodopa, un rischio elevato di demenza e disturbi psichiatrici, con una progressione più rapida della malattia. Infine, i portatori di mutazioni *GBA1* presentano la prognosi più sfavorevole, con un rischio triplicato di demenza e una mortalità raddoppiata, spesso associato a RBD e progressione rapida (Morris et al., 2024).

Sintomi non motori: I pazienti che presentano un "cluster maligno" di sintomi non motori (ad esempio, deterioramento cognitivo lieve, RBD, iposmia, disfunzioni autonome) mostrano

una progressione più rapida della malattia, con un più grave deficit dopaminergico alla scansione DaT e maggiore atrofia cerebrale. Al contrario, il "cluster benigno", caratterizzato principalmente dalla presenza di sintomi motori, è associato a una progressione lenta e a un minore coinvolgimento cognitivo. Un "cluster intermedio" si colloca tra i due estremi, caratterizzandosi per una progressione moderata. Studi longitudinali di neuroimaging, in particolare tramite risonanza magnetica cerebrale (RM), hanno evidenziato una progressiva riduzione del volume della sostanza grigia, con atrofia ippocampale e corticale, e, contrariamente a quanto inizialmente ipotizzato, la velocità di atrofia risulta essere maggiore nelle fasi precoci e moderate della malattia. Inoltre, l'imaging di diffusione ha mostrato un'aumentata diffusività nella porzione posteriore della sostanza nera, che risulta essere correlata con la progressione della malattia (Yang et al., 2018).

Questa variabilità nel decorso della malattia esprime non solo differenze nelle basi neuropatologiche, ma riflette probabilmente anche una variabilità nei processi patogenetici sottostanti la MP. Le differenze nell'età di insorgenza della malattia potrebbero implicare un quadro clinico dominato da patologie del tronco encefalico nei pazienti con esordio precoce, mentre nei pazienti con esordio tardivo la patologia del tronco encefalico si associa alla deposizione di corpi di Lewy corticali. Le ragioni di questa discrepanza legata all'età non sono ancora completamente comprese, ma potrebbero coinvolgere aspetti di riserva neurale e competenza immunitaria (Halliday et al., 2011).

Infine, le mutazioni genetiche sembrano modulare il quadro metabolico e infiammatorio della malattia, influenzando in modo significativo la progressione della neurodegenerazione. Identificare i fattori di rischio per una progressione rapida della malattia potrebbe essere cruciale per indirizzare nuovi approcci terapeutici mirati a modificare il corso della malattia. Al contrario, i pazienti con una progressione più lenta potrebbero possedere meccanismi protettivi o compensatori che potrebbero costituire obiettivi per il trattamento della MP (Morris et al., 2024).

1.8. Prognosi

La prognosi della malattia di Parkinson è strettamente correlata alla progressiva neurodegenerazione e all'accumulo dei sintomi, che aumentano con il decorso della malattia. I decessi, infatti, sono generalmente più frequenti con l'avanzare dell'età, e le cause di morte nei pazienti con Parkinson sono simili a quelle osservate nelle coorti generali senza la malattia

(GBD 2016). Tuttavia, quando il decesso è direttamente correlato alla malattia di Parkinson, la polmonite da aspirazione emerge come la causa più comune (Pennington et al., 2010; Moscovich et al., 2017).

Un'importante ricerca clinico-patologica ha identificato tre sottogruppi distinti di pazienti, caratterizzati da differenti velocità di progressione della malattia e tempi di sopravvivenza. Il primo gruppo, definito "maligno", include i pazienti con una progressione rapida, che raggiungono la fase avanzata della malattia (late-stage) entro circa 3,5 anni dalla diagnosi, con un decesso che avviene mediamente dopo 8,1 anni. Il secondo gruppo, di tipo "intermedio", raggiunge la fase avanzata in circa 8,2 anni dalla diagnosi, con una sopravvivenza media di 13,2 anni. Infine, un gruppo "lieve", caratterizzato da una progressione più lenta, raggiunge la fase avanzata in circa 14,3 anni e sopravvive mediamente fino a 20,2 anni dalla diagnosi (De Pablo-Fernández et al., 2019).

1.9. Genetica e Malattia di Parkinson

Circa il 15% dei casi di MP è attribuibile a forme monogeniche (Mehanna et al., 2022; Vollstedt et al., 2023). La scoperta della prima mutazione missenso nel gene dell'alfa-sinucleina (*SNCA*) ha segnato l'inizio dell'identificazione di numerosi altri geni associati alla MP, sia in forme familiari autosomiche dominanti che recessive (<https://www.mdsgene.org>) (Golbe et al., 1999; Ricciardi et al., 2016). Inoltre, studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno permesso di identificare 90 segnali di rischio genetico indipendenti in 78 regioni genomiche, che insieme spiegano circa il 16-36% del rischio genetico della malattia (Trevisan et al., 2024). Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti con MP, lo sviluppo della malattia risulta probabilmente il risultato di un'interazione complessa tra fattori genetici, ambientali, epigenetici e l'invecchiamento.

Tra le forme monogeniche, esistono sette geni ben definiti che si associano a modalità di ereditarietà autosomica dominante (*SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) e autosomica recessiva (*PRKN*, *PINK1*, *DJI*). Esistono inoltre forme di ereditarietà legate all'X (distonia-parkinsonismo X-linked), nonché fenotipi parkinsoniani atipici o complessi derivanti da mutazioni nei geni *ATP13A2*, *DCTN1*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *PLA2G6* e *SYNJ1*. Recentemente sono stati segnalati anche numerosi altri geni, tra cui *CHCHD2*, *LRP10*, *TMEM230*, *UQCRC1* e *VPS13C*. In alcuni casi, lo stesso gene può essere associato sia a forme mendeliane di Parkinson che a una maggiore suscettibilità alla malattia, come nel caso di *SNCA* e *LRRK2*. Inoltre, mutazioni in geni come la glucocerebrosidasi (GBA) si collocano tra le cause monogeniche e i fattori di

suscettibilità genetica. Attualmente, i principali contributi genetici alla MP derivano da varianti patogenetiche nei geni *LRRK2* e *GBA1*, mentre il rischio poligenico gioca un ruolo significativo nel determinare la predisposizione alla malattia (Trevisan et al., 2024).

Gene GBA1

Il gene *GBA1* (localizzato sul cromosoma 1q22) codifica per la beta-glucocerebrosidasi (GCase), un'enzima lisosomiale di 497 aminoacidi responsabile dell'idrolisi della glucosilceramide in glucosio e ceramide, e della scissione della glucosil-sfingosina e di altri beta-glucosidi. Le mutazioni omozigoti o eterozigoti composte di *GBA1*, che compromettono l'attività enzimatica di GCase, sono alla base della malattia di Gaucher (GD), un disturbo lisosomiale autosomico recessivo (Mignot et al., 2013). A seconda della gravità della malattia e del coinvolgimento neurologico, la GD viene tradizionalmente suddivisa in tre sottotipi clinici: i) Tipo 1 (non neuronopatica), caratterizzato dall'assenza di manifestazioni neurologiche; ii) Tipo 2 e Tipo 3 (neuronopatiche), che differiscono per la rapidità di progressione dei sintomi neurologici (acuti nel tipo 2 e cronici nel tipo 3) (Alcalay et al., 2015). Ad oggi sono state identificate più di 500 mutazioni e riarrangiamenti genici nel gene *GBA1*, classificabili in base al loro impatto sull'attività enzimatica della GCase. Tra queste, si distinguono: a) mutazioni lievi (es. p.N370S, p.R496H) che causano la GD non neuronopatica; b) mutazioni gravi (es. p.L444P, p.V394L, p.D409H) associate a forme neuronopatiche; c) varianti di rischio, che non sono direttamente correlate alla GD, ma aumentano il rischio di MP; d) mutazioni complesse, che risultano da riarrangiamenti genici in cis (Hruska et al., 2008).

Le mutazioni eterozigoti di *GBA1* sono riconosciute come il fattore genetico più comune associato alla MP, aumentando significativamente il rischio di sviluppare demenza da Parkinson (PDD) e demenza a corpi di Lewy (DLB) (Sidransky et al., 2009; Shiner et al., 2016; Petrucci et al., 2020). Si stima che circa il 5-10% dei pazienti con MP nel mondo siano portatori di mutazioni in *GBA1*, con prevalenze significativamente più alte in alcune popolazioni: tra il 5% e il 15% dei pazienti caucasici con MP, il 25% dei pazienti ebrei ashkenaziti con MP, e circa l'1% negli individui senza Parkinson (Beutler E., 2006; Gan-Or et al., 2008).

I meccanismi attraverso cui le mutazioni di *GBA1* contribuiscono allo sviluppo della MP non sono ancora completamente chiariti, ma si ipotizza una complessa interazione bidirezionale tra GCase e l'alfa-sinucleina (α -Syn), un importante componente dei corpi di Lewy (Blandini et al., 2019). Quattro delle mutazioni missenso più comuni nel gene *GBA1* – p.E326K, p.T369M, p.N370S e p.L444P – rappresentano circa l'82% di tutti gli alleli mutanti riscontrati nei pazienti con MP (Malek et al., 2018).

La correlazione genotipo-fenotipo nelle mutazioni di *GBA1* segue un continuum di gravità, che dipende dall'effetto differenziale delle mutazioni sull'attività enzimatica residua della GCase. Questa variabilità fenotipica, sia intra- che interindividuale, rende difficile una precisa correlazione genotipo-fenotipo (Blandini et al., 2019). A livello globale, le mutazioni gravi di *GBA1*, come p.L444P, sono associate a un fenotipo clinico più aggressivo, caratterizzato da un esordio precoce della malattia, un rapido deterioramento della funzione motoria assiale e da sintomi non motori più gravi, quali iposmia, disturbi del sonno, disautonomia, allucinazioni, declino cognitivo e demenza (Petrucci et al., 2020). Questi dati sono corroborati da biomarcatori patologici, biochimici e di imaging, che evidenziano una degenerazione nigrostriatale più marcata, una riduzione del metabolismo neocorticale e livelli inferiori di α -sinucleina nel liquido cerebrospinale (Behl et al., 2021).

Globalmente, i pazienti con mutazioni di *GBA1* presentano sintomi dopaminergici simili a quelli della MP idiopatica, ma con un declino motorio più rapido. Questo è seguito da un forte deterioramento delle funzioni assiali non dopaminergiche, che incidono significativamente sulla qualità della vita, aumentando il rischio di istituzionalizzazione e cadute (Cilia et al., 2016). In particolare, il punteggio PIGD (Postural Instability and Gait Disorder) e altre sottovoci non dopaminergiche della scala MDS-UPDRS peggiorano più rapidamente nei portatori di mutazioni *GBA1* rispetto ai pazienti con MP idiopatica, accelerando la progressione verso lo stadio Hoehn & Yahr 3 (H&Y3) (De Michele et al., 2023; Ren et al., 2024).

Inoltre, sintomi non motori, come disturbi autonomici, cognitivi e psichiatrici, sono più comuni nei portatori di mutazioni di *GBA1* rispetto ai pazienti con MP idiopatica (D'Souza et al., 2020; Devigili et al., 2023).

1.10. Terapia

1.10.1. Terapia orale sintomi motori

La mancanza di una chiara identificazione dell'agente eziologico impedisce l'adozione di un trattamento eziologico-causale. Attualmente, la terapia disponibile è esclusivamente sintomatica, mirata a compensare la perdita di dopamina dovuta alla degenerazione dei neuroni dopaminergici (Tabella 3) (Armstrong et al., 2020). Tuttavia, sono in corso numerosi studi clinici volti a individuare molecole specifiche in grado di modificare la progressione della malattia, con l'obiettivo di rallentarla e, in casi più ottimistici, di bloccarla. Tali approcci potrebbero essere realizzabili solo una volta compreso il meccanismo patogenetico alla base

della malattia, in particolare nei casi di parkinsonismo monogenico, che mostrano una base genetica definita (Straccia et al., 2022).

Levodopa: Costituisce il precursore immediato della dopamina. La levodopa viene convertita in dopamina dalla DOPA-decarbossilasi. È somministrata per via orale in combinazione con inibitori della decarbossilasi periferica (che altrimenti la convertirebbero in dopamina ancora prima di aver raggiunto e attraversato la barriera ematoencefalica) come carbidopa e benserazide. È il farmaco più efficace nel controllo dei sintomi motori (Hornykiewicz O. et al., 2002).

Dopamino-agonisti: Stimolano direttamente i recettori postsinaptici con diversa specificità verso i vari sottotipi (D1-D5) e si dividono in ergot-derivati (bromocriptina, pergolide, cabergolina), ma limito il loro uso per il rischio di fibrosi delle valvole cardiache, e derivati non-ergolinici (apomorfina, pramipexolo, ropinirolo). Hanno una maggiore durata d'azione rispetto alla levodopa ma efficacia inferiore. (Zhou et al., 2014):

Inibitori delle monoaminossidasi (MAO-inibitori): Selegilina, rasagilina o safinamide aumentano l'emivita della levodopa, riducendo la degradazione della levodopa (Carlsson, A. et al., 1975).

Inibitori delle Catecol-O-metil-transferasi (COMT-inibitori): Tolcapone, entecapone o opicapone aumentano l'emivita della levodopa, inibendo la conversione della levodopa in 3-OMD a livello periferico e quindi incrementando la quantità di farmaco che raggiunge il sistema nervoso centrale (Fabbri et al., 2022).

Anticolinergici: Bloccano i recettori muscarinici a livello degli interneuroni striatali e arrecando un beneficio clinico soprattutto sulla rigidità, tremore e scialorrea. Gli effetti collaterali comprendono xerostomia, nausea, vertigini, alterazione del processo di accomodazione, ritenzione urinaria e stati confuso-allucinatori (Barrett et al., 2021).

Amantadina: Dotata di una modesta azione anticolinergica e di un parziale effetto dopamino-agonista indiretto, favorendo la liberazione di dopamina dai siti di accumulo. Ha un effetto sulla rigidità e sull'acinesia abbastanza rapido e precoce ma solitamente di entità e durata limitate e ha scarsi effetti collaterali (edemi, livedo reticularis). È invece l'unico farmaco al momento esistente ed efficace per il controllo delle discinesie, grazie all'azione di antagonista competitivo sui recettori NMDA del glutammato e trova quindi indicazione soprattutto nelle fasi complicate della malattia (Rascol et al., 2021).

Nelle fasi iniziali della MP, il trattamento farmacologico si avvale principalmente della levodopa, degli agonisti dopaminergici e degli inibitori della monoamino ossidasi-B (MAO-B).

Questi farmaci possono essere associati ad agenti anticolinergici, nel caso in cui il tremore sia il sintomo predominante e non risponda adeguatamente alla terapia dopaminergica (Fox et al., 2018). La scelta della strategia terapeutica più appropriata per l'inizio del trattamento deve essere un processo decisionale condiviso con il paziente, basato sulla valutazione dei benefici e dei rischi. La levodopa, pur essendo altamente efficace e in grado di produrre miglioramenti significativi, può portare alla comparsa di discinesie. Gli inibitori MAO-B e gli agonisti dopaminergici, pur risultando meno efficaci, presentano un rischio inferiore di causare discinesie (Espay et al., 2018). Tuttavia, gli agonisti dopaminergici comportano anche il rischio di effetti collaterali complessi: oltre il 40% dei pazienti in trattamento con questi farmaci sviluppa disturbi del controllo degli impulsi, come il gioco d'azzardo patologico, le spese compulsive, i comportamenti sessuali inappropriati, l'alimentazione compulsiva, l'abuso di farmaci e l'hobbismo (Rabinak et al., 2010; Garcia-Ruiz et al., 2014). In alcuni casi, la sospensione di questi farmaci può scatenare sintomi di astinenza, quali ansia, attacchi di panico, irritabilità, diaforesi, dolore e voglia di ricorrere nuovamente ai farmaci, in circa il 15-20% dei pazienti.

Con il progredire della malattia, diventa necessario associare più classi farmacologiche per ottenere effetti complementari e limitare gli effetti avversi derivanti dall'aumento delle dosi delle singole categorie terapeutiche. In questa fase, gli inibitori della catecol-O-metiltransferasi, che impediscono la degradazione periferica della levodopa, possono essere utilizzati per aumentare la sua concentrazione plasmatica. Per il trattamento delle discinesie, le strategie comprendono la riduzione della dose di farmaci dopaminergici e l'uso di amantadina, un farmaco con effetti specifici sulle fluttuazioni motorie (Fabbri et al., 2018).

In aggiunta alla terapia farmacologica, recenti studi evidenziano come l'esercizio fisico, se praticato sin dalle prime fasi della malattia, possa contribuire significativamente a rallentare la progressione clinica e migliorare i sintomi globali della malattia, in particolare per quanto riguarda l'equilibrio, la deambulazione e la funzionalità. L'esercizio fisico si è rivelato utile anche per affrontare problematiche come l'ipofonia e la disfagia, fornendo strategie per il miglioramento della qualità della vita (Mak et al., 2017; Ernst et al., 2023).

Tabella 3. Trattamenti per i sintomi motori (Armstrong et al., 2020).

Category	Specific Agents and Typical Starting Dose	Therapeutic Uses				Most Common Adverse Effects Other Than Dyskinesia
		Early Symptomatic	Levodopa Adjunct	Wearing Off	Dyskinesia	
Levodopa preparations	Immediate-release carbidopa-levodopa (25/100 mg, 3 times/d)	●	○	●	●	Nausea
	Controlled-release carbidopa-levodopa (25/100 mg, 3 times/d)	●	○	●	●	Nausea
	Extended-release carbidopa-levodopa (23.75/95 mg, 3 times/d for 3 d; then 36.25/145 mg, 3 times/d for 3 d)	●	○	●	●	Nausea
	Enteral suspension carbidopa-levodopa (clinical titration)		○	●	●	Nausea
	Inhaled levodopa (as needed)		○	● ^b		Nausea, upper respiratory tract infection
Nonergot dopamine agonists ^c	Immediate-release pramipexole (0.125 mg, 3 times/d, increasing weekly) or extended-release pramipexole (0.375 mg, 1 time/d, increasing weekly)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, dizziness, nausea, sleepiness
	Immediate-release ropinirole (0.25 mg, 3 times/d, increasing weekly) or extended-release ropinirole (2 mg, 1 time/d, increasing weekly)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, dizziness, nausea, sleepiness
	Transdermal rotigotine (2 mg/24 h)	●	●	●	●	Site reactions, dizziness, orthostatic hypotension
	Injected apomorphine (as needed)			●		Site reactions, dizziness, orthostatic hypotension
Monoamine oxidase-B inhibitors	Selegiline (5 mg, 2 times/d)	●	●	●	●	Nausea, dizziness, insomnia
	Rasagiline (1 mg every morning)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, nausea
	Safinamide (50 mg/d)	●	●	●	●	Nausea
	Zonisamide (25 to 200 mg/d) ^d			●		Sleepiness, loss of appetite
Catechol-O-methyltransferase inhibitors	Entacapone (200 mg with each levodopa dose)			●	●	Nausea, diarrhea
	Opicapone (50 mg every night) ^e			●	●	Falls, insomnia, orthostatic hypotension
	Tolcapone (100 mg, 3 times/d) ^f			●	●	Gastrointestinal symptoms, orthostatic hypotension, sleep disorders
Other	Anticholinergics (eg, trihexyphenidyl, benztropine; dose varies) ^g	●	●			Dizziness, anxiety
	Amantadine (dose varies by formulation) ^h	●	●		●	Orthostatic hypotension, hallucinations, edema, gastrointestinal symptoms
	Istradefylline (20 mg/d)			●		Nausea, hallucinations
	Clozapine (12.5-25 mg every night) ^f				●	Sleepiness, dizziness, tachycardia, constipation, orthostatic hypotension, sialorrhea

● "Clinically useful" or "possibly useful"ⁱ ● Used in clinical practice outside of evidence base ● Dose reduction or adjustment may reduce dyskinesia ○ Not relevant

1.10.2. Terapia orale sintomi non motori

I trattamenti sintomatici per i sintomi non motori nella MP sono simili ai trattamenti per questi sintomi nella popolazione generale (Armstrong et al., 2020). La selezione dei trattamenti medici ottimali è valutata in base all'efficacia e ai rischi del farmaco da paziente a paziente. Per esempio, gli agenti anticolinergici possono migliorare la disfunzione urinaria o la sialorrea ma contribuire alla confusione e alle allucinazioni, particolarmente negli individui con deterioramento cognitivo.

Sintomi psichiatrici

Disturbo depressivo/ansioso. Più efficaci sono gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) in primis Venlafaxina. Porre attenzione al contestuale utilizzo di IMAO-B per incremento del rischio di ipertermia maligna soprattutto nei pazienti anziani e con QTc lungo. Anche il Citalopram potrebbe essere utile. La rasagilina in autonomia può migliorare la sintomatologia ansioso-depressiva, così come il pramipexolo. Per l'apatia, non vi sono trattamenti certi. Ma possibile efficacia è stata data al Peribedil (Trivastan 20 mg). Anche la Rivastigmina è risultata efficace, che può comportare anche riduzione del tremore e migliora le performance cognitive e mensiche (Assogna et al., 2020).

Controllo degli impulsi (ICD) e psicosi. Non sono riportati trattamenti efficaci per ICD, se non una sospensione dell'eventuale assunzione di DA e una terapia cognitivo comportamentale. Nel caso sia necessario sospendere i DA, bisogna evitare la "sindrome da sospensione", che comporta palpitazioni, ipertensione, sudorazione, ansia, attacchi di panico, depressione, disforia, irritabilità, suicidio, fatica, ipotensione ortostatica, nausea, vomito, dolore, agitazione, suicidio, nausea e la ricerca di medicina insistente. La sua durata è variabile, va da giorni ad anni e non vi sono trattamenti specifici se non reintrodurre i DA. Per la psicosi la Clozapina è efficace (allo stesso livello della quetiapina) ed anche Pimavanserina (agonista inverso selettivo dei 5HT_{2a}, senza effetto su altri recettori). La clozapina è un ottimo farmaco ma porta ad una linfopenia, perciò, è necessario eseguire emocromo settimanale. Il secondo non è disponibile in Italia e necessita monitoraggi ECG (Iketani et al., 2017).

Sintomi cognitivi

Demenza: Gli inibitori dell'Acetilcolina, sono stati dimostrati sicuri ma con scarsa efficacia. Anche per il deterioramento cognitivo lieve questi così come IMAO B o trattamenti non farmacologici come riabilitazione del linguaggio o stimolazione transcranica a corrente continua non sono stati mostrati utili. Trova utilizzo la Rivastigmina. Donepezil e galantamina sono designati come possibilmente utili a causa delle limitate evidenze a supporto della loro efficacia. Non ci sono evidenze a supporto della memantina o del trattamento del deterioramento cognitivo lieve (Emre et al., 2004).

Disturbi del Sonno

Gli approcci all'insonnia sono quelli usati per le popolazioni geriatriche generali. La Melatonina al dosaggio di 6-15 mg è risultata efficace, meno raccomandato è l'utilizzo di ipnotici o benzodiazepina, seppur il clonazepam trova largo utilizzo sull'RBD. La rasagilina è risultata in parte essere efficace contro i disturbi del sonno (Zuzuárregui et al., 2020).

Sintomi autonomici

Ipotensione Ortostatica: Fludrocortisone e Midodrina sembrano essere efficaci. Si raccomanda invece uso di Droxidopa se non sono risultati efficaci i primi due e solo per brevi periodi. I trattamenti per le caratteristiche autonome sono simili alle terapie in altre condizioni (Pfeiffer RF., 2020; Wieling et al., 2022)

Sintomi Urinari. Il trattamento di prima linea è l'utilizzo di antimuscarinici (es. Ossibutinina, Tolterodine, Solifenaina, Darifenacina), che tuttavia aumentano il rischio di caduta e di deterioramento cognitivo. Si raccomandano invece modifiche dello stile di vita come abolizione del caffè e dell'alcol e riduzione di assunzione di liquidi e uso diuretici 4 ore prima di coricarsi, per evitare la nicturia. Inoltre, beneficio è stato dimostrato dall'attività fisica (Batla et al., 2016). Nei casi di estrema iperattività detrusoriale e di marcata disabilità per il paziente il trattamento con tossina botulina intra-vescicale del muscolo detrusore e l'utilizzo di cateterizzazione intermittente è risultato efficace (Vurture et al., 2018). Casistiche, riportano beneficio anche dalla neuromodulazione percutanea del nervo tibiale (PTNS) o transcutanea o sacrale (McClurg et al., 2020). La PTNS prevede una neuromodulazione mininvasiva delle radici spinali lombosacrali attraverso la stimolazione del nervo tibiale posteriore (PTN); quest'ultimo è un nervo sensitivo-motorio che origina dalle radici spinali L4-S3 le quali modulano l'attività nervosa degli organi pelvici, in particolare della vescica e del distretto ano-rettale. I meccanismi esatti che stanno alla base della neuromodulazione rimangono poco chiari; quello che è dimostrato è che la stimolazione ripetitiva del PTN esercita un forte effetto inibitorio sui neuroni nocicettivi del tratto spino-talamico e migliora incontinenza urgenza minzionale, ma anche incontinenza fecale e dolore cronico pelvico.

L'utilizzo di DA e levodopa, inizialmente può comportare un peggioramento dei sintomi.

Stipsi: Oltre a modifiche dietetiche, il ripristino della flora microbica è essenziale. Acconto all'utilizzo di lassativi quindi, l'utilizzo di pre- e pro-biotici si è dimostrato efficace nella regolarizzazione intestinale (Barboza et al., 2015).

Fatica: La Rasagilina è efficace. Studi su Modafil e agopuntura hanno portato buoni risultati (Elbers et al., 2015).

Ipersalivazione: Efficacia lieve-moderata data dall'utilizzo di amitriptilina o fluoxetina. Più efficace è il Glicopercolato, ma da utilizzare per brevi periodi per il suo effetto anticolinergico. In casi selezionati e di marcata disabilità data dai sintomi, la tossina botulinica a carico delle ghiandole salivari è risultata efficace (Srivanitchapoom et al., 2014).

Dolore

Il dolore ha un'eziopatogenesi multifattoriale. Se associato a rigidità e OFF, la terapia con levodopa ne migliora il sintomo. La copresenza di un dolore neuropatico periferico suggerisce

utilizzo di antidepressivi triciclici, Pregabalin o Gabapentin, ed SSRI. La Duloxetina si è dimostrata essere il trattamento più efficace. Se resistente alle precedenti classi farmacologiche, possibile è utilizzo di cannabis o oppiacei (Cattaneo et al., 2023).

1.10.3. Terapia di fase avanzata, device-therapy

I pazienti con MP che presentano sintomi motori responsivi alla terapia farmacologica, ma che sviluppino fluttuazioni motorie, come periodi off o discinesie non controllabili con trattamenti farmacologici orali, possono trarre beneficio da trattamenti "secondari", quali la stimolazione cerebrale profonda (DBS), gli ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica (MRgFUS), la terapia enterale di levodopa-carbidopa (LCIG) o la somministrazione sottocutanea continua di apomorfina o foslevodopa/foscarbidopa (Timpka et al., 2017). Questi trattamenti avanzati sono generalmente somministrati in centri specializzati e richiedono una gestione clinica rigorosa e un monitoraggio costante.

La decisione di intraprendere un trattamento secondario deve tener conto di diversi fattori demografici e clinici. Tra gli aspetti rilevanti vi sono la presenza di sintomi cognitivi e/o psichiatrici associati, l'età del paziente al momento della valutazione, la disponibilità di un supporto da parte di un caregiver, nonché le preferenze e le aspettative del paziente stesso. La Figura 7 presenta un possibile algoritmo diagnostico, sviluppato da alcuni autori, che considera questi fattori nella decisione terapeutica (Fabbri et al., 2018). Nel seguito verranno esaminate in dettaglio le due tecniche oggetto della presente discussione, la terapia enterale di levodopa-carbidopa (LCIG) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

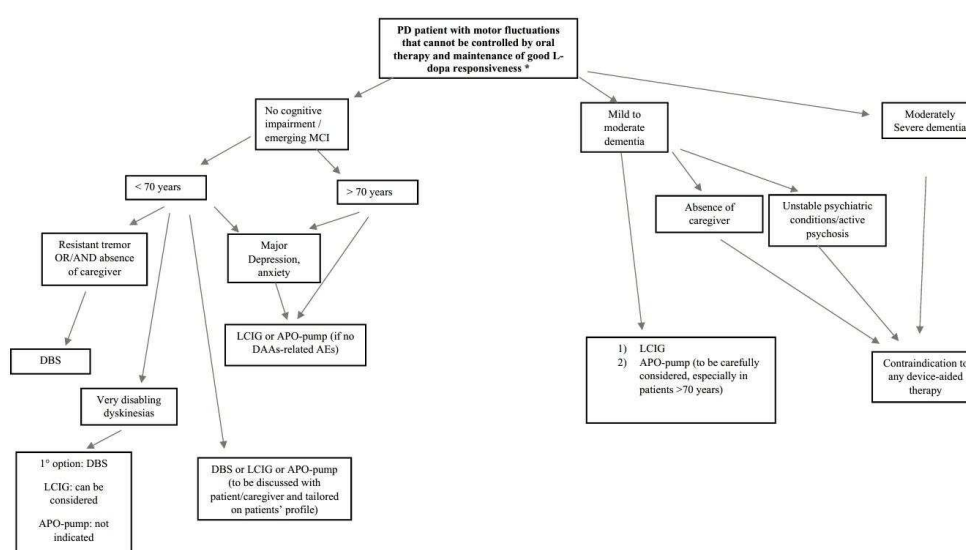


Figura 7. Algoritmo per la scelta del trattamento con utilizzo di device per le fluttuazioni motorie di fine dose. AEs: effetti avversi, APO: apomorfina, DAA: agonisti dopaminergici, DBS: stimolazione cerebrale profonda,

LCIG: gel intestinale levodopa-carbidopa, L-dopa: levodopa, MCI: mild cognitive impairment, PD: malattia di Parkinson. *=buona responsività alla levodopa ossia una riduzione di almeno il 33% alla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte III o Movement Disorder Society (MDS)-UPDRS parte III. (Da Fabbri et al., 2018).

a) MRgFUS

La neurochirurgia non invasiva (surgery incisionless) impiega ultrasuoni focalizzati per generare una microlesione cerebrale attraverso un processo di termoablazione. Il target per la focalizzazione degli ultrasuoni viene determinato mediante Risonanza Magnetica (RM), con una selezione che dipende dal fenotipo clinico del paziente. Nella malattia di Parkinson tremorigena, il target prescelto è il nucleo ventrale intermedio del talamo (Vim), mentre nella forma cinetico-rigida lateralizzata, il nucleo subtalamico è stato più recentemente scelto per la termoablazione (Fasano et al., 2017; Deuschl et al., 2022; Armengou-Garcia et al., 2024).

Il trattamento del tremore mediante ultrasuoni focalizzati è indirizzato esclusivamente al talamo e non ad altri sintomi della malattia di Parkinson. L'ultrasuono focalizzato utilizza fasci di ultrasuoni ad alta intensità per "bruciare" il target (il talamo), monitorando e indirizzando l'area da trattare attraverso la risonanza magnetica. Questo approccio ha dimostrato un miglioramento del tremore in trattamento con farmaci, con una riduzione dei punteggi di tremore on-medication del 62%. Tuttavia, il trattamento può essere effettuato solo unilateralmente (nella stessa seduta) a causa dei rischi associati a effetti collaterali, come il peggioramento del linguaggio e dell'equilibrio (Yin et al., 2022). Il rischio di ricorrenza del tremore è maggiore nei primi 6 mesi dopo il trattamento, e a lungo termine uno studio riporta una persistenza dell'efficacia clinica nel 63% dei casi (Maragkos et al., 2023). Tra i fattori associati a outcome negativi, sono stati identificati un ridotto volume della lesione talamica, nonché, in alcuni report, l'età giovane e il sesso maschile (Bruno et al., 2021; Bruno et al., 2024). In ogni caso, nei primi stadi della malattia, il trattamento può portare a un ritardo nell'avvio della terapia con levodopa o a una riduzione dell'incremento della dose di trattamento (Golfrè Andreasi et al., 2022).

Il trattamento con ultrasuoni focalizzati sul nucleo subtalamico, invece, offre miglioramenti in tutti i principali sintomi motori della malattia, ma mostra scarsa efficacia sui sintomi assiali, come instabilità posturale e captocormia. Rispetto al trattamento talamico, l'intervento subtalamico presenta un rischio maggiore di danneggiare il fascio piramidale e, di conseguenza, di causare eventi avversi (Martínez-Fernández et al., 2020). Tuttavia, uno studio a lungo termine, che ha seguito 32 pazienti per 36 mesi dopo il trattamento, ha mostrato un beneficio

sostanziale sui sintomi motori, con una stabilità anche dei sintomi non motori rispetto alla condizione basale (Martínez-Fernández et al., 2023).

b) APOMORFINA

L'apomorfina, una delle prime terapie introdotte per la MP, è rimasta relativamente poco utilizzata in molte regioni del mondo, nonostante i suoi comprovati benefici. Nel corso degli anni, è stata ampiamente impiegata come terapia di salvataggio per gestire le fluttuazioni motorie, in particolare i periodi "on-off" (Poewe et al., 2000). Le indicazioni attuali per la Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion (CSAI) comprendono pazienti non responsivi ad altri trattamenti, periodi OFF, discinesie che ostacolano l'ottimizzazione della terapia orale, sintomi non motori associati ai periodi OFF, e pazienti con ridotto assorbimento gastrico della L-dopa (Trenkwalde et al., 2015). Sebbene l'uso dell'apomorfina sia principalmente diurno, alcuni studi sull'uso notturno hanno mostrato benefici nel trattamento di insonnia e ipocinesia notturna (Katzenschlager et al., 2018).

Per quanto riguarda gli effetti cognitivi, lo studio EUROINF ha evidenziato un potenziale vantaggio dell'apomorfina nel miglioramento delle problematiche cognitive e comportamentali nei pazienti con Parkinson (Dafsari et al., 2019), contrariamente a quanto inizialmente ritenuto, poiché per lungo tempo si pensava che la terapia potesse rappresentare un fattore di rischio per tali disturbi.

Nonostante i benefici terapeutici, il tasso di abbandono della CSAI nella fase iniziale è elevato, principalmente a causa degli effetti collaterali sistemici come nausea, allucinazioni, stanchezza, psicosi, e effetti locali come la formazione di pomfi nel sito di iniezione sottocutanea (Kukkle et al., 2023).

c) CARBIDOPA-LEVODOPA GEL INTESTINALE - LCIG

La sospensione enterale di levodopa-carbidopa (LCIG) è stata sviluppata in Svezia negli anni '90 ed è stata approvata nell'Unione Europea nel 2004 e negli Stati Uniti nel 2015. Questo sistema terapeutico avanzato è indicato per i pazienti affetti da fluttuazioni motorie e discinesie, non responsivi all'ottimizzazione della terapia orale. La somministrazione di levodopa/carbidopa avviene tramite una pompa, attraverso una digiunostomia transgastrica endoscopica percutanea (PEG-J), che consente il rilascio continuo del farmaco, garantendo livelli plasmatici di levodopa più stabili rispetto alla somministrazione orale. La via di somministrazione digiunale bypassa lo svuotamento gastrico, spesso rallentato a causa della gastroparesi nei pazienti con malattia di Parkinson, e riduce così il rischio di assorbimento

irregolare della levodopa orale. L'infusione continua di LCIG permette di mantenere concentrazioni stabili di levodopa nel plasma durante tutto l'arco della giornata, motivo per cui teoricamente LCIG risulta superiore alla somministrazione orale di levodopa (Nyholm et al., 2013; Othman et al., 2015).

Procedura

La procedura prevede una fase test, ossia la valutazione del beneficio motorio mediante inserimento di un sondino naso digiunale tramite il quale viene somministrato il gel di Levodopa/carbidopa. Se l'outcome clinico è soddisfacente, si procede con la procedura definitiva di PEG-J. Vi sono due modi di eseguirla o per via endoscopica o per via radiologica. Viene eseguita prima una gastrotomia percutanea attraverso la quale viene inserita una sonda di calibro inferiore che raggiunge direttamente il digiuno (tubo J), posizionata tra i 15 e i 35 cm sotto il legamento di Treitz. La sonda J ha una terminazione a coda di maiale per prevenire la dislocazione retrograda (Saddi et al., 2018).

Selezione dei pazienti

I pazienti con fluttuazioni motorie e discinesie debilitanti, nonostante l'ottimizzazione della terapia medica, possono ricorrere alla sospensione enterale di levodopa-carbidopa (LCIG). Rispetto ad altre procedure terapeutiche, LCIG è particolarmente consigliata per pazienti con disabilità motorie da moderate a severe e problematiche cognitive, o per coloro che rifiutano l'opzione neurochirurgica della stimolazione cerebrale profonda (DBS). Tuttavia, è indispensabile la presenza di un caregiver per la gestione del dispositivo, poiché l'inserimento e la manutenzione della pompa richiedono un impegno continuo, che include la sostituzione delle cartucce e la gestione del collegamento e scollegamento della pompa stessa (Antonini et al., 2021; Deuschl et al., 2022; Schröter et al., 2024).

Programmazione

La strategia di frazionare la dose di levodopa viene adottata in quanto la pompa somministra piccole dosi di levodopa/carbidopa, circa una volta al minuto, direttamente nell'intestino tenue (Bredberg et al., 1993). Viene selezionata una dose iniziale al mattino, corrispondente alla prima dose orale assunta dal paziente, seguita da una dose continua che rappresenta il frazionamento della dose cumulativa giornaliera di levodopa equivalente alla LEDD (Levodopa Equivalent Daily Dose), ad eccezione della prima dose del mattino. Inoltre, è prevista una dose

extra, da somministrare in caso di periodi di "OFF" motori o non motori, al fine di controllare i sintomi.

Sicurezza

La procedura chirurgica associata all'inserimento della terapia enterale di levodopa-carbidopa (LCIG) può comportare complicanze gravi, sebbene rare, quali perforazione intestinale, peritonite ed emorragia intestinale. La maggior parte di questi eventi avversi si verifica nelle prime 2-4 settimane di trattamento (Epstein et al., 2016). Inoltre, l'inserimento del sondino può causare dolore addominale. Tra gli effetti collaterali a lungo termine, sono comuni complicazioni come la dislocazione del tubo, l'annodamento e l'usura del dispositivo, mentre più rare sono le infezioni dello stoma e la formazione di granulomi (Wirdefeldt et al., 2016). Inoltre, tra gli effetti collaterali non direttamente correlati alla procedura o al dispositivo, la neuropatia periferica rappresenta una delle complicanze più temute e frequenti. La somministrazione enterale di levodopa-carbidopa, infatti, può ridurre l'assorbimento di vitamine, in particolare della vitamina B12, un deficit che favorisce lo sviluppo di neuropatia periferica. L'integrazione di vitamina B12 è stata dimostrata utile nel ridurre tale rischio (Mancini et al., 2014; Rispoli et al., 2017). Altri effetti collaterali meno comuni includono nausea, perdita di peso, allucinazioni, discinesie problematiche e disturbi dell'umore (Wirdefeldt et al., 2016).

d) Deep Brain Stimulation (DBS)

Il primo impianto di stimolazione cerebrale profonda (DBS) fu realizzato nel 1948 nel nucleo caudato, inizialmente per il trattamento di disturbi psichiatrici, come la depressione e l'anoressia. Per molti anni, questa metodica venne utilizzata principalmente nel trattamento del dolore e della depressione. Tuttavia, fu solo nei primi anni '90 che i lavori pionieristici di Cooper et al. e Benabid et al. ne rivoluzionarono l'uso, dimostrando l'efficacia della DBS nel controllo dei sintomi motori nella MP (Cooper et al., 1980; Benabid et al., 1991). Inizialmente, la DBS veniva impiegata come alternativa alla tecnica chirurgica ablativa del nucleo subtalamico (STN) nei pazienti con MP e comorbidità psichiatriche, ma nel corso degli anni ha progressivamente sostituito quest'ultima. Oggi, la DBS è riconosciuta come una terapia consolidata per i pazienti con fluttuazioni motorie refrattarie alla terapia farmacologica, e l'evoluzione delle tecniche chirurgiche ha ulteriormente migliorato i risultati del trattamento, riducendo l'incidenza di effetti avversi. Attualmente, la DBS rappresenta il trattamento

neurochirurgico più efficace per il miglioramento della sintomatologia motoria nella MP, con la possibilità di ridurre significativamente la dose di levodopa.

Procedura

La DBS è una procedura di neurochirurgia funzionale che prevede l'impianto chirurgico di elettrodi unilaterali o bilaterali nel nucleo subtalamico (STN) o nel globo pallido interno (GPi), per via transcranica. Gli elettrodi sono connessi a un generatore di impulsi (IPG), che può essere sia ricaricabile che non ricaricabile, posizionato nel torace del paziente. Ogni elettrodo è dotato di più contatti, che, attraverso la connessione con l'IPG, vengono stimolati per agire sull'area cerebrale bersaglio, come il STN, dove sono collocati.

La procedura chirurgica viene eseguita con il paziente sveglio, a cui viene applicato un telaio stereotassico (ad esempio, il telaio Leksell). Dopo aver acquisito immagini tomografiche computerizzate (TAC) o di risonanza magnetica (RM), un software avanzato integra le immagini cerebrali con la posizione del telaio, calcolando con grande precisione le coordinate cerebrali e le traiettorie ottimali per l'inserimento dell'elettrodo. Questo approccio consente di raggiungere il target con un margine di errore di appena 1 mm (Perry et al., 1980; Machado et al., 2006). L'individuazione del target intra-operatorio si basa non solo sull'analisi delle immagini cerebrali, ma anche sull'uso di coordinate derivate dalle commessure cerebrali anteriore e posteriore, nonché sull'impiego di atlanti stereotassici anatomici standard.

Durante l'intervento, gli elettrodi vengono inseriti stereotassicamente attraverso piccoli fori praticati nel cranio e guidati verso il target prestabilito. Per confermare il corretto posizionamento, viene eseguita una verifica neurofisiologica tramite registrazione intra-operatoria con microelettrodi (MER), che consente di valutare il pattern di scarica dei neuroni lungo il percorso dell'elettrodo (Machado et al., 2006). Il microelettrodo che rileva la registrazione neuronale più vicina a quella del target prescelto (37 ± 17 Hz) viene quindi sostituito con l'elettrodo definitivo, il cui terminale distale è posizionato nel punto ottimale. Successivamente, si esegue una stimolazione macroscopia dei contatti dell'elettrodo per valutare gli effetti terapeutici e i potenziali effetti collaterali della stimolazione elettrica (Machado et al., 2006).

Nel caso in cui il paziente sia ansioso o claustrofobico, è possibile eseguire l'intervento in anestesia generale. Tuttavia, è importante notare che l'anestesia generale può alterare il pattern di scarica neuronale, il che potrebbe influire sulla precisione del posizionamento dell'elettrodo. Una metanalisi ha comunque mostrato che non vi sono differenze significative nella precisione del targeting tra la DBS effettuata "da svegli" e quella eseguita sotto anestesia generale;

quest'ultima, tuttavia, comporta un minor numero di passaggi per l'inserimento dell'elettrodo, riducendo così i tempi chirurgici e il rischio di complicanze (Chen et al., 2017).

Dopo l'impianto, circa il 40% dei pazienti può sperimentare un lieve discostamento millimetrico dal target, il che può complicare la programmazione della stimolazione. Tuttavia, grazie ai progressi tecnologici, l'uso di elettrodi direzionali, che presentano contatti segmentati, ha migliorato le possibilità di ottimizzare la stimolazione anche in caso di posizionamento non perfetto. Gli elettrodi direzionali, attualmente molto utilizzati, sono dotati di 8 contatti, di cui 6 segmentati e 2 cilindrici (Steigerwald et al., 2019). Ogni contatto può essere configurato come catodo (negativo) o anodo (positivo). Nella configurazione monopolare, l'IPG funge da anodo e il contatto come catodo, ma è possibile anche utilizzare una configurazione bipolare, in cui due contatti vengono stimolati simultaneamente come catodo e anodo, al fine di ottenere un campo di stimolo più concentrato e intenso (Hancu et al., 2019).

Selezione dei pazienti

Per ottenere il massimo beneficio dalla stimolazione cerebrale profonda (DBS), è fondamentale una selezione accurata dei pazienti. A tal fine, sono stati sviluppati specifici criteri diagnostici e scale, tra cui il Florida Surgical Questionnaire for Parkinson Disease (FLASQ PD) (Okun et al., 2004), il Core Assessment Program for Surgical Interventions and Transplantation in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD) (Defer et al., 1999) e la scala Stimulus (Moro et al., 2009; Moro et al., 2014). Tra questi, i criteri CAPSIT-PD sono i più utilizzati e richiedono che il paziente soddisfi le seguenti condizioni: i) una durata della malattia superiore a 5 anni con fluttuazioni motorie evidenti, ii) un'età inferiore ai 70 anni, iii) una risposta acuta alla terapia con levodopa con un miglioramento motorio del 33% nella scala motoria (sebbene vi siano eccezioni nei pazienti tremorigeni o in quelli con UPDRS-III basso ma con discinesie disabilitanti), e iv) normali funzioni cognitive e assenza di sintomi psichiatrici acuti (Defer et al., 1999). Questi criteri sono stati sviluppati per: i) escludere la progressione verso parkinsonismi atipici, ii) prevenire complicanze chirurgiche legate all'età, iii) garantire che i sintomi motorio rispondano alla levodopa, poiché la DBS non è efficace sui sintomi non dopaminergici, e iv) monitorare il rischio di progressione del quadro depressivo, che in alcuni casi ha portato a esiti tragici, come il suicidio, nei pazienti trattati con DBS (Doshi et al., 2002). Inoltre, la funzione cognitiva pre-operatoria è correlata positivamente con i miglioramenti post-operatori nei punteggi motori della scala UPDRS durante il follow-up a lungo termine (Tsai et al., 2009).

Le controindicazioni assolute alla DBS includono: a) mancata risposta alla levodopa per i sintomi cardinali, b) sintomi assiali gravi non migliorabili con levodopa, c) sintomi non dopaminergici quali compromissione dell'equilibrio, cadute, freezing avanzato o grave disartria, d) declino cognitivo significativo, e) depressione grave.

Lo studio EARLYSTIM ha aperto nuove prospettive sull'uso della DBS per trattare le fluttuazioni motorie precoci nella malattia di Parkinson (Schuepbach et al., 2013), ma resta ancora incerta l'applicabilità della DBS nei pazienti più giovani con malattia di durata inferiore. Tuttavia, una revisione di Mählknecht et al. suggerisce che la stimolazione del nucleo subtalamico (STN-DBS) potrebbe ritardare l'insorgenza di alcune disabilità e prolungare leggermente la sopravvivenza (Mählknecht et al., 2022). Indipendentemente dall'età o dalla durata della malattia, è fondamentale che la chirurgia non venga rinviata inutilmente nei pazienti idonei, in quanto ciò potrebbe aumentare la morbidità peri-operatoria o privare alcuni pazienti dei potenziali benefici della stimolazione. È comunque essenziale che al paziente vengano fornite aspettative realistiche sui risultati della DBS (Lange et al., 2017).

Target

La scelta del target ideale per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) nel trattamento della malattia di Parkinson rimane un tema controverso. La stimolazione ad alta frequenza sia del nucleo subtalamico (STN) che del globo pallido interno (GPi) ha dimostrato di migliorare i sintomi motori della malattia (Wagle et al., 2014). Diversi studi randomizzati, controllati e in cieco sono stati condotti per valutare le differenze tra i due target, ma non sono emerse evidenti differenze in termini di outcome motorio o di rischio perioperatorio (Follett et al., 2010; Liu et al., 2014). Tuttavia, una metanalisi del 2018 ha concluso che, sebbene non vi siano differenze significative riguardo all'outcome motorio, i pazienti trattati con STN-DBS mostrano una riduzione significativa della terapia dopaminergica, mentre quelli trattati con GPi-DBS riportano punteggi di depressione migliori nel follow-up (Mansouri et al., 2018). Al contrario, uno studio europeo del 2021 ha evidenziato differenze significative nell'outcome motorio, con un miglioramento dei punteggi motori del 50,5% nei pazienti trattati con STN-DBS rispetto al 29,8% nei pazienti trattati con GPi-DBS (Lachenmayer et al., 2021). La Tabella 4 riporta le principali differenze tra i due target.

Outcomes	GPi	STN
Bradykinesia	++	++
Rigidity	++	++
Tremor	++	++
Quality of life	++	++
Dyskinesia reduction	++	+
Stimulation-induced dyskinesia	-	--
Medication reduction		++
Flexibility of long-term medication adjustments	++	
Cognitive adverse effects	-	--
Mood adverse effects	-	--
Gait adverse effects	-	--
Speech and swallowing adverse effects	-	--
Ease of programming	++	
Reduced battery consumption		++
Ability to use one lead	++	

Tabella 4: Confronto dei risultati della stimolazione cerebrale profonda tra nucleo subtalamico e globo pallido interno (Au et al., 2021). ++: beneficio chiaro, +: beneficio minimo; --: comune; -: poco comune.

Nonostante le conoscenze contrastanti riguardo ai target della stimolazione cerebrale profonda (DBS), nella pratica clinica il nucleo pallido interno (GPi) è generalmente considerato la prima scelta terapeutica in presenza di discinesie disabilitanti o distonie dolorose. La stimolazione del GPi consente ai pazienti di continuare con gli stessi dosaggi di farmaci dopaminergici, o addirittura di aumentarli, senza il rischio di sviluppare discinesie. Inoltre, il GPi è preferito in pazienti con disturbi psichiatrici o cognitivi associati alla malattia di Parkinson (Au et al., 2021). Questo poiché in alcuni studi i pazienti sottoposti a STN-DBS hanno mostrato una tendenza a una maggiore incidenza di depressione e apatia (Follett et al., 2010; Lhommée et al., 2017), oltre a un peggioramento della fluenza verbale (Castrioto et al., 2014; Tröster et al., 2017). Tuttavia, il nucleo subtalamico (STN) rimane il target più frequentemente utilizzato nella pratica clinica, in quanto consente una significativa riduzione dei farmaci dopaminergici. Questo vantaggio è particolarmente utile nel trattamento della sindrome da disregolazione dopaminergica o in pazienti con sintomi iperdopaminergici, come allucinazioni e ipomania (Follett et al., 2010).

La stimolazione del nucleo talamico ventrale intermedio (VIM) è indicata nei pazienti per i quali il tremore rappresenta il sintomo principale o l'unico segno della malattia. Oltre ai nuclei

suddetti, che sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica, vi sono continui tentativi di esplorare gli effetti clinici di altri potenziali target cerebrali (Hariz et al., 2022). Ad esempio, il tratto dentato-rubro-talamico ha mostrato un notevole effetto terapeutico sia sul tremore parkinsoniano che su quello essenziale (Coenen et al., 2020). Inoltre, il nucleo peduncolopontino (PPN) e la substantia nigra reticolata sono stati studiati come possibili target per il trattamento dei disturbi della marcia e dell'equilibrio resistenti alla terapia farmacologica, con risultati ancora contrastanti (Weiss et al., 2013; Bourilhon et al., 2022). Infine, il nucleo basale di Meynert (NBM), che rappresenta la principale fonte di innervazione colinergica della corteccia cerebrale, è stato valutato come target per il trattamento dei sintomi cognitivi, senza tuttavia evidenziare al momento differenze significative nei risultati cognitivi (Gratwicke et al., 2018).

La Tabella 5 mostra i vari target utilizzabili, con i possibili effetti terapeutici.

	Tremors	Rigidity	Akinesia	Gait/axial	Dyskinesias
VIM DBS	+++	++	(+)	–	(+)
GPI DBS	++	+++	++	+	+++
STN DBS	++	+++	+++	++ ^a	++ ^b

Tabella 5: Efficacia sui sintomi motori della MP a seconda del target DBS scelto.

DBS: Deep Brain Stimulation, GPI: Globo Pallido Interdo, STN: nucleo subtalamico, VIM: nucleo ventrale intermedio del talamo.

Programmazione

Il posizionamento dell'elettrodo per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) comporta un iniziale miglioramento dei sintomi motori, che segue l'effetto lesionale derivante dall'inserimento dell'elettrodo stesso. Dopo il recupero post-operatorio, i pazienti necessitano di visite periodiche presso centri specializzati per ottimizzare la programmazione dei parametri di stimolazione e dei farmaci. La programmazione prevede la stimolazione di ciascun contatto elettrodoale per valutare i seguenti aspetti: i) gli effetti collaterali derivanti dalla propagazione dello stimolo verso aree cerebrali adiacenti, e ii) gli effetti clinici. Il contatto che risulta essere più idoneo viene quindi selezionato per la stimolazione cronica.

La stimolazione si basa su vari parametri, tra cui le impedenze, l'ampiezza, la frequenza e la durata dell'impulso (Malek et al., 2019). La programmazione può essere effettuata con corrente continua o con voltaggio continuo (Lempka et al., 2010). Nel primo caso, la corrente rimane invariata, anche in presenza di variazioni nelle impedenze, mentre nel secondo caso, viene impostata un'ampiezza di stimolazione e la corrente erogata si adatta in base alle impedenze

rilevate dal sistema (Bronstein et al., 2014). La scelta tra le due modalità dipende anche dal tempo trascorso dall'intervento, con una preferenza che può variare a seconda del caso (Bronstein et al., 2014).

La *frequenza* rappresenta il numero di impulsi elettrici erogati dal generatore (IPG) ogni secondo ed è espressa in Hertz (Hz). I valori standard utilizzati in ambito clinico variano tra 90 e 185 Hz, con un limite massimo programmabile di 250 Hz. La scelta della frequenza dipende dal fenotipo clinico e dai sintomi del paziente: ad esempio, nei pazienti con predominanza acinetico-rigida, viene generalmente utilizzata una frequenza di 130 Hz, mentre nei pazienti con tremore, un incremento della frequenza a 185 Hz si è dimostrato più efficace nel migliorare i sintomi. La rigidità risponde meglio a frequenze più basse (circa 33 Hz), mentre tremore e bradicinesia ottengono miglioramenti a frequenze comprese tra 50 e 150 Hz. La bradicinesia tende a peggiorare con frequenze molto basse (10-20 Hz). Inoltre, la presenza di sintomi assiali o di freezing può beneficiare di frequenze più basse (Xie et al., 2017).

La *durata dell'impulso* è il tempo di erogazione di ciascun impulso elettrico da parte dell'IPG, misurato in microsecondi (μ s). L'intervallo standard nelle impostazioni cliniche è compreso tra 60 e 130 μ s, con un punto di partenza usuale di 60 μ s. È stato osservato che la durata dell'impulso può essere efficace fino a 210 μ s, mentre per migliorare la bradicinesia, si può ottenere un notevole beneficio con durate intorno ai 60 μ s. Durate più brevi (30-40 μ s) sono utilizzate per trattare disturbi della voce e della deambulazione (Malek N., 2019).

L'*ampiezza* si riferisce alla quantità di fluttuazione del voltaggio della corrente erogata dall'IPG ed è misurata in volt (V) o milliampere (mA). Il valore dell'ampiezza viene stabilito in base al beneficio clinico ottenuto, sempre in assenza di effetti collaterali (Malek N., 2019). Tuttavia, l'incremento dell'ampiezza può comportare un miglioramento dei sintomi motori, ma anche un aumento delle discinesie. In questi casi, se le discinesie persistono, può essere necessario modificare il contatto da stimolare, privilegiando una stimolazione più dorsale per ottenere una stimolazione contestuale del fascicolo lenticolare, che proietta al GPi e risulta particolarmente efficace nel ridurre le discinesie.

Per quanto riguarda i disturbi assiali, sono stati proposti vari approcci terapeutici che verranno trattati in dettaglio successivamente. Inoltre, è stato osservato che i disturbi emotivi, come la depressione o l'apatia, possono essere correlati a stimolazioni inadeguate, in particolare la stimolazione del STN di destra ventrale potrebbe determinare effetti collaterali negativi (Follett et al., 2010; Lhommée et al., 2017).

Infine, indipendentemente dal target selezionato, alcuni sistemi di DBS moderni consentono l'uso della stimolazione adattativa, che rappresenta una forma di stimolazione a circuito chiuso. In questo caso, la stimolazione viene attivata in risposta alla scarica neuronale, in particolare alla presenza di una scarica in banda beta (12-33 Hz), che è indicativa di un peggioramento delle performance motorie o di cambiamenti nella postura e nel movimento. In tali situazioni, il sistema di stimolazione viene automaticamente attivato per contrastare il peggioramento dei sintomi motori (Habets et al., 2018).

Gli effetti positivi della DBS sono comunque da valutare nel tempo. La Figura 8 rappresenta la dipendenza temporale dei sintomi.

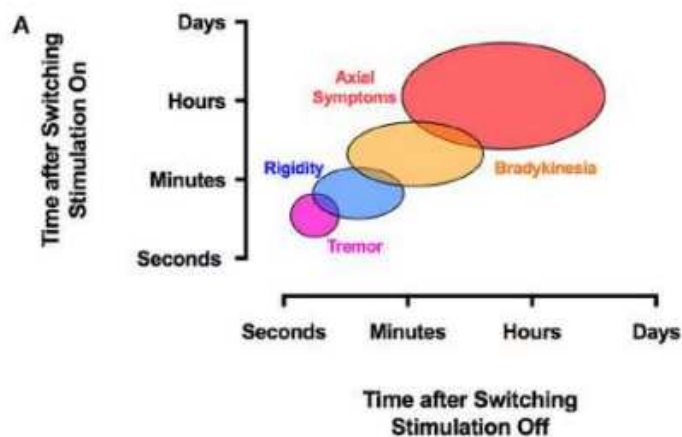


Figura 8: Effetti della DBS sui sintomi motori sono tempo dipendenti. Beneficio dopo secondi sul tremore, dopo minuti sulla rigidità e dopo ore e giorni sulla bradicinesia e sintomi assiali come la parola (Koeglsperger et al., 2019).

Sicurezza

La DBS non è priva di complicanze. In fase acuta, le problematiche possono derivare dal posizionamento dell'elettrodo, che comporta il rischio di lesioni emorragiche o di stati confusionali post-operatori. Inoltre, un targeting errato può provocare lesioni ischemiche o altri effetti lesionali indesiderati. Nel perioperatorio, è fondamentale monitorare attentamente il rischio di infezioni, che pur essendo meno frequenti, possono manifestarsi anche a lungo termine (Olson et al., 2023).

A lungo termine, le complicanze sono principalmente legate agli effetti della stimolazione elettrica continua, che possono includere una serie di effetti collaterali neurofisiologici e psicologici correlati all'attivazione delle strutture cerebrali bersaglio (Olson et al., 2023).

Funzionamento

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) non ripristina una funzione "normale" e il suo meccanismo d'azione non consiste in un semplice accendere o spegnere l'attività cerebrale, ma in una modulazione complessa delle reti neurali. Essa sostituisce i pattern patologici con quelli più fisiologici, esercitando il suo effetto terapeutico attraverso un processo di modulazione dell'attività neuronale nei gangli della base e nelle reti che controllano il movimento, seguito da un rimodellamento che dipende tanto dall'azione sui compartimenti cellulari (nuclei neuronali e assoni) quanto dalla durata della malattia e della stimolazione stessa (Agnesi et al., 2013; Wichmann et al., 2016). La stimolazione, infatti, non interrompe completamente l'attività dei gangli della base, ma agisce come un "filtro selettivo", modulando l'attività sensomotrice neuronale e riducendo i pattern patologici (Wichmann et al., 2016).

La modulazione dell'attività neuronale sembra derivare dalla capacità della DBS di interrompere la sincronia anomala dell'attività neuronale, riducendo le oscillazioni patologiche e separando le attività tra i nodi dei circuiti talamo-corticali dei gangli della base. Ciò porta a modelli di firing più regolari e a cambiamenti significativi nell'attività burst (Xu et al., 2008; Moran et al., 2012). Studi hanno infatti mostrato nei pazienti in trattamento con DBS una riduzione delle oscillazioni beta patologiche nei gangli della base, una diminuzione della sincronizzazione anomala tra neuroni vicini, e un accoppiamento patologico tra fase beta e ampiezza gamma nella corteccia motoria (Bronte-Stewart et al., 2008; Xu et al., 2008; Eusebio et al., 2011; Moran et al., 2012; Eusebio et al., 2012; Di Biase et al., 2016).

Inoltre, è stato osservato che la stimolazione, sia nel GPi che nel STN, migliora le performance in compiti di apprendimento motorio, suggerendo che la DBS possa influenzare positivamente le reti cortico-striato-talamico-corticali, migliorando l'attività nelle aree prefrontali e frontali (van Wouwe et al., 2011; Mure et al., 2012). Questo effetto sembra essere mediato da un'eccitazione delle vie efferenti e antidromica delle fibre corticali (nel caso del nucleo subtalamico, la via iperdiretta), e potrebbe promuovere a lungo termine il rilascio di fattori di crescita, come il BDNF, con un potenziale effetto sulla neuroplasticità e sulla neurogenesi (Yuan et al., 2020).

Tuttavia, la risposta alla DBS può variare in base alla durata della malattia. Con il progredire della malattia, i circuiti neuronali e le reti coinvolte nei disturbi del movimento possono subire cambiamenti strutturali e funzionali che ne influenzano la risposta alla DBS. Anche la plasticità neurale, ovvero la capacità del cervello di adattarsi e modificarsi in risposta a stimoli, può diminuire con il tempo, influenzando l'efficacia del trattamento (Schuepbach et al., 2013). Allo

stesso modo, può variare il meccanismo della DBS a seconda del timing della stimolazione. Possiamo ipotizzare che in una prima fase di malattia, quando ancora la sostanza nera è in grado di metabolizzare con relativa efficacia la levodopa introdotta per via orale, la stimolazione a livello del nucleo subtalamico dei terminali assonici dopaminergici potrebbe favorire il rilascio di dopamina stessa, in modo tale che la DBS e la terapia orale agiscano di concerto (Schuepbach et al., 2013).

Nella fase in cui compaiono le fluttuazioni motorie, la DBS agirebbe riducendo le oscillazioni neuronali patologiche associate con la presenza delle discinesie (attività in banda gamma) e andando a modulare l'attività patologica talamica responsabile della alterata attività della corteccia motoria, come anche attivando direttamente in maniera antidromica la via cortico-subtalamica iperdiretta (Eusebio A. et al., 2012; Moran et al., 2012). In fase tardiva i benefici della stimolazione cerebrale profonda sarebbero poi mascherati dalla estesa neurodegenerazione e coinvolgimento di strutture nervose al di fuori del circuito dei nuclei della base, ma in minima parte ancora presenti (Fabbri et al., 2020b; Awad et al., 2021).

In sintesi, la DBS non ripristina le funzioni normali dei gangli della base, ma piuttosto sostituisce l'output anormale con un modello più tollerabile, contribuendo a ripristinare la funzionalità delle reti neurali sottostanti.

Quando interrompere

Nella fase avanzata della malattia, caratterizzata dalla comparsa di psicosi, instabilità, disfagia, demenza e cadute, che spesso conducono all'istituzionalizzazione del paziente, la stimolazione cerebrale profonda (DBS) potrebbe non essere più ritenuta necessaria. Ciò risulta particolarmente vero per quei pazienti che necessitano di sostituire il generatore di impulsi (IPG) a causa dell'esaurimento della batteria. Fabbri et al. (2020b) hanno esaminato un gruppo di pazienti con punteggio alla scala Hoehn & Yahr (H&Y) ≥ 4 , in trattamento con DBS, osservando che lo spegnimento del sistema in soggetti che mostravano un beneficio motorio minimo (inferiore al 10% tra stimolazione accesa e spenta, sulla scala UPDRS III) a distanza di almeno 10 giorni, portava a un peggioramento dei sintomi parkinsoniani e della disfagia. Questi risultati suggeriscono che, seppur minimo, il beneficio della DBS persiste anche nelle fasi avanzate della malattia. Pertanto, la decisione di non ripristinare o di sospendere la stimolazione deve essere presa congiuntamente dal paziente e dal caregiver, tenendo conto delle comorbidità e delle condizioni cliniche del paziente, al fine di garantire una gestione appropriata del trattamento.

2. STATO DELL'ARTE SU SCELTA ED EFFICACIA DELLA LCIG E DBS: FOCUS SUI SINTOMI ASSIALI e GENETICA

La progressione della neurodegenerazione nella MP comporta un progressivo aumento della carenza dopaminergica, che si associa a difficoltà nell'assorbimento dei farmaci, spesso dovute alla presenza di disfagia o a un transito gastrointestinale alterato. Tali condizioni determinano fluttuazioni nei livelli plasmatici di levodopa, con conseguente variabilità nell'efficacia terapeutica (Hardoff et al., 2001). Clinicamente, la neurodegenerazione conduce alla progressiva intensificazione dei sintomi motori e non motori, che insieme contribuiscono ad aumentare il carico della malattia (Armstrong e Okun, 2020). Il malassorbimento dei farmaci, a sua volta, favorisce lo sviluppo di fluttuazioni motorie e non motorie, nonché di discinesie (Hechtner et al., 2014; Kalia et al., 2015). Pertanto, è fondamentale ottimizzare la terapia farmacologica per ottenere un miglior controllo dei sintomi; nel caso in cui tale approccio risulti inefficace, il ricorso a terapie avanzate (Device-Assisted Therapies, DAT), come la sospensione enterale di levodopa-carbidopa gel (LCIG) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS), deve essere considerato in modo consistente (Timpka et al., 2017; Antonini et al., 2018). Esistono diversi strumenti che possono supportare i clinici nell'identificare i pazienti che necessitano di un trattamento di seconda linea.

1. *CDEPA (Cuestionario De Enfermedad de Parkinson Avanzada)*: Sviluppato in Spagna nel 2017 e basato su uno studio Delphi. Valuta i sintomi organizzandoli in 6 domini: i) Caratteristiche generali della malattia, ii) Disabilità, iii) Sintomi motori legati al trattamento, iv) Sintomi motori legati alla malattia; v) Sintomi non motori legati alla malattia e vi) Manifestazioni neuropsichiatriche e cognitive. Ogni dominio, riceve una risposta categoriale di probabilità (definito, probabile o possibile). Qualora vi sia un sintomo definitivo o due sintomi probabili, il paziente viene candidato a procedura avanzata (Luquin et al., 2017).

2. *Criteri 5-2-1*: Sistema semplice di valutazione basato su tre criteri: i) ≥ 5 dosi giornaliere di levodopa; ii) ≥ 2 ore di fase "off" al giorno, iii) ≥ 1 ora di discinesie problematiche al giorno. La presenza di almeno uno dei tre, potrebbe rendere il paziente candidabile alle DAT Santos-García et al., 2020).

3. *MANAGE-PD*: Strumento diviso in due sezioni, dove la prima valuta i sintomi con 5 domande: (1) il paziente utilizza la levodopa ≥ 5 volte al giorno?; (2) il paziente ha ≥ 2 ore di sintomi "off" al giorno?; (3) il paziente ha fluttuazioni imprevedibili dei sintomi motori?; (4) il paziente ha discinesie fastidiose?; (5) il paziente ha limitazioni in ≥ 1 attività della vita quotidiana (ADL)? Se la risposta a una di queste cinque domande è 'sì', il paziente appartiene

alla categoria 2, ossia controllo inadeguato e necessità ottimizzazione terapia o 3 ossia controllo inadeguato e valutare con la seconda sezione l'eleggibilità alle DAT (Antonini et al., 2021).

4. *D-DATS (Dutch DAT Screening tool)*: strumento sviluppato nei Paesi Bassi, basato su tre fattori: i) Dose giornaliera equivalente di levodopa (LEDD); ii) Presenza di fluttuazioni nella risposta; iii) Presenza di discinesie problematiche (Moes et al. 2023).

5. *FLASQ-PD*: è uno strumento specifico per candidati a DBS. Costituito di 5 sezioni che valutano: a) Criteri diagnostici per Parkinson; b) Potenziali controindicazioni; c) Caratteristiche generali del paziente; d) Caratteristiche favorevoli/sfavorevoli e d) Informazioni sulla terapia farmacologica. Il sistema redime un punteggio 0-34 (più alto = miglior candidato), e ≥ 25 indica i migliori candidati (Okun et al., 2004).

6. *Stimulus*: è anch'esso uno strumento decisionale per la DBS e vi sono due versioni (Moro et al., 2009 e 2014). È costituito da due parti:

Parte 1, che valuta 5 criteri assoluti che devono essere tutti soddisfatti:

1. Diagnosi di Parkinson idiopatico
2. Sintomi motori fastidiosi nonostante terapia farmacologica ottimale
3. Marcato miglioramento motorio con levodopa
4. Assenza di condizioni mediche maggiori che impediscano la chirurgia
5. Assenza di depressione maggiore resistente alla terapia

Parte 2: valutazione di 7 variabili chiave

- Età (<60, 60-74, ≥ 75 anni)
- Durata della malattia (4-7 anni, ≥ 7 anni)
- Gravità dei sintomi durante la fase OFF (lieve, moderata, severa)
- Gravità delle discinesie (lieve, moderata, severa)
- Sintomi assiali non responsivi alla levodopa (si, no)
- Tremore refrattario (no/lieve, moderato, severo)
- Disabilità intellettiva (no/lieve, moderato)

Viene stabilito un punteggio da 1 a 9 e se ≥ 7 il paziente è appropriato per DBS, se 4-6 è incerto e se ≤ 3 non è appropriato.

Tuttavia, questi criteri valutano o se il paziente è candidabile alla DAT o se è candidabile alla DBS, ma la successiva scelta di quale DAT sia più idonea nel paziente viene ponderata non è ben chiara e diverse linee guida hanno cercato di creare un filo conduttore comune per la corretta selezione dei pazienti (Deuschl et al. 2022; Brinker et al. 2023; Moes et al., 2023). Infatti, Brinker e collaboratori basandosi sulle linee guida dell'European Academy of

Neurology (EAN) e della Movement Disorder Society European Section (MDS-ES) (Deuschl et al. 2022), hanno fornito diversi profili clinici di pazienti con MP (Brinker et al. 2023).

Hanno identificato: 1) Fluttuazioni motorie severe; 2) Inizio delle fluttuazioni responsive alla levodopa; 3) Tremore severo in pazienti giovani; 4) Tremore severo in pazienti anziani; 5) Disturbi del controllo degli impulsi; 6) Allucinazioni e psicosi; 7) Deterioramento cognitivo minimo o demenza lieve e 8) Pazienti che necessitano di cure palliative.

1) Fluttuazioni Motorie Severe: in questo gruppo di pazienti, gli autori suggeriscono come prima scelta la STN-DBS, valutando comunque l'età, le comorbidità e le eventuali controindicazioni chirurgiche.

2) Inizio Delle Fluttuazioni: anche in questo caso la STN-DBS è la prima scelta soprattutto se i pazienti hanno < 60 anni, una durata di MP > 4 anni; un'ottima risposta cinica alla levodopa ($\geq 50\%$) e fluttuazioni, anche se lievi.

3) Tremore Severo In Pazienti Giovani: la DBS del STN ha un effetto immediato e duraturo e può controllare anche gli altri sintomi motori seppur meno invalidanti.

4) Tremore Severo In Pazienti Anziani: se il paziente non ha un'età avanzata (<75 anni), le comorbidità e controindicazioni chirurgiche la STN-DBS è indicata. In alternativa la MRgFUS del talamo è da valutare soprattutto se il tremore è prevalentemente unilaterale.

5) Disturbi Del Controllo Degli Impulsi: la STN-DBS: può migliorare i disturbi comportamentali iperdopaminergici, permettendo una riduzione del carico farmacologico. Se tuttavia il piano neuropsichiatrico non è promettente, la LCIG e l'apomorfina, devono essere valutati.

6) Allucinazioni E Psicosi: le terapie che riducono la dopamina (come DBS) possono essere considerate, ma la psicosi acuta grave è una controindicazione per la maggior parte delle terapie invasive.

7) Deterioramento Cognitivo Minimo O Demenza Lieve: in caso di MCI, la prognosi post-DBS non è modificata, ma è meglio considerare LCIG se in caso di demenza conclamata e presenza di adeguata supervisione del caregiver.

8) Cure Palliative: in questo gruppo di pazienti è necessario continuare le terapie esistenti considerando la qualità della vita come obiettivo principale. Non vi sono indicazioni a DAT.

Tuttavia, le scelte terapeutiche verso DBS o LCIG non prendono in considerazione i sintomi assiali. Soltanto i criteri "Stimuli" per la selezione dei pazienti elegibili a DBS ne valutano la presenza nella parte "Sintomi assiali non responsivi alla levodopa", ma il 52% dei clinici rimane incerto se indirizzare o meno il paziente alla DBS (Moro et al., 2014). Ancor meno, ad oggi,

sono presenti dei criteri che valutano la presenza o assenza di mutazioni genetiche per predire l'outcome delle DAT.

Di seguito verrà valutata l'efficacia dei singoli trattamenti (LCIG e DBS), con particolare interesse verso i sintomi assiali.

2.1. LCIG

Già nel 2005, uno studio multicentrico, randomizzato e controllato ha evidenziato la superiorità dell'infusione di LCIG rispetto alla migliore terapia farmacologica orale nel trattamento dei pazienti con MP avanzata, per quanto riguarda la riduzione dei sintomi motori e il miglioramento della qualità della vita (Nyholm et al., 2005). Una revisione sistematica condotta da Wirdefeldt e collaboratori ha confermato che l'infusione di LCIG aumenta significativamente il tempo "ON" (e quindi riduce il tempo "OFF") e non comporta modifiche del quadro discinetico (Wirdefeldt et al., 2016). Gli autori osservano che la riduzione del tempo "OFF" risulta essere più pronunciata rispetto alla riduzione delle discinesie, suggerendo che tale risultato possa essere correlato alla preferenza dei pazienti per lo stato discinetico piuttosto che per lo stato "OFF" o "ON" parziale, in cui i sintomi parkinsoniani, seppur lievi, persistono. Inoltre, la valutazione dello stato "OFF" e delle discinesie è stata effettuata mediante la parte IV dell'UPDRS, la quale ha mostrato un miglioramento globale nei pazienti trattati con LCIG (Wirdefeldt et al., 2016). Risultati più variabili sono stati osservati per la parte III dell'UPDRS, che valuta i sintomi motori, con alcuni studi che riportano valori stabili e altri che evidenziano miglioramenti, sebbene non si possa escludere che tali miglioramenti siano correlati alla valutazione clinica effettuata durante uno stato "ON" ottimale, indotto dall'infusione continua (Wirdefeldt et al., 2016).

Oltre al suo impatto sui sintomi motori e sulle fluttuazioni, la LCIG ha mostrato una significativa riduzione dei sintomi non motori, in particolare per quanto riguarda i sintomi cardiovascolari, gastrointestinali, del sonno, della fatica e dell'umore (Olanow et al., 2014; Antonini et al., 2015; Kamel et al., 2020; Chaudhuri et al., 2023). Alcuni studi hanno inoltre riportato un miglioramento delle funzioni cognitive, dell'attenzione e della memoria, probabilmente correlato all'infusione continua di levodopa, che potrebbe influire positivamente sulle circuiterie striato-frontale e striato-limbica, sottolineando il ruolo dopaminergico in queste aree cerebrali (Valldeoriola et al., 2017).

Efficacia sui sintomi assiali

I sintomi assiali, quali le alterazioni posturali, la deambulazione compromessa e l'instabilità posturale, influenzano significativamente la qualità della vita dei pazienti, essendo frequentemente alla base di cadute, disabilità e dipendenza. Questi disturbi sono generalmente difficili da trattare con la terapia farmacologica orale (Kataoka et al., 2017; Fabbri et al., 2017). Sebbene pochi, alcuni studi effettuati negli ultimi venti anni abbiano suggerito che la terapia LCIG possa offrire benefici nel trattamento della sintomatologia assiale.

Cossu e colleghi hanno condotto uno studio su sette pazienti con MP e freezing della marcia (FOG), trattati con terapia farmacologica orale, valutando gli effetti della LCIG sui sintomi assiali. I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo (45,1%) nel punteggio del questionario FOG e nei punteggi UPDRS relativi alla deambulazione e alla stabilità posturale. Gli autori suggeriscono che la LCIG possa rappresentare una strategia terapeutica efficace per i pazienti con freezing della marcia resistente alla terapia orale (Cossu et al., 2015). Questi risultati sono stati confermati in uno studio condotto su 15 pazienti con FOG, trattati con LCIG per un periodo di 52 settimane (Rispoli et al., 2018). I pazienti hanno mostrato miglioramenti significativi in tutti gli item della parte III dell'UPDRS (eccetto per quanto riguarda la postura) e nei punteggi relativi al FOG (FOG-Q ridotto del 36%, NFOG-Q ridotto del 41%), indipendentemente dalla presenza del FOG in relazione alla terapia orale di base (Rispoli et al., 2018). In maniera simile, Zibetti e collaboratori, attraverso l'utilizzo degli item dell'UPDRS relativi al freezing della marcia, hanno osservato che la terapia LCIG può mantenere un buon controllo a lungo termine del FOG, con particolare beneficio durante lo stato pseudo-ON, nonché un buon controllo del FOG durante lo stato OFF (Zibetti et al., 2018).

I benefici della LCIG non si limitano al freezing della marcia, ma si estendono anche alla deambulazione. Imbalzano e colleghi hanno condotto uno studio su 12 pazienti trattati con LCIG per sei mesi, utilizzando sensori inerziali indossabili per misurare parametri oggettivi relativi alla deambulazione. Oltre ai miglioramenti osservati nel FOG, è stato documentato un aumento significativo della velocità di cammino e della lunghezza del passo, accompagnato da una riduzione del tempo necessario per alzarsi e camminare, indipendentemente dal miglioramento delle fluttuazioni motorie (Imbalzano et al., 2024). Gli stessi autori sottolineano come il miglioramento del freezing della marcia sia maggiore con dosi più alte di LCIG; al contrario, l'ipofonia non sembra rispondere all'infusione di LCIG e ai suoi incrementi di dosaggio, suggerendo che, nelle fasi avanzate della malattia, meccanismi non dopaminergici possano giocare un ruolo più significativo nei disturbi dell'eloquio (Imbalzano et al., 2022).

Tuttavia, in studi a lungo termine e su campioni più ampi, i benefici sui sintomi assiali sembrano essere meno favorevoli. Fabbri e colleghi, in uno studio condotto su 49 pazienti trattati con LCIG per un periodo medio di $47,6 \pm 30$ mesi, hanno osservato un deterioramento generale del punteggio assiale totale a lungo termine, con un incremento della disabilità valutata mediante la scala H&Y (da $2,4 \pm 0,7$ a $3,1 \pm 1,9$) e un peggioramento dei sintomi motori secondo l'UPDRS-III (da $22,1 \pm 9,9$ a $39,7 \pm 13,8$). Inoltre, gli autori riportano una stabilità dei sintomi assiali nel primo anno di trattamento e un progressivo deterioramento dopo 4 anni, nonostante il mantenimento di un effetto benefico sulle complicanze motorie. Una maggiore gravità della malattia e una risposta meno favorevole alla levodopa al basale sono stati identificati dagli stessi autori come fattori predittivi di un peggior esito a lungo termine (Fabbri et al., 2019b; Fabbri et al., 2020a). Questi risultati a lungo termine nei pazienti in trattamento con LCIG sono stati confermati dallo studio COSMOS, che ha coinvolto 387 pazienti. Tale studio ha evidenziato miglioramenti significativi nella stabilità posturale e nell'ipofonia nei primi tre anni di trattamento, senza però riscontrare benefici duraturi nei follow-up successivi. Inoltre, lo stesso studio non ha documentato alcun miglioramento significativo nel trattamento del freezing della marcia (Fasano et al., 2023).

Per quanto riguarda le deformità posturali, non sono stati riportati benefici dalla LCIG nei principali studi descritti, sebbene alcuni case-reports in letteratura suggeriscano possibili effetti positivi sulla camptocormia (Morales-Briceño et al., 2019).

In conclusione, la LCIG potrebbe risultare efficace nel trattamento della sintomatologia assiale, in particolare per quanto riguarda la stabilità posturale, la deambulazione e il FOG, anche in pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia farmacologica orale, probabilmente grazie alla capacità di mantenere livelli dopaminergici più stabili (Shackelford et al., 2022). Tuttavia, il beneficio a lungo termine rimane incerto e il miglioramento nella fase avanzata della malattia appare meno significativo.

Efficacia e Genetica

Recentemente, è stato oggetto di interesse valutare se il background genetico, in particolare la presenza di varianti monogeniche, possa influire sull'outcome del trattamento con LCIG.

Per quanto riguarda i pazienti con mutazioni nel gene *SNCA*, la letteratura suggerisce che questi pazienti possano manifestare un'evoluzione clinica caratterizzata da demenza, allucinazioni, psicosi e disturbi autonomici, rendendo interessante l'analisi dell'efficacia della LCIG in questa popolazione (Salles et al., 2022; Balestrino et al., 2024). Tuttavia, al momento non sono

disponibili evidenze cliniche definitive sul beneficio specifico della LCIG in questi pazienti, se non isolati casi (Balestrino et al., 2024).

Nei pazienti con *PRKN*, uno studio di Bohlega e collaboratori ha riportato un buon esito del trattamento con LCIG in un singolo caso, evidenziando miglioramenti sia nei sintomi motori che non motori. Tuttavia, non esistono specifici studi pubblicati sulla popolazione di pazienti con questa mutazione (Bohlega et al., 2015; Balestrino et al., 2024).

Un'ulteriore analisi condotta da Thaler et al. (2024) su un campione di pazienti più ampio (N=90, comprendente 23 pazienti con mutazione *GBA1* e 15 con mutazione *LRRK2*) ha rilevato che il trattamento con LCIG era ben tollerato in entrambi i gruppi. Tuttavia, nel gruppo dei pazienti con mutazione *GBA1* è stata osservata una maggiore frequenza di allucinazioni, suggerendo una possibile predisposizione a effetti collaterali neuropsichiatrici in questa sottocategoria (Thaler et al., 2024).

Balestrino e colleghi (2024) hanno valutato la prevalenza delle mutazioni genetiche in un gruppo di pazienti con MP trattati con LCIG (N=56), evidenziando un buon esito clinico e neuropsicologico in modo indipendente dalla presenza di mutazioni genetiche. In particolare, tra i pazienti portatori della mutazione *GBA1* (N=5), non si è registrato un peggioramento cognitivo durante il follow-up.

Alla luce di queste evidenze, sebbene provenienti da campioni relativamente piccoli, i dati attuali suggeriscono che il background genetico non sembri influire in modo significativo sull'outcome del trattamento con LCIG. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e per esplorare l'eventuale impatto delle varianti genetiche sul trattamento della MP con LCIG.

2.2. DBS

La DBS rappresenta un trattamento consolidato e ampiamente utilizzato da oltre 25 anni per la gestione della MP. Indipendentemente dal target selezionato, la DBS ha dimostrato una notevole efficacia nel controllo dei sintomi motori principali della malattia, delle fluttuazioni motorie e delle discinesie correlate alla levodopa (Follett et al., 2010; Wagle et al., 2014). Per quanto riguarda i sintomi motori, numerosi studi non evidenziano differenze significative negli outcome in relazione al target di stimolazione, mentre alcuni suggeriscono che una leggera superiorità nell'efficacia possa essere associata alla stimolazione del STN (Lachenmayer et al., 2021). La stimolazione del STN consente anche una riduzione della terapia dopaminergica, con

un miglioramento dei sintomi associati a una iperstimolazione indotta dalla terapia stessa, come la sindrome da discontrollo degli impulsi e le discinesie (Follett et al., 2010; Mansouri et al., 2018). Tuttavia, questi effetti possono essere efficacemente controllati anche tramite la stimolazione del GPi, senza che vi siano differenze sostanziali tra i due target (Wagle et al., 2014).

Le evidenze riguardo agli effetti della DBS sui sintomi non motori della MP sono ancora limitate (Kurtis et al., 2017). Studi recenti, tuttavia, suggeriscono un miglioramento complessivo di vari sintomi non motori, tra cui disturbi del sonno, affaticamento, disfunzioni urinarie e sessuali (Dafsari et al., 2018; Jost et al., 2021). La DBS sembra anche indurre modifiche nel quadro comportamentale dei pazienti, con differenze a seconda del target di stimolazione. In particolare, la stimolazione del GPi è stata associata a un miglioramento del sintomo depressivo nel follow-up (Mansouri et al., 2018), mentre i pazienti trattati con stimolazione del STN tendono a sviluppare più frequentemente depressione e apatia (Follett et al., 2010; Lhommée et al., 2017). Per quanto riguarda le funzioni cognitive, alcuni studi hanno rilevato un peggioramento della fluenza verbale in seguito a stimolazione del STN (Castrioto et al., 2014; Tröster et al., 2017), mentre altri non hanno evidenziato differenze significative tra i due target, sebbene abbiano riscontrato un declino cognitivo maggiore nei pazienti trattati con DBS, rispetto coloro in trattamento medico orale (Razmkon et al., 2024) (vedi Tabella 4, Paragrafo 1.10.3).

Efficacia sui sintomi assiali

In merito ai sintomi assiali e i disturbi della deambulazione, l'impatto della DBS rimane incerto. Essi rimangono una sfida terapeutica, rappresentando una causa di insoddisfazione dopo la chirurgia. I disturbi del cammino, incluso il freezing, e della postura che occorrono entro i primi 3 anni dall'intervento, possono migliorare attuando particolari strategie terapeutiche. Non chiaro, invece, è il beneficio riportato sull'instabilità posturale. Infatti, una recente revisione sistematica e metanalisi che ha valutato l'efficacia della DBS sull'equilibrio, non ha mostrato un miglioramento significativo ed evidenzia l'assenza di evidenze sufficienti per raccomandare la DBS come trattamento specifico per i problemi di equilibrio. Tuttavia, l'applicazione di alcune modifiche dei parametri di stimolazione, ossia l'interleave-interlink (Karl et al., 2020), o la stimolazione del GPi, potrebbe essere superiore alla stimolazione singola del STN in alcuni casi (Morton et al., 2024).

L'approccio clinico al trattamento dei sintomi assiali nella MP generalmente prevede l'adozione di strategie terapeutiche combinate, che includono sia modifiche della terapia farmacologica che aggiustamenti nei parametri o nei contatti di stimolazione della DBS. Tuttavia, ad oggi non esistono linee guida universalmente condivise per la programmazione ottimale del sistema di stimolazione al fine di migliorare i sintomi assiali. L'approccio terapeutico risulta, infatti, altamente individualizzato, variando in funzione del tipo e della gravità del disturbo assiale, nonché delle necessità di controllo dei sintomi principali della malattia, che potrebbero riemergere in risposta alle modifiche dei parametri di stimolazione. Una recente revisione ha proposto delle strategie di adattamento della stimolazione in relazione ai differenti disturbi della deambulazione (Pozzi et al., 2022).

Nella fase di avvio del movimento, i pazienti possono manifestare aggiustamenti posturali ipometrici, esitazioni nell'inizio del passo, che si presenta più lento e breve (Delval et al., 2014). Durante la camminata, possono inoltre verificarsi alterazioni negli aggiustamenti posturali, specialmente durante il cambiamento di direzione, con una rotazione corporea che avviene in blocco, a causa della perdita della normale sequenza di rotazione tra occhi, testa, tronco e piedi, accompagnata da esitazioni nella ripresa del passo, con il rischio di freezing (Spildooren et al., 2019). In questi casi, la stimolazione ad alta frequenza (HFS) della substantia nigra pars reticularis (SNr) (Scholten et al., 2017; Golfrè Andreasi et al., 2019), unitamente all'aggiustamento della terapia dopaminergica (ad esempio, aumentando la dose di levodopa), ha mostrato di apportare significativi benefici nel miglioramento della sintomatologia motoria (Smulders et al., 2019).

Durante la deambulazione su superficie piana e a velocità costante, i pazienti affetti da MP possono manifestare un cammino caratterizzato da passi corti e striscianti, una base di appoggio stretta, una ridotta oscillazione degli arti superiori e, nei casi più gravi, festinazione o blocco (freezing) (Morris et al., 2008). Tra le strategie terapeutiche adottabili per migliorare questi sintomi vi sono l'aumento dell'ampiezza di stimolazione (Koeglsperger et al., 2019), l'utilizzo di contatti posizionati sulla porzione dorsolaterale del nucleo subtalamico (STN) (Nickl et al., 2019), l'uso di configurazioni bipolari o di steering orizzontale (Steigerwald et al., 2019), nonché l'aggiustamento della terapia dopaminergica, in particolare mediante l'aumento della dose di levodopa (Smulders et al., 2019).

Nel caso in cui la deambulazione è su superfici meno lineari, i pazienti possono presentare difficoltà nel superare ostacoli, con un marcato incremento dell'instabilità posturale e un

peggioramento del fenomeno del freezing. In tale contesto, può essere utile l'aumento dell'ampiezza di stimolazione del STN (Koeglsperger et al., 2019). Inoltre, sia in caso di cammino lineare che non lineare, la stimolazione a bassa frequenza del STN ha mostrato di apportare benefici clinici più robusti e statisticamente significativi, in particolare nel miglioramento dei parametri spazio-temporali della deambulazione, soprattutto quando il paziente si trova in stato di ON (Tortato et al., 2024). Confrontando la stimolazione a bassa frequenza (60 Hz) del STN con quella ad alta frequenza (130 Hz), diversi studi hanno evidenziato che la stimolazione a bassa frequenza risulta significativamente più efficace nel ridurre il punteggio motorio totale sull'UPDRS-III (4.6 punti in meno), nel migliorare i sintomi assiali e l'acinesia, nonché nel ridurre sia il tempo che il numero di passi nel test di cammino di 10 metri (Khoo et al., 2014).

I pazienti affetti da MP possono anche presentare distonie o discinesie durante la deambulazione. In presenza di distonie, è consigliato aumentare l'ampiezza di stimolazione o la durata dell'impulso sul lato interessato dalla distonia (Koeglsperger et al., 2019), nonché apportare eventuali aggiustamenti nella terapia dopaminergica (Smulders et al., 2019). Qualora siano presenti discinesie durante il cammino, si può considerare la stimolazione del STN attraverso i contatti dorsali (Koeglsperger et al., 2019), oppure la stimolazione del GPi-DBS tramite i contatti più ventrali (Au et al., 2021); inoltre, potrebbe risultare utile incrementare l'ampiezza di stimolazione. In ogni caso, è opportuno ridurre la dose di farmaci dopaminergici (Smulders et al., 2019).

Per quanto riguarda il trattamento del fenomeno del freezing della marcia (FOG), è fondamentale valutare il momento specifico in cui questo si manifesta. Sono stati descritti quattro tipi di FOG: 1) FOG in stato di OFF terapia orale, 2) FOG in stato di ON terapia orale, 3) FOG in Pseudo-ON terapia (cioè quando il paziente è in una fase di scadimento della dose di levodopa), e 4) FOG persistente, indipendente dalla somministrazione di levodopa (Schaafsma et al., 2003; Nieuwboer et al., 2013).

Nel caso di FOG in fase di OFF terapia orale, le seguenti strategie terapeutiche possono essere adottate: i) aumentare la somministrazione di farmaci dopaminergici; ii) stimolare i contatti dorsali nel caso di STN-DBS; iii) aumentare l'ampiezza di stimolazione o utilizzare i contatti ventrali in caso di GPi-DBS (Koeglsperger et al., 2019; Au et al., 2021); iv) incrementare la frequenza di stimolazione (Golfrè Andreasi et al., 2019).

Se il FOG si verifica durante la fase di ON terapia orale, le opzioni terapeutiche comprendono: i) ridurre la somministrazione di farmaci dopaminergici; ii) aumentare l'ampiezza di stimolazione; iii) selezionare i contatti dorsolaterali nel caso di STN-DBS, o i contatti dorsali nel caso di GPi-DBS (Koeglsperger et al., 2019; Au et al., 2021); iv) ridurre la frequenza di stimolazione (Tortato et al., 2024).

Nel caso di FOG persistente e indipendente dalla levodopa, si raccomanda di ridurre l'ampiezza di stimolazione del STN sul lato controlaterale rispetto all'emisoma migliore (Fasano et al., 2011), oppure di abbassare la frequenza di stimolazione (60-80 Hz) (Xie et al., 2012; Tortato et al., 2024). Questo è ancor più indicato in quei casi in cui il FOG è esso stesso un effetto collaterale delle alte frequenze (130 Hz) (Tortato et al., 2024).

In alternativa, si possono considerare approcci più avanzati, come la stimolazione adattativa o la configurazione "interleave-interlink" (IL-IL) (Karl et al., 2020). Quest'ultima rappresenta un paradigma a "doppia frequenza", che combina stimolazione a bassa frequenza (60-90 Hz) e stimolazione ad alta frequenza (>130 Hz), con una parziale sovrapposizione dei campi di stimolazione. La stimolazione del STN risulta più focalizzata, e, scegliendo i contatti ventrali, si estende alla substantia nigra pars reticularis (SNr), migliorando il FOG con le alte frequenze. L'efficacia della stimolazione a bassa frequenza, invece, è correlata alle proiezioni del STN al nucleo peduncolopontino (PPN). In effetti, la stimolazione di nuovi target, come il PPN o la SNr, è stata valutata per il miglioramento dei sintomi assiali, così come la combinazione di più siti di stimolazione (es. PPN + STN, STN + SNr). La stimolazione della SNr può migliorare il FOG modulando le proiezioni ai centri del tronco cerebrale coinvolti nel controllo del cammino (Valldeoriola et al., 2019), mentre la stimolazione del PPN ha mostrato effetti benefici sul FOG essendo coinvolto nell'iniziazione e modulazione del cammino e comunicando con il STN tramite proiezioni colinergiche (Thevathasan et al., 2012).

Ciò suggerisce come meccanismi non dopaminergici possano essere alla base del disturbo del cammino e del FOG (Xie et al., 2012; Tortato et al., 2024).

In aggiunta, l'uso di stimolazione a bassa frequenza ha anche mostrato miglioramenti in altri parametri, come la voce e la capacità di alzarsi dalla sedia in alcuni pazienti (Tortato et al., 2024).

Per quanto riguarda la durata dell'impulso, la riduzione della stessa può risultare benefica nel miglioramento del FOG (Reich et al., 2016). In effetti, la riduzione della durata dell'impulso migliora anche la disartria indotta da stimolazione, poiché riduce la propagazione della stimolazione ai fasci piramidali (Fabbri et al., 2021). Tuttavia, una metanalisi condotta da Zou

e collaboratori ha confrontato l'efficacia della stimolazione con impulsi brevi (spDBS) rispetto alla DBS convenzionale. Sebbene la riduzione della durata dell'impulso migliori la finestra terapeutica, non sono state riscontrate differenze significative nel controllo del linguaggio e della deambulazione tra le due modalità di stimolazione (Zou et al., 2023).

Infine, per quanto concerne le alterazioni posturali, la DBS ha mostrato efficacia nel trattamento della camptocormia, con una riduzione significativa dell'angolo di flessione della colonna vertebrale. Il beneficio appare più marcato nei pazienti con sintomi di camptocormia più gravi ovvero quelli con un angolo preoperatorio più elevato, ma di recente insorgenza (Wang et al., 2022).

Efficacia e Genetica

La genetica può influenzare significativamente gli esiti della DBS, pertanto il background genetico riveste un'importanza cruciale sia nella selezione dei pazienti che nella programmazione della DBS stessa. Una vasta metanalisi ha confermato il miglioramento degli esiti motori nei pazienti con MP monogenetica (Artusi et al., 2019), ma la rilevanza specifica delle varianti genetiche rimane ancora poco chiara.

Secondo diversi studi, circa il 30% dei pazienti sottoposti a DBS è portatore di una mutazione genetica associata alla MP, con le varianti più frequenti che includono *LRRK2*, *PRKN* e *GBA1* (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; de Oliveira et al., 2019; Kuusimäki et al., 2020; Kalinderi et al., 2024). Gli stessi autori riportano che i pazienti portatori di mutazioni nel gene *LRRK2* presentano esiti differenti a seconda della specifica variante genetica: esiti eccellenti nei pazienti con la mutazione p.G2019S, esiti scarsi nei pazienti con la mutazione p.R1441G, e esiti variabili per la variante p.T2031S, che comporta un rischio maggiore di sviluppare problemi neuropsichiatrici 5-7 anni dopo l'impianto (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; de Oliveira et al., 2019; Kuusimäki et al., 2020). Le mutazioni nel gene *PRKN* sono tipicamente associate a una MP giovanile e richiedono un trattamento con DBS precoce, mostrando un esito motorio favorevole a lungo termine nel 76% dei pazienti (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; de Oliveira et al., 2019; Kuusimäki et al., 2020). Le mutazioni nel gene *SNCA* portano a un buon esito motorio iniziale, ma con il tempo si associano allo sviluppo di problematiche cognitive e neuropsichiatriche (de Oliveira et al., 2019; Kuusimäki et al., 2020; Kalinderi et al., 2024).

Analogamente, la variante p.T2031S del gene *LRRK2* e le mutazioni nel gene *SNCA*, anche i pazienti con mutazioni nel gene *GBA1* mostrano un iniziale beneficio complessivo dalla DBS, compromesso a lungo termine da una rapida progressione dei sintomi cognitivi e neuropsichiatrici (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; de Oliveira et al., 2019; Kuusimäki et al., 2020; Kalinderi et al., 2024). Le mutazioni nel gene *GBA1* sono altamente frequenti nella MP, e i pazienti portatori di tali mutazioni presentano un rischio maggiore di sviluppare fluttuazioni motorie e discinesie, che giustificano la possibilità di eleggibilità per il trattamento con DBS. In effetti, la presenza di una mutazione nel gene *GBA1* è riscontrata tra il 3% e il 20% dei pazienti sottoposti a DBS (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; Mangone et al., 2020; Avenali et al., 2024). Nei pazienti portatori di mutazione *GBA1* la STN-DBS ha mostrato un miglioramento motorio a breve termine, con una riduzione del 40% del punteggio UPDRS III (On Stim/Off Med rispetto a Off Med pre-chirurgico) e un miglioramento delle fluttuazioni motorie (Angeli et al., 2013). Tuttavia, questo beneficio iniziale è stato osservato diminuire nel lungo periodo, con un deterioramento dei sintomi assiali (Lesage et al., 2011; Lythe et al., 2017) e un aumento dei subscores della rigidità (Lesage et al., 2011). Anche i portatori di *GBA1* sottoposti a DBS del GPi hanno mostrato un miglioramento dell'UPDRS III del 22% e del punteggio UPDRS IV del 94% rispetto al punteggio pre-chirurgico (Angeli et al., 2013).

Tuttavia, gli esiti non motori dopo DBS nei portatori di *GBA1* destano le maggiori preoccupazioni, soprattutto per l'effetto potenzialmente dannoso della STN-DBS sulla cognizione. Studi retrospettivi suggeriscono una correlazione tra STN-DBS e un declino cognitivo significativamente pronunciato. In uno studio, Weiss e colleghi hanno osservato un deterioramento cognitivo con comportamenti allucinatori in tre pazienti portatori di *GBA1* sottoposti a STN-DBS (Weiss et al., 2012). Analogamente, Angeli et al. hanno riportato un tasso di declino cognitivo più rapido nei pazienti sottoposti a DBS e portatori di mutazioni nel gene *GBA1*, rispetto a quelli con mutazioni nei geni *PRKN* e *LRRK2* o ai pazienti idiopatici (Angeli et al., 2013). Dati simili sono stati confermati da Lythe et al., che hanno osservato prestazioni cognitive significativamente peggiori a 7,5 anni dopo DBS nei portatori di *GBA1* (70%) rispetto ai pazienti GBA-negativi (19%) (Lythe et al., 2017). Studi ulteriori, condotti su campioni di dimensioni maggiori, supportano tali osservazioni. Ad esempio, Pal et al., in uno studio su 366 pazienti (58 GBA+DBS+, 82 GBA+DBS-, 98 GBA-DBS+, 128 GBA-DBS-), hanno confermato la progressione cognitiva nei pazienti portatori di mutazioni *GBA1* sottoposti a DBS, suggerendo in aggiunta una variabilità del declino cognitivo in relazione alla gravità

della mutazione genetica: i soggetti con mutazioni gravi hanno mostrato un declino cognitivo più rapido rispetto ai portatori di varianti *GBA1* non neuronopatiche (Pal et al., 2022).

Allo stesso modo, un lavoro più recente di Avenali et al. su 365 pazienti con MP sottoposti a DBS, di cui il 20% portatori di varianti *GBA1*, ha confermato che i pazienti con mutazione mostrano un esordio più precoce della malattia, un'età più giovane al momento dell'intervento chirurgico e una durata più breve della malattia prima della DBS. Sebbene tutti i pazienti abbiano mostrato un miglioramento motorio significativo, con una riduzione delle discinesie, delle fluttuazioni motorie, del dosaggio farmacologico e dei disturbi del controllo degli impulsi, i portatori di mutazione *GBA1* hanno presentato una lieve riduzione dei punteggi cognitivi. Tuttavia, la maggior parte di questi pazienti non ha sviluppato demenza a 5 anni (Avenali et al., 2024).

Questi risultati suggeriscono la necessità di includere una valutazione dello stato di portatore di *GBA1* come parte integrante del processo decisionale pre-chirurgico. Inoltre, è fondamentale informare i pazienti riguardo ai potenziali rischi di deterioramento cognitivo e non motori associati alla DBS. Tuttavia, per giungere a conclusioni definitive, sono necessari studi randomizzati e multicentrici su coorti più ampie, al fine di chiarire meglio l'effetto delle specifiche mutazioni nel gene *GBA1* sugli esiti della DBS.

3. LO STUDIO

3.1. BACKGROUND: CONFRONTO TRA LCIG E DBS

Ad oggi, non esistono dati provenienti da ampi studi clinici né tanto meno da trial clinici randomizzati che confrontino direttamente le metodiche di stimolazione cerebrale profonda (DBS) e terapia infusionale con Gel di Levodopa/Carbidopa Intestinal (LCIG) o, più in generale, i trattamenti utilizzati nella fase avanzata e complessa della MP. Pertanto, i confronti sulla loro efficacia devono essere condotti con cautela. Tuttavia, diverse metanalisi hanno evidenziato che ciascuna delle metodiche in esame può portare a significativi miglioramenti nella qualità della vita dei pazienti (Nijhuis et al., 2021; Rajan et al., 2022). In particolare, la metanalisi condotta da Nijhuis et al. fornisce preziose indicazioni sugli effetti e sui rischi associati ai trattamenti avanzati per la MP, suggerendo la necessità di un approccio centrato sul paziente nel processo decisionale relativo alla scelta del trattamento. Un tale approccio dovrebbe integrare le preferenze e le esperienze del paziente con le competenze cliniche (Nijhuis et al., 2021). Le due metodiche, infatti, differiscono significativamente non solo per la gestione, ma anche per il profilo di effetti collaterali, le controindicazioni e i punti di forza nel controllo dei sintomi (Timpka et al., 2017).

Le differenze emergono in modo evidente, infatti, nelle indicazioni/controindicazioni dell'approccio chirurgico, con i relativi rischi secondari associati alla procedura, che possono variare in base all'età del paziente e alle comorbidità sistemiche. Sul piano clinico, la presenza di demenza o di depressione maggiore rappresenta una controindicazione all'intervento di DBS, mentre l'assenza di problematiche cognitive e psichiatriche favorisce la scelta della DBS, seppur, in alcuni casi, la preoccupazione per la procedura chirurgica può indurre il paziente a optare per la LCIG. Quest'ultima, infatti, viene preferita nei pazienti con quadri cognitivi da moderati a severi, purché sia presente un caregiver che possa supportare la gestione della terapia a domicilio. Valldeoriola e collaboratori hanno esaminato l'evoluzione delle funzioni neuropsicologiche in pazienti con MP trattati con DBS (N=12), LCIG (N=11) o terapia medica standard (N=23), riscontrando un lieve miglioramento in alcuni domini cognitivi (apprendimento, richiamo ritardato, compiti di riconoscimento, apatia) nei pazienti trattati con LCIG rispetto a quelli sottoposti a STN-DBS o a trattamento medico standard dopo un anno di trattamento (Valldeoriola et al., 2017). Inoltre, i pazienti con STN-DBS non hanno mostrato

differenze significative nei cambiamenti cognitivi o comportamentali rispetto ai pazienti trattati con terapia medica, confermando quanto riportato in precedenti studi (Zibetti et al., 2011; Zangaglia et al., 2012; Rodriguez-Oroz et al., 2005). Gli autori concludono che i cambiamenti cognitivi osservati nel gruppo LCIG potrebbero essere legati agli effetti positivi della levodopa sulla cognizione (Cools et al., 2002; Kulisevsky et al., 2000; Muslimovic et al., 2005), suggerendo che la LCIG potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica più vantaggiosa per migliorare gli aspetti cognitivi e comportamentali nei pazienti con MP avanzata rispetto alla STN-DBS.

Per quanto riguarda il controllo dei sintomi, le procedure chirurgiche vengono generalmente prese in considerazione quando si verificano fluttuazioni motorie e non motorie che compromettano la qualità della vita (Marras et al., 2004). Prima di procedere all'intervento chirurgico di LCIG, è possibile testare l'efficacia della terapia mediante il posizionamento di un sondino naso-gastrico temporaneo; al contrario, la DBS non prevede una fase di "prova" che consenta di valutare l'efficacia del trattamento prima dell'intervento neurochirurgico. Tuttavia, i criteri CAPSIT, che prendono in considerazione il miglioramento del quadro motorio dopo la somministrazione acuta di levodopa orale, si rivelano utili per identificare i pazienti che potrebbero trarre maggiore beneficio dalla procedura neurochirurgica di DBS (Defer et al., 1999). In termini generici, sul piano clinico, la DBS comporta una riduzione più marcata del carico di LEDD e delle successive discinesie levodopa-correlate, e ha una durata di azione di 24 ore, rispetto alle sole ore diurne della LCIG, migliorando anche i disturbi del sonno e l'acinesia notturna. Il confronto diretto dell'outcome motorio tra le due procedure è stato oggetto di diversi studi. Elia e collaboratori hanno valutato il quadro motorio e discinetico in tre gruppi di pazienti (N=10 LCIG, N=10 DBS e N=10 apomorfina). I risultati hanno evidenziato che il tempo in ON è maggiore nel gruppo LCIG, mentre i periodi di OFF sono comparabili tra i pazienti trattati con DBS e LCIG. In merito alle discinesie, il gruppo LCIG presentava punteggi più elevati, ma l'aggiunta di levodopa orale comportava un peggioramento delle discinesie negli altri due gruppi, ma non nel gruppo LCIG. Lo studio conclude che la STN-DBS consente di raggiungere un buon bilancio tra il tempo in ON e le discinesie, supportando l'effetto anti-discinetico del trattamento, mentre la LCIG migliora il tempo in ON, ma a discapito di un incremento del quadro discinetico (Deep-brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, Obeso et al., 2001; Antonini et al., 2007). Un ulteriore confronto tra i gruppi è stato effettuato da Merola et al., che in un campione più ampio (20 pazienti per gruppo) ha valutato a lungo termine (5 anni) l'efficacia dei trattamenti sulle attività della vita quotidiana

(ADL), le complicanze motorie (tempo in OFF, durata e gravità delle discinesie) e le sezioni II e IV dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Lo studio ha evidenziato un comportamento simile tra il gruppo STN-DBS e LCIG nel peggioramento delle ADL e nel raggiungimento dell'ON motorio a 5 anni. Tuttavia, la STN-DBS ha comportato un miglioramento maggiore delle discinesie e un tasso inferiore di complicanze a lungo termine rispetto alla LCIG (Merola et al., 2011; Merola et al., 2016). In modo simile, il gruppo di Dafsari ha confrontato gli effetti della STN-DBS (N=101), dell'infusione sottocutanea di apomorfina (N=39) e della LCIG (N=33) sulla qualità della vita, sui sintomi motori e non motori nei pazienti con MP avanzata. Lo studio ha confermato un miglioramento significativo della qualità della vita, dei sintomi motori e del carico complessivo dei sintomi non motori, con particolare attenzione a questi ultimi. Tutti i trattamenti hanno mostrato benefici su umore/cognizione e dominio miscelaneo; la STN-DBS e la LCIG hanno portato anche miglioramenti nel sonno e nella fatica, mentre la sola DBS ha avuto un effetto positivo sulle funzioni urinarie e sessuali, la sola LCIG sui sintomi gastrointestinali e la sola apomorfina su allucinazioni/problemi percettivi e attenzione/memoria. Gli autori concludono che la STN-DBS e la LCIG sono più favorevoli per il carico totale dei sintomi non motori, mentre l'apomorfina ha mostrato maggiori benefici sui sintomi neuropsicologici e neuropsichiatrici, sottolineando l'importanza dei sintomi non motori nelle decisioni terapeutiche (Dafsari et al., 2019).

Una revisione sistematica dei precedenti studi sull'efficacia di LCIG e della STN-DBS ha messo in evidenza che la STN-DBS risulta più efficace nel migliorare le discinesie e le fluttuazioni motorie (UPDRS-IV), mentre le due strategie presentano effetti comparabili sulla funzione motoria (UPDRS III) e sulla tollerabilità. Il miglioramento cognitivo nel gruppo LCIG rispetto alla STN-DBS non è, tuttavia, stato forte (Nijhuis et al., 2021). Inoltre, una metanalisi bayesiana ha confermato dati comparativi sul valore clinico e umanistico di questi trattamenti (Antonini et al., 2022). In ogni caso, a seconda dello stadio della malattia e del suo decorso, i pazienti possono trarre beneficio da una terapia piuttosto che dall'altra, e il ritardo nell'implementazione di terapie avanzate appropriate non solo compromette la qualità della vita del paziente, ma può anche aumentare i rischi peri-operatori quando l'intervento viene effettuato tardivamente (Schröter et al., 2024).

Studi sull'evoluzione dei sintomi assiali, ad oggi, sembrano essere assenti in letteratura, e quanto emerso per ciascun trattamento non è stato finora oggetto di confronto. Allo stesso modo, non esistono studi che abbiano confrontato l'outcome dei due trattamenti nei pazienti con MP e portatori della mutazione del gene *GBA1*.

3.2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

I dati attualmente disponibili in letteratura che confrontano le due metodiche terapeutiche di Device-Assisted Therapies (DAT), quali LCIG e DBS, sono limitati. Inoltre, gli studi che indagano le differenze in termini di miglioramento o peggioramento dei sintomi assiali tra le due procedure sono ancora più rari. Pertanto, l'obiettivo principale di questo studio è valutare se entrambe le metodiche influenzano i sintomi assiali, notoriamente difficili da trattare, e se una delle due risulti più efficace nel controllo di tali sintomi.

In secondo luogo, lo studio si propone di confrontare i due gruppi in termini di miglioramento clinico dell'outcome motorio e delle fluttuazioni motorie, con particolare attenzione alla gestione dei periodi di "OFF" e delle discinesie, al fine di verificare se vi siano differenze a seconda della metodica utilizzata.

Infine, verranno monitorate le variazioni dei sintomi non motori, tra cui il declino cognitivo, la presenza o l'assenza di sintomi psichiatrici e autonomici, durante i trattamenti.

Questo studio prevede, inoltre, uno sottostudio esplorativo dedicato ai portatori della mutazione del gene *GBA1*, con l'obiettivo di valutare se lo stato di portatore possa influenzare gli outcome motori e cognitivi in relazione al trattamento adottato.

3.3. MATERIALI E METODI

3.3.1. Disegno dello studio

Studio osservazionale, prospettico e retrospettivo, condotto presso due centri di riferimento per il trattamento della MP: le UU.OO. di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara e l'Istituto Neurologico 'Carlo Besta' di Milano. La ricerca è stata condotta in conformità con gli standard etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964

3.3.2. Partecipanti e reclutamento

Pazienti affetti da MP ed in trattamento con Device-Assisted Therapies quali stimolazione cerebrale profonda (Deep brain Stimulation, DBS) o terapia infusoriale mediante

Levodopa/carbidopa Intestinal Gel (LCIG), sottoposti alla procedura tra il Gennaio 2005 e Dicembre 2023.

3.3.2.1. Criteri di inclusione

- Diagnosi di Malattia di Parkinson secondo i criteri di Postuma (Postuma et.al, 2015)
- In trattamento con o DBS o LCIG da almeno 12 ± 3 mesi
- $H\&Y < 5$ al momento dell'impianto in ON terapia

3.3.2.2. Criteri di esclusione

- Diagnosi di parkinsonismo atipico o vascolare o secondario
- In trattamento con o DBS o LCIG da meno di 9 mesi
- In doppia terapia DBS + LCIG
- $H\&Y \geq 5$ al momento dell'impianto in ON terapia

3.3.3. Setting e Procedure di studio

Per i pazienti sottoposti a DBS o LCIG prima di novembre 2021, sono stati raccolti dati retrospettivi, provenienti da archivi clinici dei centri partecipanti. Per i pazienti trattati con DBS o LCIG a partire da novembre 2021, i dati clinici sono stati raccolti prospetticamente, sia al basale che ai successivi follow-up.

Tutti i dati retrospettivi sono stati registrati da neurologi esperti in disordini del movimento presso le UU.OO. di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara e l'Istituto Neurologico 'Carlo Besta' di Milano. Allo stesso modo, i dati prospettici sono stati raccolti da specialisti in disordini del movimento presso gli stessi centri.

I dati sono stati raccolti in tutti i pazienti in almeno due momenti distinti: al basale (T0) e dopo 12 ± 3 mesi (T1). Quando disponibili, sono stati raccolti anche i dati relativi a un follow-up a 5 anni ± 6 mesi dalla valutazione iniziale (T2).

3.3.4. Valutazione clinica-demografica

Sono stati raccolti dati clinico-demografici relativi a: età del paziente, sesso, età di esordio e all'impianto (di DBS o LCIG), durata della malattia all'impianto, familiarità per la MP e la

dose totale giornaliera di tutti i farmaci antiparkinsoniani assunti, espressa come equivalente in levodopa standard (LEDD). Inoltre, sono state registrate informazioni sul fenotipo di esordio clinico, classificato come tremorigeno o acinetico-rigido. Per i pazienti di cui era disponibile anche l'informazione relativa allo stato di portatore della mutazione del gene *GBA1*, tali dati sono stati opportunamente raccolti.

3.3.5. Valutazione motoria

Sono stati raccolti dati relativi alla sintomatologia motoria ad ogni valutazione, utilizzando la scala UPDRS Parte III dal 2005 al 2017 e la MDS-UPDRS Parte III dal 2018 al 2023. Al fine di uniformare i dati, quelli ottenuti con la MDS-UPDRS sono stati convertiti in valori comparabili con quelli della UPDRS, seguendo la calibrazione proposta dalla Movement Disorder Society (Goetz et al., 2012). La scala UPDRS o MDS-UPDRS Parte III è uno strumento ampiamente utilizzato per valutare la sintomatologia motoria in modo completo, indagando vari aspetti quali rigidità, bradicinesia, tremore e sintomi assiali.

Le valutazioni sono state effettuate sia in assenza di terapia dopaminergica per un periodo superiore alle 12 ore (OFF-Med), sia a circa 90-120 minuti dopo l'assunzione della terapia con levodopa (ON-Med) al basale (preimpianto) e quando possibile ai follow-ups.

Inoltre, per ogni valutazione, è stata esaminata la presenza o l'assenza di fluttuazioni motorie, analizzate come variabili dicotomiche (presenza/assenza), con particolare riferimento ai fenomeni di OFF (scadimento di fine dose, no-ON) e alle discinesie. Quando disponibili, tali informazioni sono state approfondite mediante la raccolta dei dati relativi alla Parte IV della scala UPDRS o MDS-UPDRS e al fine di uniformare i dati, quelli ottenuti con la MDS-UPDRS sono stati convertiti in valori comparabili con quelli della UPDRS, seguendo la calibrazione proposta dalla Movement Disorder Society (Goetz et al., 2012).

Infine, sono stati raccolti anche dati sulla sintomatologia assiale, alcuni dei quali espressi come variabili dicotomiche (presenza/assenza), come il freezing, le cadute ricorrenti e la disfagia. Altri dati sono stati estrapolati dagli item della UPDRS o MDS-UPDRS Parte III, relativi alla postura, alla deambulazione, all'instabilità posturale e alla difficoltà di alzarsi dalla sedia.

3.3.6. Valutazione non motoria

Ad ogni valutazione è stata esaminata la presenza o l'assenza di sintomi non motori, utilizzando una variabile dicotomica (presenza/assenza), tra cui depressione, allucinazioni, disturbi del controllo degli impulsi, ipotensione ortostatica e disturbi del sonno.

Inoltre, è stata valutata la presenza di declino cognitivo, identificato come *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o demenza, seguendo i criteri stabiliti dalla Movement Disorder Society (Uysal-Cantürk et al., 2018). Quando disponibili, sono stati riportati anche i punteggi ottenuti nei test cognitivi, quali il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Magni et al., 1996) e il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005).

3.3.6.1. MMSE

Il MMSE è uno dei test di screening cognitivo più utilizzati e conosciuti al mondo. Ha una durata di 5-10 minuti la sua esecuzione, e il punteggio massimo è di 30 con cut-off suggestivo di declino cognitivo se <24 punti. Valuta prevalentemente orientamento spazio-temporale, la memoria, l'attenzione, il linguaggio e le funzioni visuo-costruttive. Il punteggio può risultare influenzato dall'età, dalla scolarità, dalla cultura e questo ne induce un effetto "ceiling" in persone con alta scolarità (maggior rischio di falsi negativi in persone istruite, ossia non individua il deterioramento) (Magni et al., 1996).

3.3.6.2. MoCA

Uno strumento di screening cognitivo di 10 minuti (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) per individuare deterioramento cognitivo. Il punteggio totale è 30 e il cut-off di 26 (Nasreddine et al., 2005). Analizza funzioni cognitive superiori sia esecutive (visuo-spaziali, attentive, linguaggio, attenzione e astrazione) sia mnesiche (orientamento, memoria immediata e richiamo differito). Questo test è ritenuto essere più affidabile del MMSE, nel rilevare un deterioramento cognitivo lieve ed è riportato avere meno effetto "ceiling". Entrambi i test (MMSE e MOCA) sono comunque utilizzati come uno strumento di screening e non di diagnosi definitiva, che richiede invece una valutazione neuropsicologica completa (Nasreddine et al., 2005).

3.3.7. Genetica

I dati genetici relativi alla presenza o assenza della mutazione del gene *GBA1* sono stati raccolti per i pazienti che, al momento della raccolta, disponevano già del risultato.

L'analisi genetica è stata condotta utilizzando il metodo di sequenziamento Sanger per la sequenza singola (Crossley et al., 2020) o, in alternativa, tramite Next-Generation Sequencing (NGS) (McCombie et al., 2019).

Le mutazioni sono state poi classificate in base alla loro gravità clinica, suddividendole in varianti di rischio, lievi o severe. La classificazione è stata effettuata in relazione al fenotipo della variante in omozigosi: sono state considerate a rischio quelle mutazioni che non sono associate alla Malattia di Gaucher, lievi quelle che si associano alla Malattia di Gaucher non neuronopatica e severe quelle associate alla forma neuronopatica della Malattia di Gaucher (Mignot et al., 2013).

3.3.8. Misure di Outcome

Per le analisi, le misure di outcome primaria sono state le variazioni intra-gruppo e inter-gruppo, tra il basale e i follow-up, negli item assiali, quale comparsa di freezing, cadute e disfagia per le varianti dicotomiche e variazione della distribuzione nei gruppi per invece gli item del UPDRS parte III che indagano la postura, il cammino, la stabilità posturale e la capacità di rialzarsi dalla sedia. In particolare, sono stati valutati i seguenti aspetti:

- Freezing: valutazione della variazione della “presenza” ai follow-up del disturbo rispetto a quanto riportato al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiorato" o "migliorato";
- Cadute: valutazione della variazione della “presenza” ai follow-up del disturbo rispetto a quanto riportato al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiorato" o "migliorato";
- Disfagia: valutazione della variazione della “presenza” ai follow-up del disturbo rispetto a quanto riportato al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiorato" o "migliorato";
- Item “postura” UPDRS parte III: valutazione della distribuzione nei punteggi dell’item ai follow-up rispetto al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiorato" o "migliorato";
- Item “cammino” UPDRS parte III: valutazione della distribuzione nei punteggi dell’item ai follow-up rispetto al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiorato" o "migliorato";

- Item “stabilità posturale” UPDRS parte III: valutazione della distribuzione nei punteggi dell’item ai follow-up rispetto al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiolato" o "migliolato";
- Item “alzarsi” UPDRS parte III: valutazione della distribuzione nei punteggi dell’item ai follow-up rispetto al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiolato" o "migliolato".

Allo stesso modo per gli outcome secondari, sono state valutate

- le variazioni del UPDRS parte III e IV ai follow-ups rispetto al basale;
- variazioni delle variabili dicotomiche riguardanti i sintomi non motori (allucinazioni, ICD, depressione, Ipotensione ortostatica, disturbi del sonno): valutazione della variazione della “presenza” ai follow-up del disturbo rispetto a quanto riportato al basale con successiva dicotomizzazione in "peggiolato" o "migliolato";
- le modifiche del quadro cognitivo valutando la progressione verso MCI o verso PDD, con successiva dicotomizzazione in "peggiolato" o "migliolato";
- le variazioni nel test cognitivi MOCA e MMSE ai follow-ups rispetto al basale;
- le modifiche terapeutiche riportate come variazioni della LEDD tra i vari timepoint.

In merito al sottostudio esplorativo sulla mutazione *GBA1*, sono stati valutati gli outcome motori e non motori le variazioni intra-gruppo e inter-gruppo.

3.3.9. Raccolta dati

Il modulo di raccolta dei dati è stato creato con Excel. I pazienti sono stati identificati con codici alfanumerici. Il database è accessibile solo ai ricercatori in questa fase. Il file Excel è protetto da password.

3.3.10. Analisi statistica

Le variabili continue sono state descritte con media e deviazione standard ed il confronto statistico delle stesse è stato effettuato con il test t-di-Student considerando eventuali differenze nella varianza dei campioni (test di Levene). Il confronto di queste variabili tra il T1/T2 e il T0 è stato effettuato attraverso la differenza delle medie. La distribuzione di variabili binarie o categoriche è stata espressa in numeri frequenze e percentuali ed il confronto delle stesse effettuato mediante il test del chi-quadro o test di Fisher. La analisi statistica sulle variabili

continue è stata corretta per età all'esordio e durata di malattia dall'impianto tramite ANCOVA. Il test di Friedman è stato utilizzato per variabili non parametriche. Tutti i test sono stati eseguiti con SPSS 21.0, considerando valori di p a due code con 0.05 come soglia statistica.

3.3.11. Etica e fondi

Tutte le fasi dello studio sono state condotte in conformità ai principi delle "Good Clinical Practice" (GCP). Si tratta di uno studio osservazionale di coorte, retrospettivo e prospettico, in cui sono stati raccolti dati anamnestici e clinici, seguendo rigorosamente le linee guida della buona pratica clinica, presso due centri specializzati.

I dati sono stati acquisiti in forma anonima: ai pazienti è stato assegnato un codice alfanumerico che ha sostituito il loro nome e cognome. Sono stati registrati anche i dati relativi all'età, al genere, al livello di scolarizzazione e alla loro appartenenza ai gruppi di pazienti trattati con DBS o LCIG.

Lo studio non ha previsto l'utilizzo di finanziamenti ad hoc.

3.4. RISULTATI

Lo studio ha incluso un totale di 317 pazienti, dei quali 69 sono stati arruolati in modo prospettico e 248 retrospettivo. Di questi, 203 (di cui 36 prospettici) appartenevano al gruppo trattato con DBS, mentre 114 (di cui 33 prospettici) facevano parte del gruppo LCIG. Nel gruppo DBS, il 62.6% dei pazienti era di sesso maschile, mentre nel gruppo LCIG la percentuale era del 54.4% ($p=0.155$). Non sono state riscontrate differenze significative nella media (DS) degli anni di scolarità, che erano rispettivamente di 11.8 (3.7) anni nel gruppo DBS e 12.4 (3.8) anni nel gruppo LCIG. I pazienti del gruppo DBS presentavano un'età all'esordio clinico e un'età al momento dell'impianto inferiore rispetto al gruppo LCIG, così come una durata complessiva della malattia più breve. In particolare, l'età media all'esordio della malattia era di 45.5 (8.3) anni nel gruppo DBS rispetto a 52.4 (8.1) anni nel gruppo LCIG ($p<0.000001$); l'età media al momento dell'impianto era di 56.9 (8.3) anni nel gruppo DBS rispetto a 65.7 (7.2) anni nel gruppo LCIG ($p<0.000001$); la durata media della malattia era di 11.4 (4.7) anni nel gruppo DBS contro 13.5 (5.0) anni nel gruppo LCIG ($p=0.001$). In merito alla fenomenologia

clinica di presentazione l'esordio tremorigeno o acinetico-rigido non era differente tra i gruppi (Tabella 6).

Tabella 6. Differenze demografiche e cliniche al basale.

	LCIG N=114	DBS N=203	<i>p</i>
Sesso, N (%)			<i>0.155</i>
Uomini	62 (54.4)	127 (62.6)	
Donne	52 (45.6)	76 (37.4)	
Scolarità, media (DS), anni	12.4 (3.8)	11.8 (3.7)	<i>0.194</i>
Età all'esordio di malattia, media (DS), anni	52.4 (8.1)	45.5 (8.3)	<i><0.000001</i>
Durata di malattia all'impianto, media (DS), anni	13.5 (5.0)	11.4 (4.7)	<i>0.001</i>
Età all'impianto, media (DS), anni	65.7 (7.2)	56.9 (8.3)	<i><0.000001</i>
Storia familiare di MP, N (%)	39 (34.2)	72 (35.5)	<i>0.681</i>
Peso corporeo, media (DS), chilogrammi	70.4 (14.1)	71.4 (13.5)	<i>0.575</i>
Fenomenologia esordio			<i>0.061^a</i>
Fenotipo tremorigeno	66 (57.9)	94 (46.3)	
Fenotipo rigido-acinetica	48 (42.1)	109 (53.7)	
DBS target			
STN		198 (97.5%)	
GPI		5 (2.5%)	

^a Test di Fisher

Sul piano clinico al momento dell'impianto coloro il gruppo LCIG presentava una maggior severità clinica sia in OFF sia in ON al UPDRS parte III [media (DS) valori UPDRS parte III in OFF-med: LCIG 42.5 (8.3) vs DBS 36.7 (10.8), $p=0.00002$; in ON-med: LCIG 29.0 (8.2) vs DBS 16.8 (7.9), $p<0.000001$], con ottima risposta clinica alla terapia orale, seppur in misura minore rispetto a coloro sottoposti poi a intervento di DBS [LCIG 35.9 (11.0) % vs DBS 62.6 (14.3), $p<0.000001$]. Si specifica che i pazienti di cui erano a disposizione i valori in OFF

terapia era di 83 per il gruppo LCIG e 121 per il gruppo DBS. Preimpianto i pazienti LCIG avevano una dose cumulativa di levodopa equivalente orale (LEDD) significativamente più alta [LEDD media (DS) LCIG 1115.0 (390.6) vs DBS 997.4 (403.7), $p=0.012$] (Tabella 7).

Globalmente i pazienti in LCIG presentavano una disabilità alla scala H&Y significativamente maggiore rispetto al gruppo DBS: lieve-moderata ($H\&Y\leq 2$) 33.3% della popolazione nel gruppo LCIG contro il 76.8% nel gruppo DBS; severa ($H\&Y>2$) 66.7% nel gruppo LCIG vs 24.2% nel gruppo DBS ($p<0.000001$) (Tabella 7).

La tabella 7, riporta anche le differenze al basale tra i gruppi riguardo la presenza di discinesie e fluttuazioni motorie. Non vi era una differenza statisticamente significativa tra i gruppi in merito alla presenza delle discinesie (76.3% nel gruppo LCIG e 83.2% nel gruppo DBS, $p=0.138$), invece, i pazienti in DBS riferivano una maggior presenza di scadimento di fine dose e OFF rispetto a coloro in LCIG (DBS 85.6% vs LCIG 73.7%, $p=0.009$). Tuttavia, in termini complessivi il gruppo LCIG, otteneva un punteggio globale al UPDRS parte IV, significativamente più alto, stando ad indicare una maggior impatto funzionale delle fluttuazioni motorie [UPDRS IV media (DS) gruppo LCIG 8.16 (2.14) vs gruppo DBS 5.69 (2.52), $p=0.000001$].

Sul piano cognitivo, il gruppo DBS mostrava MCI nel 7.9% dei pazienti mentre il gruppo LCIG nel 30.9% ($p<0.000001$). Nessun paziente in DBS era stato valutato come demente, mentre il 3.5% dei pazienti in trattamento con LCIG ne avevano ricevuto diagnosi. Infatti, i pazienti sottoposti a LCIG, avevano un valore medio al MOCA e al MMSE corretto per scolarità, inferiore rispetto al gruppo DBS [MOCA score medio (DS) LCIG 24.9 (3.4) vs DBS 27.2 (2.8), $p=0.00003$; MMSE score medio (DS) LCIG 26.2 (2.8) vs DBS 28.0 (2.0), $p=0.000001$]. Inoltre, i pazienti sottoposti a LCIG avevano riferito una presenza significativamente più alta di allucinazioni ($p<0.000001$) e disturbo depressivo ($p<0.000006$) rispetto al gruppo DBS. Non differenze statisticamente erano presenti tra i due gruppi nella prevalenza dell'ICD, della sintomatologia riferibile a ipotensione ortostatica e dei disturbi del sonno.

Tabella 7. Differenze cliniche al basale

	LCIG N=114	DBS N=203	<i>p</i>
UPDRS III OFF-Med media (DS)	42.5 (8.3)	36.7 (10.8)	<i>0.00002</i>
UPDRSIII ON-Med media (DS)	29.0 (8,2)	16.8 (7.9)	<i><0.000001</i>
% miglioramento OFF-ON media (DS)	35.9 (11.0)	62.6 (14.3)	<i><0.000001</i>
LEDD media (DS)	1115.0 (390.6)	997.4 (403.7)	<i>0.012</i>
H&Y, N (%)			<i><0.000001</i> <i>p-trend=<0.000001</i>
1-2	38 (33.3)	156 (76.8)	
3-4	76 (66.7)	47 (23.2)	
Discinesie, N (%)			<i>0.138</i>
Assenti	27 (23.7)	34 (16.8)	
Presenti	87 (76.3)	169 (83.2)	
Wearing-OFF, N (%)			<i>0.009</i> <i>p-trend=0.009</i>
Assenti	30 (26.3)	29 (14.4)	
Presenti	84 (73.7)	173 (85.6)	
UPDRS Parte IV Media (DS)	8.16 (2.14)	5.69 (2.52)	<i><0.000001</i>
MOCA media (DS)	24.9 (3.4)	27.2 (2.8)	<i>0.00003</i>
MMSE media (DS)	26.2 (2.8)	28.0 (2.0)	<i>0.000001</i>
Disturbo cognitivo, N (%)			<i><0.000001</i> <i>p-trend=<0.000001</i>
Assente	76 (66.6)	186 (92.1)	
MCI	34 (30.9)	16 (7.9)	
PDD	4 (3.5)	0 (0.0)	
Allucinazioni, N (%)			<i><0.000001^a</i> <i>p-trend=<0.000001</i>
Assenti	89 (78.1)	197 (97)	
Presenti	25 (21.9)	6 (3)	
Depressione, N (%)			<i>0.00006^a</i> <i>p-trend=0,00006</i>
Assente	38 (33.3)	115 (56.9)	

Presente	76 (66.7)	87 (43.1)	
ICD, N (%)			0.773
Assente	92 (80.7)	160 (79.2)	
Presente	22 (19.3)	42 (20.8)	
Disturbi del sonno, N (%)			0.798
Assenti	74 (64.9)	134 (66.3)	
Presenti	40 (35.1)	68 (33.7)	
Ipotensione ortostatica, N (%)			0.973
Assente	91 (79.8)	162 (80.2)	
Presente	23 (20.2)	40 (19.8)	
Alterazioni della postura, N (%)			<0.000001^a p-trend=<0.000001
Assente	53 (46.5)	163 (80.7)	
Presente	61 (53.3)	39 (19.3)	

^a Test di Fisher

La tabella 8 mostra le differenze al basale tra i due gruppi dei sintomi assiali indagati. I pazienti sottoposti a LCIG rispetto al gruppo DBS avevano una significativa prevalenza di sintomi assiali indagati con variante dicotomica (assenza/presenza): freezing ($p<0.000001$), cadute ricorrenti ($p<0.000001$) e disfagia ($p<0.000001$). Valutando le voci del UPDRS III in merito ai sintomi assiali, quali postura, deambulazione, instabilità posturale e rialzarsi dalla sedia, la percentuale del punteggio ottenuto è mostrata nella Tabella 8. Globalmente i pazienti sottoposti a LCIG mostravano al basale punteggi statisticamente più alti.

Tabella 8. Sintomi assiali al basale

	LCIG N=114	DBS N=203	p
Freezing, N (%)			<0.000001^a p-trend=<0.000001
Assente	30 (26.3)	123 (60.9)	
Presente	84 (73.7)	79 (39.1)	
Cadute ricorrenti, N (%)			<0.000001^a p-trend=<0.000001
Assenti	69 (26.3)	190 (93.6)	
Presenti	45 (73.7)	13 (6.4)	
Disfagia, N (%)			<0.000001^a p-trend=<0.000001

Assente	102 (89.5)	201 (99,0)	
Presente	12 (10.5)	2 (1.0)	
			<i><0.000001</i>
Postura, N (%)			<i>p-trend=<0.000001</i>
Normale	1 (0.9)	89 (44.3)	
Non completamente eretta	35 (31.0)	81 (40.3)	
Lievi alterazioni correggibili	65 (57.5)	28 (13.9)	
Moderate alterazioni	11 (9.7)	3 (1.5)	
Gravi alterazioni	1 (0.9)	0 (0.0)	
			<i><0.000001</i>
Deambulazione, N (%)			<i>p-trend=<0.000001</i>
Normale	0 (0.0)	54 (26.9)	
Indipendente con qualche minor difficoltà	30 (26.5)	130 (64.7)	
Indipendente con moderata difficoltà	77 (68.1)	16 (8)	
Richiede assistenza di presidi	6 (5.3)	1 (0.5)	
Richiede aiuto di altra persona	0 (0.0)	0 (0.0)	
			<i><0.000001</i>
Instabilità posturale, N (%)			<i>p-trend=<0.000001</i>
Normale	10 (8.8)	135 (67.2)	
3-5 passi di recupero	56 (49.6)	52 (25.9)	
>5 passi di recupero	42 (37.2)	14 (7.0)	
Non recupera	4 (3.5)	0 (0.0)	
Spontanea retropulsione	1 (0.9)	0 (0.0)	
			<i><0.000001</i>
Alzarsi dalla sedia, N (%)			<i>p-trend=<0.000001</i>
Normale	11 (9.7)	164 (81.6)	
Si rialza lentamente	61 (54.0)	33 (16.4)	
Si aiuta con braccia	38 (33.6)	4 (2)	
Deve fare diversi tentativi	2 (1.8)	0 (0.0)	
Necessita di aiuto	1 (0.9)	0 (0.0)	

^a Test di Fisher

Riguardo le complicanze avvenute subito dopo la procedura, i pazienti sottoposti a DBS presentavano un numero di complicanze significativamente maggiore rispetto il gruppo LCIG [0,9% vs 18.7%, $p=0.000001$]. La Tabella 9 riporta nello specifico le complicanze per gruppo.

Tabella 9: Complicanze peri-procedurali

Eventi avversi, N (%)	DBS	LCIG	<i><0,000001^a p-trend=0,000002</i>
Assenti	113 (99.1)	165 (80.8)	
Presenti	1 (0.9)	38 (18.7)	
Confusione	1 (100.0)	7 (18.4)	
Emorragia		7 (18.4)	
Febbre		5 (13.2)	
Agitazione/delirium		5 (13.2)	
Depressione		4 (10.5)	
Rallentamento, sonnolenza		4 (10.5)	
Crisi epilettiche		3 (7.9)	
Revisione elettrodi		2 (5.3)	
Lesione ischemica		1 (2.6)	

^a Test di Fisher

La tabella 10 mostra le variazioni dei punteggi motori, cognitivi e della LEDD ai vari follow-up (T0, T1 e T2) nei due gruppi. I pazienti appartenenti al gruppo LCIG mostravano un progressivo calo ponderale ($p=0.0003$), mentre i pazienti appartenenti al gruppo DBS un progressivo incremento di peso ($p=0.0002$). Ambo i gruppi invece ottenevano un miglioramento del quadro motorio all'UPDRS Parte III al primo anno di follow-up, progressivamente ridottosi negli anni. Infatti, al T2, ambo i gruppi mostravano un incremento dei punteggi [valori UPDRS III ON medi (DS): LCIG T0 28.85 (14.17), T1 25.96 (6.04), T2 34.78 (6.84), $p<0.000001$; DBS T0 17.13 (8.12), T1 14.46 (6.52), T2 21.81 (8.07), $p<0.000001$]. Il punteggio motorio ottenuto in OFF terapia orale nel gruppo DBS al T1 e al T2 era inferiore rispetto al basale, seppur in assenza di significatività statistica [valori UPDRS III OFF medi (DS): DBS T0 50.20 (8.98), T1 38.75 (11.40), T2 39.96 (6.44), $p=0.072$].

Le fluttuazioni motorie valutate al UPDRS Parte IV, erano globalmente ridotte nei follow-up, rispetto al basale, seppur al T2 i punteggi erano superiori rispetto al T1 [valori UPDRS IV medi (DS): LCIG T0 8.31 (2.07), T1 5.80 (1.59), T2 6.30 (2.14), $p<0.000001$; DBS T0 5.49 (2.54), T1 2.47 (2.17), T2 2.88 (2.27), $p<0.000001$].

Rispetto al preimpianto, la LEDD sia al T1 sia al T2 era incrementata nel gruppo LCIG, mentre ridotta nel gruppo DBS [valori LEDD medi (DS): LCIG T0 1078.93 (383.26), T1 1423.09 (366.08), T2 1361.68 (454.12), $p=0.000002$; DBS T0 967.31 (383.06), T1 673.62 (361.30), T2 789.11 (399.53), $p<0.000001$]. I punteggi ottenuti ai test cognitivi (MOCA e MMSE) erano progressivamente inferiori in ambo i gruppi al follow-up (basale >T1>T2, $p<0.000001$) (Tabella 10).

Tabella 10. Cambiamento nel tempo (T0, T1 e T2) degli item di valutazione e per gruppo di trattamento.

		T0	T1	T2	p
PESO (Kg)					
Media (SD)	LCIG	71.43 (13.28)	69.62 (14.23)	67.56 (16.93)	0.0003
	DBS	70.85 (12.00)	71.28 (12.03)	72.51 (13.52)	0.0002
UPDRS Parte III OFF-Med Media (SD)	LCIG	-	-	-	-
	DBS	50.20 (8.98)	38.75 (11.40)	39.96 (6.44)	0.072
UPDRS Parte III ON-Med Media (SD)	LCIG	28.85 (14.17)	25.96 (6.04)	34.78 (6.84)	<0.000001
	DBS	17.13 (8.12)	14.46 (6.52)	21.81 (8.07)	<0.000001
UPDRS Parte IV Media (SD)	LCIG	8.31 (2.07)	5.80 (1.59)	6.30 (2.14)	<0.000001
	DBS	5.49 (2.54)	2.47 (2.17)	2.88 (2.27)	<0.000001
LEDD Media (SD)	LCIG	1078.93 (383.26)	1423.09 (366.08)	1361.68 (454.12)	0.000002
	DBS	967.31 (383.06)	673.62 (361.30)	789.11 (399.53)	<0.000001
MOCA Media (SD)	LCIG	25.38 (3.05)	23.75 (3.54)	20.33 (5.10)	<0.000001
	DBS	26.92 (2.08)	26.19 (2.21)	23.85 (3.79)	<0.000001
MMSE Media (SD)	LCIG	26.02 (2.11)	24.87 (2.61)	22.11 (3.81)	<0.000001
	DBS	28.12 (1.99)	27.41 (2.61)	25.49 (3.76)	<0.000001

Test di Friedman

La Tabella 11 e 12 mostrano le modifiche al T1 e al T2, rispetto al T0, delle variabili binarie non motorie e motorie per gruppo.

Al T1 i pazienti in trattamento con LCIG mostravano miglioramento delle allucinazioni ($p=0.012$), dei disturbi da discontrollo degli impulsi ($p=0.002$), dei wearing OFF ($p=0.027$) e nelle cadute ($p=0.0004$). Lo stesso gruppo peggiorava sul piano cognitivo ($p=0.001$) e sulla disfagia ($p=0.003$). Invariati sul piano motorio la severità della malattia all'H&Y, le discinesie e i freezing; stabile sul piano non motorio erano la depressione, il disturbo del sonno e

l'ipotensione ortostatica. Al T2, si assisteva ad un peggioramento del quadro cognitivo ($p<0.000001$) e della disfagia ($p=0.001$) in associazione ad una maggiore disabilità motoria all'H&Y ($p=0.001$). Inoltre, vi era un peggioramento dell'ipotensione ortostatica ($p=0.003$).

Nel gruppo DBS ad un anno (T1) dalla procedura chirurgica miglioravano, i) la depressione ($p=0.013$), ii) il disturbo da discontrollo degli impulsi ($p=0.000005$), iii) la disabilità all'H&Y ($p<0.001$), iv) le discinesie ($p<0.000001$) e v) i wearing OFF ($p<0.000001$), peggiorava invece la disfagia ($p<0.005$). Stabile il quadro cognitivo, le allucinazioni, il disturbo del sonno, l'ipotensione ortostatica, il freezing le cadute e le alterazioni della postura. All'ultimo follow-up (T2), invece si assisteva ad un aggravamento del quadro cognitivo ($p=0.000005$), della disabilità ($p=0.000007$) e della disfagia ($p<0.000001$). Inoltre, si osservava un peggioramento assiale con freezing ($p<0.000001$) e cadute ($p<0.000001$). confermato invece il miglioramento sulle discinesie ($p<0.000001$), sui wearing OFF ($p=0.011$).

Tabella 11. Confronto dell'outcome non motorio a T1 e T2 rispetto a T0 per le diverse caratteristiche cliniche per gruppo.

	T1 vs. T0				T2 vs. T0			
	LCIG		DBS		LCIG		DBS	
	T1	p^a	T1	p^a	T2	p^a	T2	p^a
<i>Disturbo cognitivo, N (%)</i>		0.001		0.109		<0.000001		0.000005
Invariato	86/100		184/198		25/56		114/143	
Miglioramento	1/100		4/198		0/56		2/143	
Peggioramento	13/100		10/198		31/56		27/143	
<i>Allucinazioni, N (%)</i>		0.012		0.285		0.013		0.001
Invariato	88/104		182/196		44/57		115/143	
Miglioramento	13/104		5/196		2/57		5/143	
Peggioramento	3/104		9/196		11/57		23/143	
<i>Depressione, N (%)</i>		1.000		0.013		0.108		0.077
Invariato	86/104		153/200		38/57		97/143	
Miglioramento	9/194		32/200		6/57		17/143	
Peggioramento	9/104		15/200		13/57		29/143	
<i>ICD, N (%)</i>		0.002		0.000005		0.763		0.086
Invariato	87/104		165/200		46/57		109/143	
Miglioramento	15/104		31/200		6/57		22/143	
Peggioramento	2/104		4/200		5/57		12/143	
<i>Disturbi del sonno, N (%)</i>		0.225		0.083		1.000		1.000
Invariato	88/105		170/197		45/57		110/142	
Miglioramento	11/105		18/197		6/57		16/142	
Peggioramento	6/105		9/197		6/57		16/142	
<i>Ipotensione Ortostatica, N (%)</i>		0.317		0.491		0.003		0.439
Invariato	87/103		178/197		38/57		126/141	
Miglioramento	6/103		8/197		3/57		6/141	
Peggioramento	10/103		11/197		16/57		9/141	

^aTest di Friedman

Tabella 12. Confronto dell'outcome motorio a T1 e T2 rispetto a T0 per le diverse caratteristiche cliniche nei gruppi.

	T1 vs. T0		T2 vs. T0	
	LCIG	DBS	LCIG	DBS
	T1 <i>p^a</i>	T1 <i>p^a</i>	T2 <i>p^a</i>	T2 <i>p^a</i>
<i>H&Y, N (%)</i>				
Invariato	85/104	161/201	44/58	79/143
Miglioramento	9/104	31/201	1/58	14/143
Peggioramento	10/104	9/201	13/58	50/143
<i>Discinesie, N (%)</i>				
Invariato	77/105	113/200	48/57	77/142
Miglioramento	14/105	82/200	4/57	58/142
Peggioramento	14/105	5/200	5/57	7/142
<i>Wearing-OFF, N (%)</i>				
Invariato	52/104	105/200	32/57	92/142
Miglioramento	34/104	86/200	15/57	34/142
Peggioramento	18/104	9/200	10/57	16/142
<i>Freezing, N (%)</i>				
Invariato	76/103	155/200	41/57	75/143
Miglioramento	14/103	22/200	6/57	10/143
Peggioramento	13/103	23/200	10/57	58/143
<i>Cadute ricorrenti, N (%)</i>				
Invariato	74/103	177/196	42/57	96/143
Miglioramento	24/103	7/196	4/57	5/143
Peggioramento	5/103	12/196	11/57	42/143
<i>Disfagia, N (%)</i>				
Invariato	95/104	192/200	46/57	112/143
Miglioramento	0/104	0/200	0/57	1/143
Peggioramento	9/104	8/200	11/57	30/143

^aTest di Friedman

I sintomi assiali secondo l'UPDRS III sono rappresentati nella Figura 9 e riportati nella Tabella 13 per il gruppo LCIG, nella Figura 10 e Tabella 14 per gruppo DBS. Sono stati analizzati valutando la percentuale di appartenenza da una classe numerica ad un'altra.

Nel gruppo LCIG al T1 si osservava una diversa distribuzione in tutti gli item assiali con tendenza significativa allo stato di appartenenza al gruppo con punteggio inferiore (e quindi migliore stato clinico) rispetto al basale nella postura, nella deambulazione, nell'instabilità posturale e nel rialzarsi dalla sedia. Al T2 invece, la diversa distribuzione dello stato di appartenenza ad un gruppo si invertiva, ossia si assiste ad un incremento significativo delle percentuali di appartenenza ai punteggi più alti (peggioramento clinico) rispetto al basale nella postura, nell'instabilità posturale e nell'item rialzarsi dalla sedia. Stabile invece era la distribuzione nei gruppi per il punteggio ottenuto nella deambulazione rispetto al basale (Tabella 13, Figura 9).

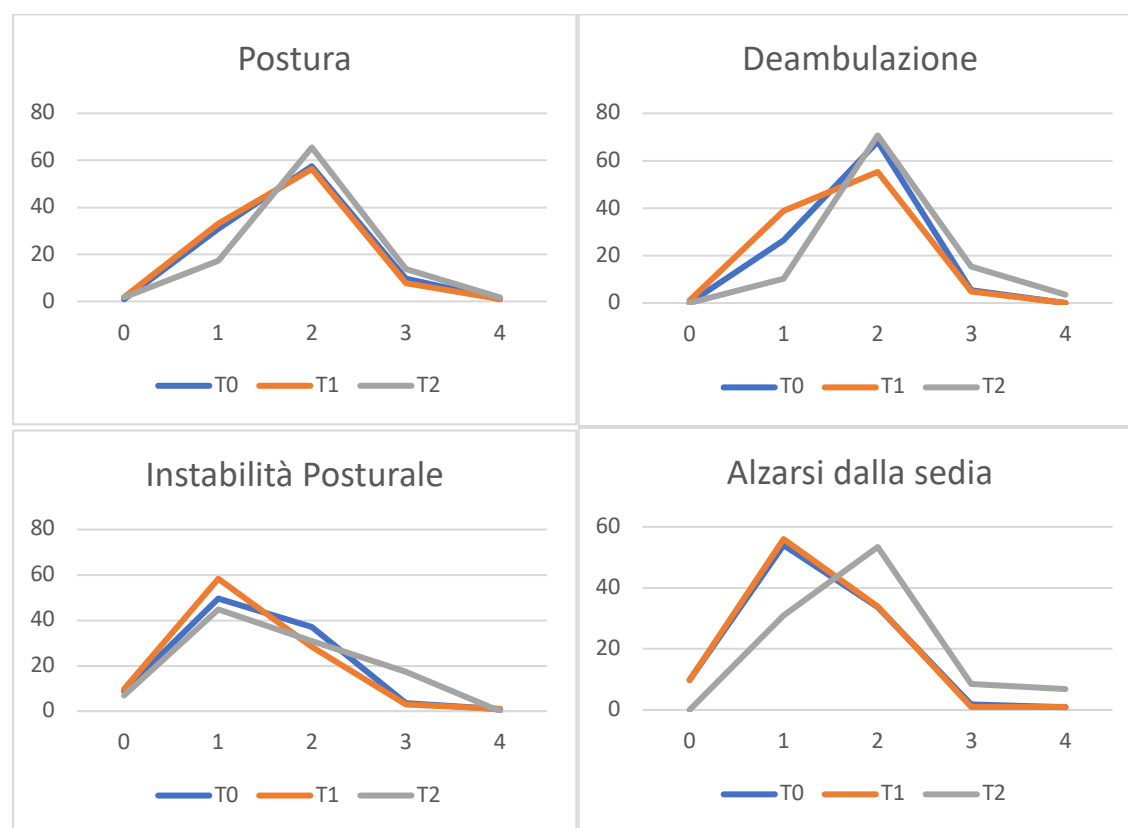


Figura 9: Gruppo LCIG. La figura mostra come al T1 (linea arancione), vi sia una distribuzione migliore rispetto al basale (linea blu), che si perde al T2 (linea grigia). Ascisse: punteggio ottenuto al singolo item assiale, ordinate: percentuale di pazienti.

Tabella 13. Confronto dell'outcome a T1 e T2 rispetto a T0 nel gruppo LCIG per le diverse caratteristiche cliniche assiali.

	T0	T1	T2	p^a	p^b
Postura, N (%)				$p<0.000001$; $p\text{-trend}<0.000001$	$p=0.139$; $p\text{-trend}=0.015$
Normale(0)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.7)		
Non completamente eretta(1)	35 (31.0)	34 (33.0)	10 (17.2)		
Lieve alterazioni correggibili(2)	65 (57.5)	58 (56.3)	38 (65.5)		
Moderate alterazioni(3)	11 (9.7)	8 (7.8)	8 (13.8)		
Gravi alterazioni(4)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.7)		
Deambulazione, N (%)				$p<0.000001$; $p\text{-trend}<0.000001$	$p=0.291$
Normale(0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)		
Indipendente con qualche minor difficoltà(1)	30 (26.5)	40 (38.8)	6 (10.3)		
Indipendente con moderata difficoltà(2)	77 (68.1)	57 (55.3)	41 (70.7)		
Richiede assistenza di presidi(3)	6 (5.3)	5 (4.9)	9 (15.5)		
Richiede aiuto di altra persona(4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)		
Instabilità posturale, N (%)				$p<0.000001$; $p\text{-trend}<0.000001$	$p=0.002$; $p\text{-trend}=0.0002$
Normale(0)	10 (8.8)	10 (9.7)	4 (6.9)		
3-5 passi di recupero(1)	56 (49.6)	60 (58.3)	26 (44.8)		
>5 passi di recupero(2)	42 (37.2)	29 (28.2)	18 (31.0)		
Non recupera(3)	4 (3.5)	3 (2.9)	10 (17.2)		
Spontanea retropulsione(4)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)		
Alzarsi dalla sedia, N (%)				$p<0.000001$; $p\text{-trend}<0.000001$	$p=0.037$
Normale(0)	11 (9.7)	10 (9.7)	0 (0.0)		
Si rialza lentamente(1)	61 (54.0)	56 (54.4)	18 (31.0)		
Si aiuta con braccia(2)	38 (33.6)	35 (34.0)	31 (53.4)		
Deve fare diversi tentativi(3)	2 (1.8)	1 (1.0)	5 (8.6)		
Necessita di aiuto(4)	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (6.9)		

p^a : Test chi-quadro, T1 vs T0

p^b : Test chi-quadro, T2 vs T0

Nel gruppo DBS al T1 si osservava una diversa distribuzione con tendenza significativa allo stato di appartenenza al gruppo con punteggio inferiore (e quindi migliore stato clinico) rispetto al basale nell'instabilità posturale e nel rialzarsi dalla sedia. Tendenza inversa invece (peggioramento clinico) si otteneva negli item postura e deambulazione.

Al T2, invece, si osservava una significativa diversa distribuzione dello stato di appartenenza ad un gruppo con punteggio superiore (peggiore stato clinico) in tutti gli item (Tabella 14, Figura 10).

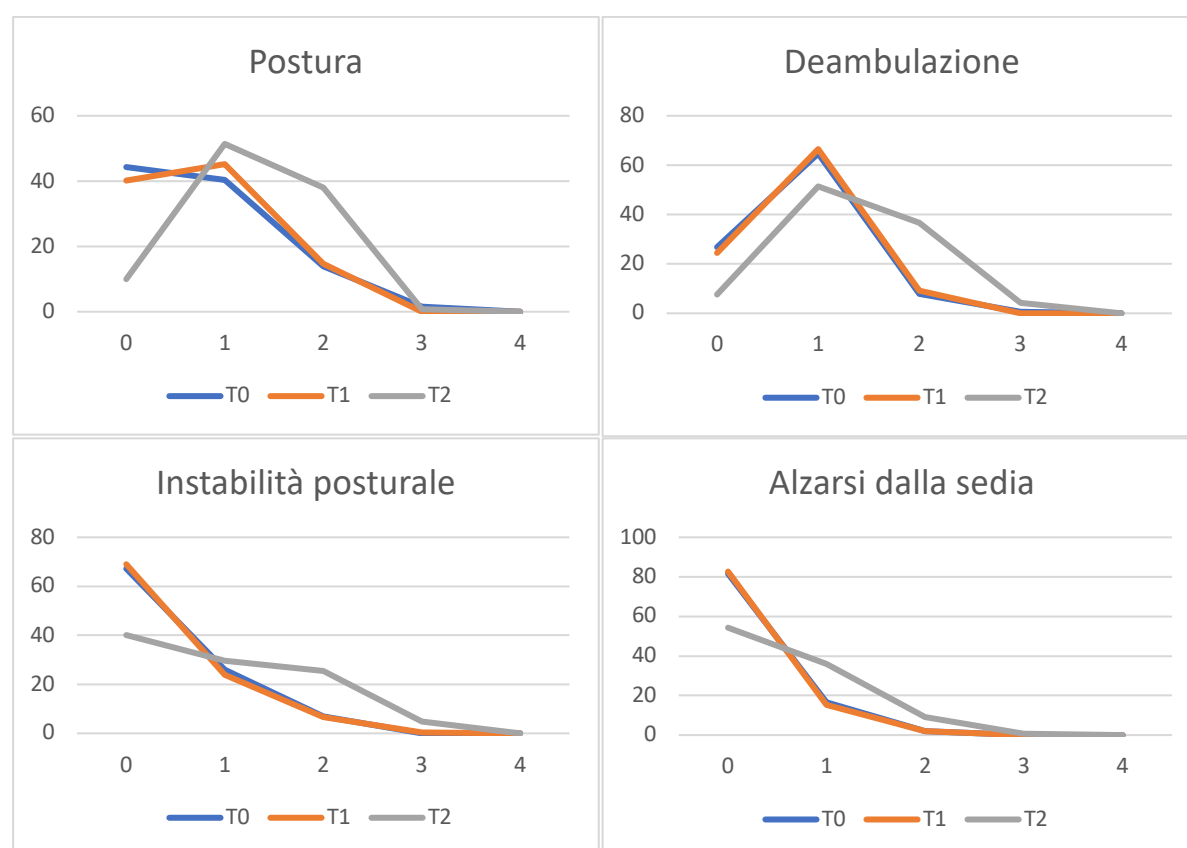


Figura 10: Gruppo DBS. La figura mostra come al T1 (linea arancione), vi sia una distribuzione migliore rispetto al basale (linea blu), nell'instabilità posturale e alzarsi dalla sedia, che si perde al T2 (linea grigia). Sin dal T1 invece vi è un una distribuzione a favore dei punteggi più alti (quindi peggiori) nell'item postura e deambulazione che si mantiene al T2. Ascisse: punteggio ottenuto al singolo item assiale, ordinate: percentuale di pazienti.

Tabella 14. Confronto dell'outcome a T1 e T2 rispetto a T0 nel gruppo DBS per le diverse caratteristiche cliniche assiali (variabili categoriche).

	T0	T1	T2	p^a $p<0.000001$; $p\text{-trend}<0.000001$	p^b $p=0.102$; $p\text{-trend}=0.001$
Postura, N (%)					
Normale(0)	89 (44.3)	79 (40.1)	14 (9.9)		
Non completamente eretta(1)	81 (40.3)	89 (45.2)	73 (51.4)		
Lieve alterazioni correggibili(2)	28 (13.9)	29 (14.7)	54 (38.0)		
Moderate alterazioni(3)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Gravi alterazioni(4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Deambulazione, N (%)				$p=0.00001$; $p\text{-trend}=0.00009$	$p=0.00002$
Normale(0)	54 (26.9)	48 (24.4)	11 (7.7)		
Indipendente con qualche minor difficoltà(1)	130 (64.7)	131 (66.5)	73 (51.4)		
Indipendente con moderata difficoltà(2)	16 (8)	18 (9.1)	52 (36.6)		
Richiede assistenza di presidi(3)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (4.2)		
Richiede aiuto di altra persona(4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Instabilità posturale, N (%)				$p<0.000008$; $p\text{-trend}<0.00001$	$p=0.006$; $p\text{-trend}=0.012$
Normale(0)	135 (67.2)	136 (69.0)	57 (40.1)		
3-5 passi di recupero(1)	52 (25.9)	47 (23.9)	42 (29.6)		
>5 passi di recupero(2)	14 (7.0)	13 (6.6)	36 (25.4)		
Non recupera (3)	0 (0.0)	1 (0.5)	7 (4.9)		
Spontanea retropulsione(4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Alzarsi dalla sedia, N (%)				$p=0.000009$; $p\text{-trend}=0.000001$	$p=0.033$; $p\text{-trend}=0.012$
Normale (0)	164 (81.6)	162 (82.7)	77 (54.2)		
Si rialza lentamente(1)	33 (16.4)	30 (15.3)	51 (35.9)		
Si aiuta con braccia(2)	4 (2)	4 (2.0)	13 (9.2)		
Deve fare diversi tentativi(3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Necessita di aiuto(4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		

p^a : Test chi-quadro, T1 vs T0

p^b : Test chi-quadro, T2 vs T0

Le complicanze ad un anno dall'impianto erano maggiori nel gruppo LCIG (45/114) rispetto al gruppo DBS nel quale solo due pazienti presentavano complicanze dovute al device (infezione 1/203 e spegnimento improvviso 1/203). La Tabella 15 mostra le complicanze nel gruppo LCIG.

Tabella 15: Complicanze post procedurali al T1 nel gruppo LCIG

Eventi avversi	
N (%)	
Calo ponderale	12
Sindrome da disregolazione dopaminergica	3
Neuropatia sensitivo-motoria	12
Gastropatia	3
Disclocazione sondino/sostituzione	15

LCIG vs DBS

Confrontando i due gruppi, al follow-up T1 (12±3 mesi), i pazienti nel gruppo LCIG presentavano una riduzione del peso corporeo, mentre coloro nel gruppo DBS un incremento ponderale ($p=0.000002$). Entrambi i gruppi mostravano un miglioramento dei sintomi motori al UPDRS III in ON [differenza media T1-T0 (DS): LCIG -2.76 (6.37) vs DBS -2.50 (8.53), $p=ns$] e delle fluttuazioni motorie all'UPDRS parte IV [differenza media T1-T0 (DS): LCIG -2.80 (2.22) vs DBS -3.25 (2.65), $p=ns$], in assenza di differenze statisticamente significati tra i due gruppi. La LEDD totale era ridotta nel gruppo DBS, mentre incrementata nel gruppo LCIG ($p=0.000003$). In merito ai test cognitivi (MOCA e MMSE) entrambi i gruppi ad un anno ottenevano in media un punteggio minore, con significatività a sfavore del gruppo LCIG solo per il MOCA [differenza media T1-T0 (DS): LCIG -1.27(1.65) vs DBS -0.65 (0.86), $p=0.007$].

Al T2 (5 anni ± 6 mesi), si osservava una differenza significativa nel peso corporeo, ridotto per il gruppo LCIG ed incrementato per il gruppo DBS ($p=0.001$), una ulteriore riduzione ai test cognitivi (MOCA e MMSE) maggiore nel gruppo LCIG, ed una variazione della LEDD tra i gruppi (ridotta nel gruppo DBS e incrementa nel gruppo LCIG) ($p<0.000001$). Inoltre, entrambi i gruppi si assisteva ad un peggioramento delle funzioni motorie all'UPDRS parte III, ma un persistente seppur inferiore beneficio sulle fluttuazioni motorie, in assenza di differenze statisticamente significative tra essi. Tali dati si confermavano anche se corretti per età e durata di malattia al momento dell'impianto di LCIG o DBS (Tabella 16 e 17).

Tabella 16. Differenza media (DS) tra T1 e T0 sugli item di valutazione e per gruppo di trattamento. I valori negativi indicano riduzione del punteggio al T1 rispetto al T0; i valori positivi indicano incremento del punteggio al T1 rispetto al T0.

	GRUPPO	N	Media	DS	<i>p</i>	Media^{b,c}	ES^b	<i>p^b</i>
PESO (kg)	LCIG	104	-1.74	4.75	<i>0.000002^a</i>	-1.4	0.41	<i>0.000001</i>
	DBS	130	0.93	3.19		0.68	0.36	
UPDRS Parte III ON-Med	LCIG	104	-2.76	6.37	<i>0.762^a</i>	-2.89	0.79	<i>0.935</i>
	DBS	201	-2.50	8.53		-2.54	0.56	
UPDRS Parte IV	LCIG	104	-2.80	2.22	<i>0.120^a</i>	-2.80	0.26	<i>0.430</i>
	DBS	201	-3.25	2.65		-3.25	0.18	
LEDD	LCIG	105	405.45	514.35	<i>0.000003^a</i>	397.09	95.45	<i><0.000001</i>
	DBS	201	-330.05	380.16		-328.46	67.93	
MOCA	LCIG	65	-1.27	1.56	<i>0.007^a</i>	-1.28	0.16	<i>0.012</i>
	DBS	63	-0.65	0.86		-0.63	0.16	
MMSE	LCIG	41	-1.11	1.63	<i>0.386^a</i>	-0.99	0.26	<i>0.131</i>
	DBS	69	-0.80	1.88		-0.74	0.20	

^a Test di Levene significativo

^b ANCOVA: correzione per età all'esordio e durata di malattia tra esordio e impianto; ^c media marginale (errore standard, ES)

Tabella 17. Differenza media (DS) tra T2 e T0 sugli item di valutazione e per gruppo di trattamento. I valori negativi indicano riduzione del punteggio al T2 rispetto al T0; i valori positivi indicano incremento del punteggio al T2 rispetto al T0.

	GRUPPO	N	Media	DS	p	Media^{b,c}	ES^b	p^b
PESO (Kg)	LCIG	61	-3.87	9.87	0.001^a	-3.52	1.31	0.006
	DBS	78	1.90	9.25		1.62	1.15	
UPDRS Parte III ON-Med	LCIG	58	5.94	9.22	0.453 ^a	5.43	1.44	0.583
	DBS	144	4.71	10.92		4.91	0.89	
UPDRS Parte IV	LCIG	51	-1.92	2.58	0.135 ^a	-2.13	0.41	0.167
	DBS	144	-2.61	2.91		-2.54	0.24	
LEDD	LCIG	57	282.75	499.17	<0.000001^a	273.72	61.93	<0.000001
	DBS	144	-179.34	422.018		-175.76	37.92	
MOCA	LCIG	33	-5.43	3.94	0.002^a	-5.45	0.68	0.022
	DBS	31	-2.61	2.86		-2.59	0.70	
MMSE	LCIG	37	-3.76	3.01	0.072 ^a	-3.50	0.47	0.023
	DBS	54	-2.65	2.75		-2.82	0.39	

^a Test di Levene significativo

^b ANCOVA: correzione per età all'esordio e durata di malattia tra esordio e impianto; ^c media marginale (errore standard, ES)

La tabella 18 mostra invece le differenze sugli outcome categoriali. Al T1 la percentuale dei pazienti in LCIG rispetto al gruppo DBS che mostravano un miglioramento delle allucinazioni ($p=0.001$) e delle cadute ($p<0.000001$) era maggiore. Inoltre, lo stesso gruppo otteneva una più alta percentuale in coloro che peggioravano sul piano discinetico ($p=0.007$), sui wearing OFF ($p=0.001$) e sul quadro cognitivo ($p=0.016$), rispetto al gruppo DBS. I pazienti in DBS, invece, risultavano in più alta percentuale nel miglioramento delle discinesie ($p=0.000007$) e della postura ($p=0.002$), mentre la percentuale di peggioramento era maggiore per la deambulazione ($p=0.002$). Al T2, la percentuale di coloro che peggioravano sul quadro cognitivo si confermava più alta nel gruppo LCIG ($p=0.0001$). Lo stesso gruppo presentava rispetto al gruppo DBS una percentuale maggiore in coloro che peggioravano sui sintomi riferibili a ipotensione ortostatica e nel rialzarsi dalla sedia ($p=0.0003$). Il gruppo DBS, invece, rispetto al gruppo LCIG, mostrava la persistenza del maggior beneficio sulle discinesie ($p=0.000002$), ma incrementava la percentuale di coloro che peggioravano nel freezing ($p=0.03$), nella postura ($p=0.007$) e nella deambulazione e ($p=0.013$).

Tabella 18. Confronto dell'outcome a T1 e T2 per le diverse caratteristiche cliniche (variabili binarie)

	T1 vs T0			T2 vs T0		
	LCIG	DBS	<i>p</i>	LCIG	DBS	<i>p</i>
<i>Disturbo cognitivo, %</i>						
Invariato	86.0	93.0		44.64	79.7	
Miglioramento	1.0	2.0	0.572 ^a	0.0	1.4	0.500 ^a
Peggioramento	13.0	5.0	0.016^b	55.36	18.9	0.000001^b
<i>Allucinazioni, %</i>						
Invariato	84.1	92.0		77.2	80.4	
Miglioramento	12.5	3.4	0.001^a	3.5	3.5	0.959 ^a
Peggioramento	2.9	4.6	0.315 ^b	19.3	16.1	0.583 ^b
<i>Depressione, %</i>						
Invariato	82.6	76.5		66.7	67.8	
Miglioramento	8.7	16.0	0.107 ^a	10.5	11.8	0.838 ^a
Peggioramento	8.7	7.5	0.883 ^b	22.8	20.4	0.726 ^b
<i>ICD, %</i>						
Invariato	83.6	82.5		80.7	76.2	
Miglioramento	14.4	15.5	0.801 ^a	10.5	15.4	0.496 ^a
Peggioramento	2.0	2.0	0.952 ^b	8.8	8.4	0.982 ^b
<i>Disturbi del sonno, %</i>						
Invariato	83.8	86.3		79.0	78.0	
Miglioramento	10.5	9.1	0.681 ^a	10.5	11.0	0.865 ^a
Peggioramento	5.7	4.6	0.641 ^b	10.5	11.0	0.865 ^b
<i>Ipotensione ortostatica, %</i>						
Invariato	84.5	90.3		66.7	89.4	
Miglioramento	5.8	4.1	0.438 ^a	5.3	4.2	0.485 ^a
Peggioramento	9.7	5.6	0.168 ^b	28.0	6.4	0.00003^b

<i>Discinesie, %</i>						
Invariato	73.4	56.5		84.2	54.2	
Miglioramento	13.3	41.0	0.000007^a	7.0	40.0	0.000002^a
Peggioramento	13.3	2.5	0.007^b	8.8	5.8	0.824^b
<i>Wearing OFF, %</i>						
Invariato	50.0	52.0		56.1	64.8	
Miglioramento	32.7	43.0	0.433^a	26.3	23.9	0.522^a
Peggioramento	17.3	5.0	0.001^b	17.5	11.3	0.191^b
<i>Freezing, %</i>						
Invariato	73.8	77.5		72.0	52.4	
Miglioramento	13.6	11.0	0.480^a	10.5	7.0	0.866^a
Peggioramento	12.6	11.5	0.704^b	17.5	40.6	0.003^b
<i>Cadute, %</i>						
Invariato	71.8	90.3		73.7	67.1	
Miglioramento	23.4	3.5	<0.000001^a	7.0	3.5	0.380^a
Peggioramento	4.8	6.2	0.315^b	19.3	29.4	0.209^b
<i>Disfagia, %</i>						
Invariato	77.8	86.3		75.4	66.9	
Miglioramento	16.3	6.6	0.081^a	8.8	3.0	0.522^a
Peggioramento	5.9	7.1	0.094^b	15.8	20.1	0.773^b
<i>Postura, %</i>						
Invariato	76.7	58.9		51.7	34.5	
Miglioramento	8.7	21.8	0.002^a	15.5	10.6	0.967^a
Peggioramento	14.6	19.3	0.113^b	32.8	54.9	0.007^b
<i>Deambulazione, %</i>						
Invariato	73.8	62.4		55.2	45.1	
Miglioramento	20.4	18.8	0.781^a	8.6	4.9	0.566^a
Peggioramento	5.8	18.8	0.002^b	36.2	50.0	0.013^b
<i>Instabilità Posturale, %</i>						
Invariato	68.9	65.0		53.4	48.6	
Miglioramento	19.4	19.8	0.802^a	13.8	7.7	0.425^a
Peggioramento	19.8	15.2	0.475^b	32.8	43.7	0.316^b
<i>Rialzarsi dalla sedia, %</i>						
Invariato	74.8	78.6		36.2	57.7	
Miglioramento	13.6	11.2	0.531^a	8.6	6.3	0.196^a
Peggioramento	11.7	10.2	0.641^b	55.2	35.9	0.009^b

^a confronto maggiore vs invariato

^b confronto peggiore vs invariato

Test di Fisher

Sottostudio Esplorativo: GBA1

Andando a valutare chi aveva eseguito lo studio genetico per la ricerca di mutazione del gene *GBA1*, i pazienti sottoposti ad impianto avevano eseguito il test durante il decorso clinico nel 53.7% dei casi con riscontro di una variante patogena nel 16.4%. La percentuale di positività nei soggetti analizzati nel gruppo LCIG era del 18.2%, ma in questo gruppo il 37.7% aveva eseguito il test genetico. Nel gruppo DBS la percentuale di coloro che avevano eseguito il test genetico era del 53.7 % e di questi positivi per una variante del gene *GBA1* il 15.6%

La tabella 19 mostra le varianti riscontrate divise per gruppo di appartenenza, con prevalenza per la variante severa c.1448T>C; L444P (40% dei carrier) e lieve c.1226A>G; N370S (32% dei carrier totali).

Tabella 19. Prevalenza nei gruppi delle varianti del gene *GBA1*

	LCIG N (%) 8 (18.2)	DBS N (%) 17 (15.6)	Totali N (%) 25 (16.4)
c.1448T>C; L444P p.(Leu483Pro)	3 (37.5)	7 (41.1)	10 (40.0)
c.1056C>A; Y313X p.(Tyr352Ter)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (4.0)
c.115+1G>A	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.0)
c.1223C>T; T369M p.(Thr408Met)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (8.0)
c.1226A>G; N370S p.(Asn409Ser)	2 (25.0)	6 (35.3)	8 (32.0)
c.576_577delTA p.(Thr193GInfs*68)	1 (12.5)	1 (5.9)	2 (8.0)
c.1342G>C ; D409H p.(Asp448His)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.0)

La Tabella 20 mostra le differenze al basale tra i due gruppi DBS e LCIG in coloro risultati portatori della mutazione del gene *GBA1*. Non vi erano differenze statisticamente significative al basale in termini di dati demografici. Il gruppo LCIG, invece, presentava al basale un ON motorio più severo rispetto al gruppo DBS [media (DS) valori UPDRS parte III in ON-med: LCIG 32.20 (7.30) vs 15.75 (6.15), $p=0.000005$].

Tabella 20. Confronto (media, DS) tra il gruppo LCIG e DBS e per i vari parametri clinici al basale in soggetti risultati positivi alla mutazione *GBA1*.

	GRUPPO	N	Media	DS	<i>p</i>
Età di esordio	LCIG	8	46.38	8.43	<i>0.501</i>
	DBS	16	43.89	9.03	
Durata malattia all'impianto	LCIG	8	12.38	4.47	<i>0.284</i>
	DBS	16	10.18	4.94	
Età all'impianto	LCIG	8	58.75	9.35	<i>0.256</i>
	DBS	16	54.00	9.41	
Sesso Maschile	LCIG	8	5/8		
	DBS	16	10/16		
LEDD	LCIG	8	1366.19	525.75	<i>0.227</i>
	DBS	16	1200.21	445.90	
Peso	LCIG	8	74.63	15.13	<i>0.392</i>
	DBS	16	69.50	12.75	
UPDRS Parte III OFF-Med	LCIG	5	41.73	7.20	<i>0.961</i>
	DBS	17	42.04	13.46	
UPDRS Parte III ON-Med	LCIG	8	32.20	7.30	<i>0.000005</i>
	DBS	17	15.75	6.15	
UPDRS Parte IV	LCIG	8	7.74	3.28	<i>0.053</i>
	DBS	17	5.64	1.89	
MOCA	LCIG	7	23.32	3.99	<i>0.066</i>
	DBS	12	26.08	2.19	
MMSE	LCIG	2	26.00	1.41	<i>0.587</i>
	DBS	8	26.50	1.07	

t-di-Student

Le Tabella 21 e 22 mostrano le modifiche al follow-up nei soggetti che avevano eseguito l'esame genetico confrontando i portatori verso i non portatori della mutazione del gene *GBA1* rispettivamente nel gruppo LCIG (Tabella 21) e nel gruppo DBS (Tabella 22). Nel gruppo LCIG al primo follow up, si assisteva nei non mutati ad un miglioramento maggiore delle fluttuazioni motorie all'UPDRS parte IV ($p=0.003$), che non si conferma al T2 ($p=0.520$). Non si evidenziano invece differenze statisticamente significative nei due tempi di valutazioni per le variazioni del peso corporeo (T1-T0: $p=0.163$ e T2-T0: $p=0.867$), dell'UPDRS parte III (T1-T0: $p=0.928$ e T2-T0: $p=0.679$), della LEDD (T1-T0: $p=0.627$ e T2-T0: $p=0.762$) e del quadro cognitivo (Tabella 21).

Nel gruppo DBS, lo status di portatore della mutazione *GBA1* non comporta modifiche sul piano motorio, sulle fluttuazioni motorie e sul piano cognitivo ai vari follow-up (Tabella 22).

Tabella 21. Differenza media (DS) dei parametri clinici tra T1 e T0 e tra T2 e T0 nel gruppo LCIG.

		<i>T1-T0</i>				<i>T2-T0</i>			
	<i>GBA1</i>	N	Media	DS	<i>p</i>	N	Media	DS	<i>p</i>
Peso	non carrier	32	-1.81	4.69	<i>0.163</i>	13	-2.46	6.28	<i>0.867</i>
	carrier	8	1.00	6.19		3	-1.67	11.59	
UPDRS Parte III ON-Med	non carrier	32	-5.13	6.02	<i>0.928</i>	13	-0.14	11.9	<i>0.679</i>
	carrier	8	-4.93	3.26		3	2.86	8.36	
UPDRS Parte IV	non carrier	32	-3.46	2.17	<i>0.003</i>	10	-2.10	2.85	<i>0.520</i>
	carrier	8	-0.54	2.95		2	-3.50	0.71	
LEDD	non carrier	33	236.98	434.55	<i>0.627</i>	13	365.31	340.64	<i>0.762</i>
	carrier	8	146.92	593.45		3	464.53	1028.53	
MOCA	non carrier	20	-0.67	1.148	<i>0.117</i>	3	-4.33	1.15	<i>0.219</i>
	carrier	7	-1.46	0.98		3	-6.70	2.56	
MMSE	non carrier	5	-2.32	2.57	-	4	-5.90	2.64	-
	carrier	1	-1.00	-		0 ^b	-	-	

t-di-Student

Tabella 22. Differenza media (DS) dei parametri clinici tra T1 e T0 e tra T2 e T0 nel gruppo DBS.

		<i>T1-T0</i>				<i>T2-T0</i>			
	<i>GBAI</i>	N	Media	DS	<i>p</i>	N	Media	DS	<i>p</i>
Peso	non carrier	76	0.64	3.07	<i>0.178</i>	37	1.22	11.87	<i>0.447</i>
	carrier	13	1.92	3.50		10	4.20	5.53	
UPDRS Parte III ON-Med	non carrier	92	-1.66	7.96	<i>0.108</i>	58	5.04	11.01	<i>0.899</i>
	carrier	16	1.72	6.05		14	4.65	6.73	
UPDRS Parte IV	non carrier	92	-3.16	2.77	<i>0.874</i>	58	-2.35	2.76	<i>0.746</i>
	carrier	16	-3.04	3.08		14	-2.62	3.15	
LEDD	non carrier	92	-372.26	390.26	<i>0.980</i>	58	-194.53	454.02	<i>0.293</i>
	carrier	16	-374.84	282.38		14	-328.78	262.99	
MOCA	non carrier	34	-0.56	0.70	<i>0.380</i>	11	-1.27	1.62	<i>0.039</i>
	carrier	10	-0.80	0.92		9	-4.00	3.67	
MMSE	non carrier	13	-0.92	1.70	<i>0.576</i>	8	-2.75	3.10	<i>0.779</i>
	carrier	6	-0.50	0.84		6	-2.33	1.97	

t-di-Student

Valutando il follow-up nei soli pazienti portatori di varianti del gene *GBA1*, ad un anno i pazienti nel gruppo LCIG mostravano un miglioramento del UPDRS parte III, mentre nel gruppo DBS si assisteva ad un lieve peggioramento [differenza media T1-T0 (DS): LCIG -4.93 (3.26) vs DBS 1.72 (6.05), $p=0.009$]. Non differenze statisticamente significative tra i gruppi, si evidenziavano sul controllo delle fluttuazioni motorie (ben controllate) e sui punteggi ottenuti al test cognitivo MOCA (ridotto in ambo i gruppi). All'ultimo follow-up, il beneficio motorio iniziale nel gruppo LCIG veniva perso ed entrambi i gruppi peggioravano sul piano motorio e cognitivo, ma mantenevano un buon controllo sulle fluttuazioni motorie, in assenza di differenze statisticamente significative (Tabella 23). La LEDD invece risulta inferiore nel gruppo DBS ad entrambi i follow-up [differenza media (DS) T1-T0: LCIG 146.92 (593.45) vs DBS -414.68 (318.95), $p=0.016$; differenza media (DS) T2-T0: LCIG 464.53 (1028.53) vs DBS -353.53 (270.94), $p=0.011$].

Tabella 23. Confronto (media, DS) della differenza tra T0 e T1, T0 e T2 tra il gruppo LCIG e DBS e per i vari parametri clinici in soggetti risultati positivi alla mutazione *GBA1*.

		<i>T1-T0</i>				<i>T2-T0</i>			
	GRUPPO	N	Media	DS	<i>p</i>	N	Media	DS	<i>p</i>
Peso	LCIG	8	1.00	6.19	<i>0.665</i>	3	-1.67	11.59	<i>0.231</i>
	DBS	13	1.92	3.50		10	4.20	5.53	
UPDRS	LCIG	8	-4.93	3.26	<i>0.009</i>	3	2.86	8.36	<i>0.693</i>
Parte III ON	DBS	16	1.72	6.05		14	4.65	6.73	
UPDRS Parte IV	LCIG	8	-0.54	2.95	<i>0.070</i>	2	-3.50	0.71	<i>0.708</i>
	DBS	16	-3.04	3.08		14	-2.62	3.15	
LEDD	LCIG	8	146.92	593.45	<i>0.016</i>	3	464.53	1028.53	<i>0.012</i>
	DBS	16	-414.68	318.95		14	-353.53	270.94	
MOCA	LCIG	7	-1.46	0.99	<i>0.176</i>	3	-6.70	2.56	<i>0.272</i>
	DBS	10	-0.80	0.92		9	-4.00	3.67	

t-di-Student

3.5. DISCUSSIONE

Il presente studio rappresenta uno dei confronti più ampi disponibili in letteratura riguardo alle due principali metodiche di trattamento avanzato della MP, basandosi su un campione di 317 pazienti. L'analisi ha messo in evidenza differenze significative tra i gruppi trattati con Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) e Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG), sia per quanto concerne le caratteristiche basali meno sull'evoluzione clinica nel tempo.

Le differenze osservate al basale sono, tuttavia, in accordo con i criteri clinici attualmente adottati per la selezione dei pazienti idonei a ciascuna delle due procedure terapeutiche (Defer et al., 1999; Nijhuis et al., 2021; Rajan et al., 2022). In particolare, i pazienti candidati all'intervento chirurgico con DBS tendono ad essere più giovani, con una durata della malattia inferiore e un minor grado di disabilità motoria (Okun et al., 2004; Moro et al., 2009, 2014). Questi pazienti presentano una risposta soddisfacente alla terapia con levodopa orale in acuto e manifestano fluttuazioni motorie, prevalentemente caratterizzate da periodi OFF (motori) (Moro et al., 2009; Moro et al., 2014). Inoltre, il gruppo in studio sottoposto a DBS non presenta disordini cognitivi e psichiatrici al basale, fattori che costituiscono attualmente controindicazioni per l'approccio neurochirurgico funzionale (Defer et al., 1999; Moro et al., 2009; Moro et al., 2014). Al contrario, i pazienti trattati con LCIG presentano una maggiore severità della sintomatologia motoria e una risposta meno favorevole alla terapia con levodopa orale in acuto, condizione che rende di per sé controindicata la DBS (Defer et al., 1999; Moro et al., 2009; Moro et al., 2014). Questi pazienti, tuttavia, manifestano fluttuazioni motorie che giustificano un trattamento avanzato, prevalentemente caratterizzate da discinesie disabilitanti, piuttosto che da scadimenti motori legati alla fine del dosaggio o da periodi OFF, con un impatto funzionale maggiore, come dimostrato dai punteggi più elevati nella Parte IV dell'UPDRS. Inoltre, il gruppo trattato con LCIG presenta controindicazioni alla DBS, quali il deterioramento cognitivo, le allucinazioni e la depressione (Moro et al., 2009; Moro et al., 2014).

Per quanto riguarda i sintomi assiali, il gruppo trattato con LCIG presenta una prevalenza più elevata di fenomeni di freezing, cadute ricorrenti, alterazioni posturali e disfagia, con punteggi significativamente più alti nelle componenti assiali dell'UPDRS Parte III. Di conseguenza, la risposta relativamente ridotta nell'UPDRS III, da OFF a ON, in seguito all'assunzione di levodopa orale in acuto potrebbe essere attribuita alla maggiore incidenza di sintomi assiali, che spesso non rispondono alla levodopa stessa (Kataoka et al., 2017; Bouça-Machado et al., 2020). Tali sintomi sono generalmente considerati criteri di esclusione per il trattamento con DBS, come sottolineato da Moro e collaboratori (Moro et al., 2009; Moro et al., 2014).

Tuttavia, lo studio non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il discontrollo degli impulsi (ICD), i disturbi del sonno e l'ipotensione ortostatica. Tali fattori, infatti, non rientrano tra i criteri di inclusione o esclusione per le due metodiche terapeutiche in esame. Sebbene i disturbi del controllo degli impulsi possano sollevare preoccupazioni, i più recenti profili clinici per l'indicazione alle terapie avanzate considerano la presenza di ICD come un fenotipo potenzialmente favorevole per entrambe le procedure, in quanto tale condizione potrebbe permettere una riduzione della terapia dopaminergica (Brinker et al., 2023).

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, il gruppo trattato con DBS ha mostrato un numero significativamente maggiore di complicanze immediate, indicando che le controindicazioni a interventi chirurgici invasivi possono escludere alcuni pazienti dalla procedura, con un conseguente aumento del rischio operatorio (Defer et al., 1999; Okun et al., 2004; Moro et al., 2009; Moro et al., 2014).

LCIG

Al follow-up, i pazienti trattati con LCIG hanno mostrato una riduzione del peso corporeo in tutti i tempi di osservazione. Tale calo ponderale è stato ampiamente documentato nella letteratura, con variazioni comprese tra il 6,7% e il 17% del peso corporeo medio (Zibetti et al., 2014; Antonini et al., 2015; Sensi et al., 2017; Fabbri et al., 2019a). Diversi autori hanno attribuito questa perdita di peso alla presenza di disfagia (Menozzi et al., 2021) e a un maggiore dispendio energetico dovuto alle discinesie (Fabbri et al., 2019a). Tuttavia, nel nostro studio, non è stato osservato un cambiamento significativo nelle discinesie rispetto alla condizione pretrattamento, mentre è stato documentato un peggioramento della disfagia. Non si può escludere, comunque, che altri fattori, come modificazioni della flora batterica intestinale, possano contribuire alla perdita di peso, come suggerito da altri autori (Fasano et al., 2015).

Nonostante l'assenza di una riduzione significativa delle discinesie, il nostro studio ha evidenziato una riduzione delle fluttuazioni motorie, come misurato con l'UPDRS Parte IV. Tuttavia, il miglioramento osservato tende a diminuire progressivamente nel tempo, pur mantenendosi comunque superiore rispetto alla condizione preimpianto. La riduzione delle fluttuazioni motorie è stata particolarmente marcata nelle fasi OFF, senza che ciò comportasse un aggravamento delle discinesie, in linea con quanto riportato da altri studi (Wirdefeldt et al., 2016). In effetti, la riduzione del tempo OFF è risultata più significativa rispetto alla riduzione delle discinesie, suggerendo che i pazienti possano preferire uno stato discinetico piuttosto che uno stato OFF o parzialmente ON, in cui i sintomi parkinsoniani, pur lievi, persistono

(Wirdefeldt et al., 2016). Questo dato è stato confermato in due ampi studi, DUOGLOBE (N=195 pazienti) e GREENFIELD (N=145 pazienti), che hanno documentato una riduzione del tempo trascorso in fase OFF rispettivamente di circa 3,3 ore e del 50% circa, durante il periodo di osservazione di 36 mesi (Lopiano et al., 2019; Chaudhuri et al., 2023; Fasano et al., 2023). Nel nostro studio, con un follow-up pari a 5 anni $\pm$ 6 mesi, quindi superiore ai 36 mesi, tale beneficio non è stato mantenuto, ma è stato osservato un ritorno alle condizioni basali, senza peggioramento, con miglioramento globale della Parte IV dell'UPDRS.

I risultati del presente studio sono coerenti con quelli di altre ricerche a lungo termine anche in merito alle modifiche motorie dei pazienti trattati con LCIG. Infatti, pur mostrando un iniziale miglioramento significativo nella parte III dell'UPDRS, tale miglioramento tende a ridursi progressivamente nel tempo, con un deterioramento significativo all'ultimo follow-up (5 anni $\pm$ 6 mesi) (Fernandez et al., 2018; Lopiano et al., 2019; Chaudhuri et al., 2023). Questo peggioramento progressivo sembra riflettere la naturale evoluzione della MP nel corso degli anni, piuttosto che un fallimento della terapia. Questa interpretazione è supportata dal fatto che la dose equivalente giornaliera di levodopa (LEDD) non è stata ridotta, ma anzi è aumentata nel nostro studio. Tuttavia, questo incremento non ha compensato il peggioramento dei sintomi motori.

Sul piano non motorio, è stato osservato un miglioramento nei sintomi legati ai disturbi del comportamento nel sonno (ICD) e alle allucinazioni, in linea con i risultati dello studio GREENFIELD (Lopiano et al., 2019), probabilmente conseguente alla riduzione dei dopaminoagonisti, pur senza modifiche significative nella dose complessiva di levodopa (LEDD). Per quanto riguarda invece la depressione, i disturbi del sonno e l'ipotensione ortostatica, non sono stati rilevati miglioramenti significativi, né peggioramenti. Questi risultati non confermano i benefici osservati in altri studi, che avevano documentato una significativa riduzione dei sintomi non motori, in particolare nelle aree cardiovascolari, gastrointestinali, del sonno, della fatica e dell'umore (Olanow et al., 2014; Antonini et al., 2015; Lopiano et al., 2019; Kamel et al., 2020; Chaudhuri et al., 2023). Tuttavia, seppur esplorati con scale e questionari differenti, suggeriscono una stabilità nella condizione complessiva dei pazienti, senza peggioramenti evidenti.

Nel dominio "non motorio" cognitivo, i pazienti trattati con LCIG hanno mostrato una riduzione progressiva dei punteggi nei test cognitivi MOCA e MMSE. Questi risultati sono in contrasto con quelli di Valldeoriola et al. (2017), che avevano osservato un miglioramento delle performance cognitive in un gruppo di 11 pazienti trattati con LCIG. Gli autori suggeriscono

che i cambiamenti cognitivi osservati potrebbero essere legati agli effetti positivi della levodopa sulla funzione cognitiva (Cools et al., 2002; Kulisevsky et al., 2000; Muslimovic et al., 2005). In modo simile, Aarsland e colleghi (2017) hanno riscontrato che il 28% dei pazienti con MCI al momento dell'inizio della terapia orale è tornato a uno stato di funzione cognitiva normale al follow-up. Tuttavia, gli studi longitudinali GREENFIELD e DUOGLOBE riportano un miglioramento iniziale nei domini cognitivi di "attenzione/memoria" e "umore/cognizione" fino a 24 mesi, seguito da un progressivo declino nei periodi successivi (Lopiano et al., 2019; Chaudhuri et al., 2023). Questi risultati sono in linea con quanto osservato nel nostro studio, suggerendo che i benefici cognitivi del trattamento con LCIG potrebbero essere esclusivamente temporanei. Pertanto, i benefici complessivi del trattamento con LCIG sulla funzione cognitiva rimangono ancora incerti e non sono stati pienamente confermati dalla recente revisione sistematica di Nijhuis et al. (2021). Risulta quindi necessario condurre ulteriori studi focalizzati specificamente sull'effetto del LCIG sulla funzione cognitiva, per comprendere meglio l'impatto di questa terapia su questo aspetto cruciale della MP.

I sintomi assiali, come alterazioni posturali, difficoltà nella deambulazione e instabilità posturale, sono tra i più invalidanti nella MP e, come noto, risultano spesso difficili da trattare con la sola terapia orale. Sebbene il trattamento con LCIG sembri portare a miglioramenti, la risposta al trattamento è variabile e i benefici a lungo termine non sempre persistono. Diversi studi hanno dimostrato che, con un follow-up massimo di 52 settimane, la LCIG può migliorare significativamente la deambulazione, la stabilità posturale e ridurre i tempi necessari per alzarsi (Cossu et al., 2015; Rispoli et al., 2018; Imbalzano et al., 2024). Nei pazienti del nostro studio, questi miglioramenti sono stati osservati nella fase iniziale del trattamento, ma tendono a diminuire nel corso del follow-up superiore a 52 settimane.

Per quanto riguarda le alterazioni posturali, come camptocormia e sindrome di Pisa, sebbene inizialmente si siano osservati miglioramenti, numerosi studi suggeriscono una perdita dei benefici della LCIG nel lungo periodo. Anche nel nostro studio, è stato riscontrato un progressivo deterioramento della postura e un aumento della disabilità dopo circa quattro anni di trattamento, risultati che sono in linea con quelli di altri lavori (Fabbri et al., 2019b; Morales-Briceño et al., 2019; Fabbri et al., 2020a; Imbalzano et al., 2022; Fasano et al., 2023).

Infine, i benefici osservati sul freezing della deambulazione sono risultati variabili nel tempo. Studi condotti da Cossu e collaboratori (7 pazienti) e da Rispoli et al. (15 pazienti) hanno mostrato miglioramenti significativi del punteggio FOG fino a 52 settimane di osservazione (Cossu et al., 2015; Rispoli et al., 2018). A lungo termine, Zibetti et al. (2018), in uno studio su

32 pazienti con Psuedo-ON FOG, hanno osservato un miglioramento dose-dipendente del sintomo, valutato all'item della scala UPDRS parte III. Tuttavia, nel nostro studio, non sono stati osservati cambiamenti significativi nel FOG nei pazienti, come analizzato mediante variabile dicotomica assenza/presenza, confermano i risultati dello studio COSMOS, che ha arruolato un numero maggiore di pazienti (387) e non ha riscontrato modifiche significative nel freezing della marcia durante il follow-up fino a cinque anni (Fasano et al., 2023).

Questa discrepanza sulla valutazione del FOG potrebbe derivare dalle differenze nelle metodologie di osservazione del freezing (Questionario FOG, UPDRS III e assenza/presenza). Questi dati suggeriscono che la LCIG può essere efficace nel trattamento dei sintomi assiali, in particolare nel breve-medio termine, probabilmente grazie alla capacità di mantenere livelli dopaminergici più stabili (Shackelford et al., 2022). Tuttavia, i benefici tendono a diminuire nel lungo periodo, probabilmente a causa della progressione naturale della malattia e del coinvolgimento di meccanismi non dopaminergici.

La procedura, infine, ha apportato numerose complicanze a lungo termine, note in letteratura, quali disfunzioni del dispositivo, neuropatia e calo ponderale (Rispoli et al., 2017; Sensi et al., 2017; Fabbri et al., 2019a; Lopiano et al., 2019; Chaudhuri et al., 2023) che tuttavia non hanno portato a sospensione del trattamento stesso, suggerendo che i benefici percepiti superavano gli eventuali effetti collaterali.

DBS

Al follow-up, i pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (DBS) hanno mostrato un aumento del peso corporeo. Questo risultato è in linea con quanto riportato in diversi studi, i quali suggeriscono che tale aumento sia dovuto a multipli fattori (Aiello et al., 2017; Steinhardt et al., 2023; Shaheen et al., 2024). Ad esempio, la stimolazione della regione limbica del nucleo subtalamico (STN-DBS) provoca cambiamenti significativi nel metabolismo, influenzando i livelli di insulina e la resistenza periferica a essa (Steinhardt et al., 2023). Inoltre, la riduzione dei movimenti involontari, come tremori e discinesie, osservata nei pazienti trattati con DBS, comporta una diminuzione del dispendio energetico rispetto alla fase preimpianto (Shaheen et al., 2024). Infine, il miglior controllo dei sintomi della malattia di Parkinson ottenuto con DBS può, paradossalmente, ridurre l'attività fisica dei pazienti, poiché non sentono più la necessità di compensare i deficit motori preesistenti, con una conseguente riduzione del consumo calorico (Aiello et al., 2017; Shaheen et al., 2024).

Il beneficio motorio a breve termine della DBS è ampiamente documentato, i pazienti, infatti, mostrano prestazioni motorie eccellenti dopo l'impianto (Follett et al., 2010; Wagle et al., 2014). Tuttavia, l'andamento a lungo termine dei benefici motori resta oggetto di discussione. Diversi studi e revisioni successive hanno esplorato questo aspetto, riportando risultati contrastanti. Limousin e collaboratori hanno osservato un miglioramento complessivo dei sintomi motori fino a 10 anni dopo l'intervento, sebbene, a cinque anni, sia stato rilevato un aumento della disabilità globale, attribuibile alla progressione della neurodegenerazione sottostante alla malattia di Parkinson (Limousin et al., 2019). Risultati simili sono stati riportati in altri studi che hanno esaminato in particolare i benefici motori nella condizione "OFF terapia" (Rizzone et al., 2014; Xu et al., 2018; Jiang et al., 2023). In particolare, Rizzone e colleghi, in uno studio su 26 pazienti seguiti per 11 anni dopo l'impianto di stimolazione del nucleo subtalamico (STN-DBS), hanno osservato un miglioramento del 35,8% dei sintomi motori nella condizione "OFF terapia" rispetto alla situazione preoperatoria (Rizzone et al., 2014). Allo stesso modo, Xu et al. hanno documentato un significativo miglioramento dei punteggi UPDRS III in OFF terapia, e in particolare dei sottopunteggi relativi a tremore, rigidità e bradicinesia, in 80 pazienti seguiti per circa 5 anni dopo l'intervento, senza tuttavia osservare miglioramenti significativi nella condizione "ON terapia" (Xu et al., 2018). Infine, anche Jiang et al. hanno evidenziato un significativo miglioramento dei sintomi motori in condizione "off-farmaco/on-stimolazione", con benefici che persistevano nel lungo termine, sebbene una riduzione progressiva nel tempo (Jiang et al., 2023). Nel presente studio, i risultati relativi agli outcome motori sono parzialmente in linea con quanto riportato in letteratura. Sebbene si osservi una riduzione dei punteggi della scala UPDRS III in condizioni di OFF terapia e in sola stimolazione STN-DBS già dal primo follow-up rispetto ai valori basali, tale riduzione non raggiunge la significatività statistica, probabilmente a causa della parziale mancanza di dati retrospettivi ($p=0.072$). Tuttavia, i pazienti inclusi nello studio mostrano un miglioramento significativo sia della scala UPDRS Parte III che della scala H&Y nelle fasi iniziali, in condizioni di ON terapia e ON stimolazione, miglioramenti che tendono a ridursi progressivamente con l'avanzare della malattia. Questo fenomeno conferma come la progressiva perdita dei benefici motori nel tempo sia correlata alla continua neurodegenerazione e al conseguente peggioramento dei sintomi motori resistenti alla levodopa, come evidenziato da numerosi studi precedenti (Rodriguez-Oroz et al., 2012; Rizzone et al., 2014; Xu et al., 2018; Limousin et al., 2019; Bove et al., 2021; Jiang et al., 2023; Bulut et al., 2024). La DBS è anche ampiamente riconosciuta come una procedura chirurgica efficace nel trattamento delle complicanze motorie legate alla terapia con levodopa, in particolare le discinesie, e nella riduzione dei tempi di OFF (Follett et al., 2010;

Rodriguez-Oroz et al., 2012; Wagle et al., 2014). Questo beneficio è duraturo, con effetti che persistono fino a 15 anni dall'impianto (Rizzone et al., 2014; Bove et al., 2021). Il miglioramento dei sintomi causati dall'iperstimolazione dopaminergica, come le discinesie, è strettamente associato a una significativa riduzione della terapia dopaminergica, con una stabilità di questo effetto nel tempo (Follett et al., 2010; Mansouri et al., 2018; Rodriguez-Oroz et al., 2012; Rizzone et al., 2014; Xu et al., 2018; Limousin et al., 2019; Bove et al., 2021; Jiang et al., 2023; Bulut et al., 2024). Il nostro studio conferma questi risultati, evidenziando un beneficio persistente della DBS nelle fluttuazioni motorie, sia in termini di riduzione dei tempi di OFF che delle discinesie, accompagnato da una riduzione stabile delle dosi equivalenti di levodopa (LEDD), con un effetto più marcato nella prima valutazione rispetto all'ultima.

Sul piano non motorio, numerosi studi hanno evidenziato che la DBS apporta significativi benefici nei sintomi non motori, con un miglioramento della qualità della vita dei pazienti (Jost et al., 2021; Eghlidos et al., 2024). Una recente metanalisi e revisione sistematica ha confermato una riduzione dei punteggi relativi ai disturbi del sonno, nonché miglioramenti in altre aree, tra cui sintomi “miscellanei”, disturbi urinari e sintomi sessuali. Al contrario, non sono stati osservati cambiamenti significativi nei sintomi gastroenterici, vascolari e nelle allucinazioni (Eghlidos et al., 2024). Tuttavia, gli effetti della DBS sul sonno sembrano essere principalmente neutri o, al massimo, moderatamente positivi (Bargiotas et al., 2017; Wadhwa et al., 2024; Eghlidos et al., 2024), in linea con i risultati del nostro studio, che ha documentato una stabilità a lungo termine nelle allucinazioni, nei disturbi del sonno e nell'ipotensione ortostatica.

Per quanto riguarda i sintomi psichiatrici, i pazienti inclusi nello studio hanno mostrato un miglioramento iniziale dei sintomi depressivi e del disturbo da controllo impulsivo (ICD), ma tale miglioramento è diminuito nel tempo, tornando ai livelli pretrattamento dopo cinque anni. I primi studi sulla DBS suggerivano un peggioramento della depressione nei pazienti trattati, con un aumento del rischio di suicidio (Follett et al., 2010). Tuttavia, le evidenze più recenti indicano che la DBS può avere effetti positivi sui sintomi depressivi e ansiosi, con miglioramenti più marcati nel breve termine, ma una tendenza alla riduzione durante il follow-up (Couto et al., 2014; Georgiev et al., 2021; Bacur et al., 2022). Dal punto di vista della sicurezza, la DBS è generalmente ben tollerata per quanto riguarda gli effetti su depressione e ansia, indipendentemente dal target scelto, con un tasso di suicidi dopo STN-DBS inferiore allo 0,5% (Couto et al., 2014; Kennis et al., 2023). Tuttavia, il decorso di questi sintomi a lungo termine rimane ancora poco esplorato, e potrebbe esserci un peggioramento della depressione

legato a una crescente insoddisfazione dei pazienti, dovuta a un aumento delle aspettative nei confronti del trattamento nel lungo periodo (Salinas et al., 2024).

Le modifiche al quadro non motorio riguardano anche l'ambito cognitivo. Le evidenze si sono accumulate a favore dell'affermazione che la STN-DBS possa essere dannosa per le performance cognitive, comportando lo sviluppo o la progressione di un lieve deterioramento cognitivo (MCI) verso la demenza (Rizzone et al., 2014; Nassery et al., 2016; Georgiev et al., 2021; Bacur et al., 2022; Razmkon et al., 2024). Gli effetti cognitivi associati alla stimolazione del nucleo pallido interno (GPi-DBS), invece, sono meno definiti e necessitano di ulteriori approfondimenti. Ad oggi, la presenza di una lieve disfunzione cognitiva preimpianto non rappresenta una controindicazione assoluta alla DBS, poiché i rischi e i benefici della chirurgia devono essere valutati caso per caso, in base alle specifiche condizioni del paziente. Inoltre, l'assenza di studi sulla DBS in pazienti con demenza limita la possibilità di definire con certezza gli esiti cognitivi in questi soggetti. Tuttavia, ricerche più recenti suggeriscono che gli esiti cognitivi potrebbero essere migliori quando l'intervento chirurgico viene effettuato nelle fasi più precoci della malattia (Schuepbach et al., 2013); ma a lungo termine, i pazienti sottoposti a STN-DBS mostrano un progressivo peggioramento della fluenza verbale, della memoria e delle funzioni esecutive (Rizzone et al., 2014; Georgiev et al., 2021; Bacur et al., 2022; Razmkon et al., 2024). In linea con quanto riportato in letteratura, anche i pazienti sottoposti a DBS nel nostro studio hanno evidenziato un deterioramento progressivo dei punteggi al MOCA e MMSE, con maggior probabilità di insorgenza di MCI a cinque anni dall'impianto, non correlate con età del paziente e durata di malattia, suggerendo che sia la stimolazione stessa a innescare modifiche nei circuiti cognitivi (David et al., 2020; Razmkon et al., 2024). David e collaboratori hanno proposto un modello oscillatorio modificato della disfunzione dei gangli basali, ipotizzando che esistano frequenze pro-cognitive e anti-cognitive, come d'altronde per le frequenze motorie. Tuttavia, le frequenze cognitive si differenziano da quelle motorie, e la banda beta (alta frequenza), che generalmente risulta positiva per gli esiti motori, potrebbe invece avere effetti negativi sulla cognizione. Questo evidenzia come le alte frequenze utilizzate per il controllo dei sintomi motori della MP possano indurre disfunzioni cognitive. Pertanto, per ottenere benefici sia motori che cognitivi, la STN-DBS dovrebbe essere in grado di potenziare l'attività oscillatoria correlata sia alla funzione motoria che a quella cognitiva (David et al., 2020).

Infine, per quanto riguarda i sintomi assiali e i disturbi della deambulazione, l'impatto della DBS rimane ancora incerto. Sebbene le modifiche nei parametri di stimolazione possano

potenzialmente apportare benefici (Pozzi et al., 2022), tali modifiche non sono state oggetto di valutazione nel presente studio.

Tra i sintomi assiali, l'instabilità posturale rappresenta generalmente una manifestazione delle fasi avanzate della MP (Wenning et al., 1999; Williams et al., 2006; Aleksovski et al., 2018). Tuttavia, questa condizione è stata osservata nel 20% dei pazienti con MP nelle fasi iniziali, raggiungendo fino al 90% dei pazienti dopo 15 anni dalla diagnosi (Jankovic et al., 1990; Hely et al., 2005). Nel presente studio, si è osservato un iniziale miglioramento nell'instabilità posturale, che però è stato progressivamente perso nel corso del follow-up. In effetti, indipendentemente dalla stimolazione, diversi studi documentano, dopo un iniziale miglioramento, un successivo deterioramento del controllo posturale, evidenziando la carenza di prove sufficienti per raccomandare la DBS come trattamento specifico per i problemi di equilibrio (Rodriguez-Oroz et al., 2012; Limousin et al., 2019; Brozova et al., 2021; Jiang et al., 2023; Morton et al., 2024). Tale evoluzione sembra essere in linea con la progressione neurodegenerativa della malattia, che comporta un aggravamento della disfunzione dopaminergica e colinergica, le quali contribuiscono al deterioramento delle funzioni cognitive e all'integrazione sensoriale, essenziale per il mantenimento della stabilità posturale (Gu et al., 2014; Herman et al., 2014; Crouse et al., 2016; Muller et al., 2019).

Analogamente, il 22% dei pazienti con MP presenta alterazione posturale assiale come la camptocormia (Tiple et al., 2009; Ali et al., 2018). La DBS ha dimostrato di essere efficace nel trattamento della camptocormia, con una significativa riduzione dell'angolo di flessione, più pronunciata nei pazienti con sintomi gravi (angolo maggiore) e di recente insorgenza (Wang et al., 2022). Nel presente studio, i pazienti trattati con DBS non hanno mostrato beneficio significativo sulla postura. È possibile che la durata media della malattia al momento dell'impianto (11,4 anni, con deviazione standard di 4,7) non consenta un miglioramento significativo dei sintomi, a causa di modificazioni strutturali secondarie come fibrosi e sostituzione adiposa dei muscoli (Wrede et al., 2012; Schulz-Schaeffer et al., 2015; Ruttiman et al., 2018). Inoltre, con la progressione clinica della MP, i pazienti sviluppano frequentemente disturbi del cammino e blocchi motori (freezing of gait, FOG), che risultano strettamente correlati alla gravità della bradicinesia, rigidità e instabilità posturale (Macht et al., 2007). Nel presente studio, si è osservato un progressivo deterioramento della deambulazione e un aumento del FOG, con un incremento del rischio di cadute e conseguente insoddisfazione da parte dei pazienti. Sebbene in molti studi tali fenomeni si manifestino generalmente dopo 5-10 anni di trattamento (Limousin et al., 2019; Brozova et al., 2021; Jiang et al., 2023), nel nostro studio il

cammino peggiora fin dalle prime osservazioni post-impianto. Il deterioramento graduale della deambulazione è solitamente attribuito alla progressione naturale della malattia, ma tale fenomeno potrebbe essere anche il risultato di una diminuzione dell'effetto benefico della stimolazione nel tempo o, in alcuni casi, di un effetto negativo della stimolazione stessa (Cossu et al., 2017). Alcuni autori considerano il peggioramento della deambulazione come una complicanza della terapia cronica con DBS (Ahrweiller et al., 2019). Tuttavia, uno studio osservazionale di Cavallieri et al. (2023), condotto su 25 pazienti con un follow-up mediano di 5 anni dopo STN-DBS, ha mostrato che sia la sola stimolazione che i farmaci orali riducono la durata totale del "Time Up and Go" (TUG) e la maggior parte delle sue fasi, suggerendo un beneficio a lungo termine sulla deambulazione. La terapia dopaminergica si presentava con un effetto più marcato rispetto alla sola stimolazione, ma lo studio ha evidenziato che nel lungo termine la STN-DBS può comunque contribuire al miglioramento della deambulazione, specialmente quando combinata con la terapia dopaminergica, che continua a mantenere un effetto benefico sostanziale (Cavallieri et al., 2023). La mancanza di dati strumentali e metodologie uniformi tra gli studi e nel presente lavoro potrebbe spiegare questa discordanza nei risultati.

Per quanto riguarda il FOG, è stato osservato che questo sintomo risulta più grave in assenza di terapia dopaminergica, mentre viene alleviato dalla stessa, sebbene non completamente risolto (Marchese et al., 2000; Arias et al., 2008). La riduzione della LEDD nel nostro gruppo potrebbe contribuire alla progressione del FOG. Tuttavia, non sempre la terapia con levodopa è in grado di migliorare il FOG, poiché alcuni pazienti manifestano una forma di FOG "resistente alla levodopa" (ON-FOG) (Sun et al., 2023). Inoltre, prestazioni cognitive peggiorate, in particolare nella funzione esecutiva, che si manifestano durante il decorso clinico e che influenzano le risposte inadeguate durante gli "impacci" nel cammino, sono state riscontrate nei pazienti con FOG, rispetto a quelli che non presentano questo sintomo (Vandenbossche et al., 2013). Nel nostro studio, la progressione del deficit cognitivo potrebbe aver influito sul limitato beneficio della DBS sul FOG.

LCIG vs DBS

Attualmente, gli studi comparativi tra le due metodiche terapeutiche sono limitati. A nostra conoscenza, il presente studio rappresenta uno dei più ampi (N=317) a confrontare la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e la terapia infusionale con Gel di Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel (LCIG), evidenziando un impatto positivo significativo del trattamento in

entrambi i gruppi, sia sul piano motorio che sulle fluttuazioni motorie, senza differenze sostanziali tra i due trattamenti. Il beneficio terapeutico è più marcato durante il primo anno di trattamento, e il pattern di progressione dei sintomi nel tempo non mostra differenze significative tra le due metodiche. In particolare, a lungo termine, si osserva una perdita del miglioramento motorio, mentre il miglioramento delle fluttuazioni motorie persiste. Entrambi i trattamenti mostrano un'efficacia comparabile, suggerendo che le caratteristiche iniziali dei pazienti non sembrano essere predittive dell'outcome.

Pur mostrando entrambi i gruppi un miglioramento delle fluttuazioni motorie, i pazienti sottoposti a DBS presentano un miglioramento più significativo nelle discinesie, con una differenza che persiste anche a lungo termine. Per quanto riguarda la riduzione del tempo in fase OFF, entrambi i gruppi mostrano un beneficio, maggiore inizialmente nel gruppo DBS. Questa differenza potrebbe essere correlata alla riduzione della dose equivalente di levodopa (LEDD) nei pazienti trattati con DBS, rispetto all'incremento della LEDD nel gruppo LCIG, suggerendo che i pazienti in quest'ultimo gruppo possano preferire uno stato discinetico piuttosto che uno stato OFF o parzialmente ON, in cui i sintomi parkinsoniani, pur lievi, persistono (Wirdefeldt et al., 2016). Questi risultati sono in linea con quanto riportato in letteratura. Infatti, Elia et al. hanno confrontato le fluttuazioni motorie in tre gruppi di pazienti in trattamento con Device-Assisted Therapies (DAT) (N=10 per ciascun gruppo: LCIG, DBS, e apomorfina), evidenziando tempi in fase OFF comparabili tra i gruppi DBS e LCIG, ma un grado di discinesie maggiore nel gruppo LCIG. Merola et al. hanno confermato un miglioramento maggiore nelle discinesie in 20 pazienti sottoposti a STN-DBS, confrontandoli con 20 pazienti trattati con LCIG, seguiti per 5 anni. Oltre a valutare le fluttuazioni motorie, il gruppo ha esaminato anche il quadro motorio in fase ON tramite l'UPDRS parte III, mostrando un miglioramento simile nel punteggio tra i due gruppi, come nel presente studio (Merola et al., 2011; Merola et al., 2016). Ulteriori conferme derivano da uno studio di confronto condotto dal gruppo di Dafsari su un numero maggiore di pazienti (101 con STN-DBS, 39 trattati con infusione sottocutanea di apomorfina e 33 con LCIG) (Dafsari et al., 2019).

Le modifiche osservate nel quadro discinetico, inoltre, potrebbero anche spiegare le variazioni di peso tra i gruppi: un incremento di peso nei pazienti trattati con DBS e una riduzione nei pazienti trattati con LCIG. Queste differenze potrebbero essere parzialmente correlate al diverso dispendio energetico, derivante dalla riduzione delle discinesie nel gruppo DBS e dall'aumento delle discinesie nel gruppo LCIG (Fasano et al., 2015; Aiello et al., 2017; Fabbri et al., 2019a; Steinhardt et al., 2023; Shaheen et al., 2024).

Sul piano non motorio, invece, vi sono meno evidenze. Dafsari e collaboratori hanno confrontato nel loro lavoro gli outcome non motori, riportando benefici sul piano dell'umore, della cognizione, del sonno e della fatica per i gruppi STN-DBS e LCIG. Inoltre, solo il gruppo DBS ha mostrato un impatto positivo sulle funzioni urinarie e sessuali, mentre il gruppo LCIG ha beneficiato di un miglioramento sui sintomi gastrointestinali (Dafsari et al., 2019). Tuttavia, il nostro studio non ha valutato i sintomi non motori con questionari analoghi a quanto fatto da Dafsari et al. Le funzioni gastroenteriche e genitourinarie non sono state valutate, così come la fatica e il dominio miscellaneo. Al contrario, la valutazione dell'umore e dei disturbi del sonno non ha mostrato modifiche significative nei due gruppi rispetto al basale e la valutazione dell'ipotensione ortostatica, invariata nello studio di Dafsari et al., ha mostrato un peggioramento a lungo termine nel gruppo trattato con LCIG (Dafsari et al., 2019).

Per quanto riguarda gli effetti cognitivi, il nostro studio ha rilevato un peggioramento cognitivo in entrambi i gruppi, con un peggioramento significativamente maggiore nel gruppo LCIG. Questo contrasta con quanto riportato da Valdeoriola et al., che hanno confrontato il quadro neuropsicologico di 12 pazienti trattati con DBS, 11 con LCIG e 23 con terapia medica standard, osservando un miglioramento in alcuni domini cognitivi (ad esempio apprendimento, richiamo ritardato, compiti di riconoscimento e apatia) nei pazienti trattati con LCIG, rispetto a quelli trattati con STN-DBS o terapia medica standard, dopo un anno di trattamento (Valdeoriola et al., 2017). Gli autori suggeriscono che la LCIG potrebbe quindi rappresentare un'opzione terapeutica più vantaggiosa rispetto alla STN-DBS per migliorare alcuni aspetti cognitivi, in cui i cambiamenti potrebbero essere attribuiti agli effetti positivi della levodopa sulla cognizione (Cools et al., 2002; Kulisevsky et al., 2000; Muslimovic et al., 2005). Le differenze nelle batterie neuropsicologiche, incomplete nel nostro studio, potrebbero in parte giustificare questi dati discordanti. Tuttavia, una revisione sistematica e una metanalisi bayesiana delle ricerche precedenti sull'efficacia della LCIG e della STN-DBS non hanno mostrato prove forti a favore del miglioramento cognitivo nel gruppo LCIG rispetto alla STN-DBS (Nijhuis et al., 2021; Antonini et al., 2022). Questi stessi autori, invece, hanno confermato l'efficacia superiore della DBS nel migliorare le discinesie e le fluttuazioni motorie (UPDRS-IV) ed effetti comparabili sulla funzione motoria (UPDRS III) e sulla tollerabilità (Nijhuis et al., 2021; Antonini et al., 2022).

Sebbene i trattamenti siano generalmente ben tollerati, possono comportare complicanze a medio e lungo termine, che nel nostro studio si sono manifestate principalmente nel gruppo trattato con LCIG, confermando quanto riportato da altri autori (Merola et al., 2011; Merola et al., 2016).

Per quanto riguarda i sintomi assiali, a nostra conoscenza non esistono studi che confrontano direttamente le due metodiche. Tuttavia, in entrambi i gruppi si osserva un miglioramento durante il primo anno di follow-up. Il confronto diretto tra i due gruppi evidenzia che il gruppo DBS ha mostrato miglioramenti più significativi nella postura, ma ha avuto un peggioramento più marcato della deambulazione e ha ottenuto un miglioramento minore delle cadute rispetto al gruppo LCIG. Con il progredire della malattia e del trattamento, si osserva un peggioramento progressivo dei sintomi in entrambi i gruppi, ma tale deterioramento è più marcato nel gruppo DBS, che presenta un peggioramento significativamente maggiore del freezing, della deambulazione e dei disturbi posturali. Al contrario, i pazienti trattati con LCIG mostrano un peggioramento maggiore nella capacità di alzarsi dalla sedia rispetto al gruppo DBS.

In sintesi, i sintomi assiali rispondono meno favorevolmente rispetto ad altri sintomi motori a lungo termine in entrambi i gruppi e richiedono un approccio terapeutico mirato, oltre a un monitoraggio continuo. Tuttavia, i pazienti trattati con DBS sembrano trarre minori benefici da questo trattamento per quanto riguarda i sintomi assiali, suggerendo la necessità di personalizzare gli interventi terapeutici per ottimizzare i risultati clinici a lungo termine in questo gruppo, eventualmente ricorrendo all'utilizzo della LCIG (Elkouzi et al., 2019).

Studi randomizzati e con valutazioni strumentali oltre che cliniche, sono necessari per valutare le eventuali differenze di progressione e risposta ai sintomi nei due gruppi.

LCIG, DBS e GBA1

Nel nostro gruppo di studio, il 53,7% dei pazienti ha effettuato un'indagine genetica per la ricerca della mutazione nel gene *GBA1*, con una prevalenza di mutazione del 16,4%. Questo dato è in linea con quanto riportato in letteratura, dove la prevalenza della mutazione nella MP varia tra il 9% e il 20%, a seconda degli studi (Sidransky et al., 2012; Cilia et al., 2016; den Heijer et al., 2020; Blauwendraat et al., 2020). Le mutazioni nel gene *GBA1* sono frequentemente riscontrate nella MP, e i pazienti portatori di tali mutazioni presentano un rischio maggiore di fluttuazioni motorie e discinesie, fattori che possono renderli eleggibili per trattamenti avanzati. Nel nostro studio, la percentuale di pazienti con mutazione nel gruppo trattato con LCIG è del 18,2%, mentre nel gruppo trattato con DBS è del 15,6%, confermando quanto riportato in altre ricerche, secondo cui la probabilità di riscontrare una mutazione nel gene *GBA1* nei pazienti trattati con DBS varia tra il 3% e il 20% (Angeli et al., 2013; Pal et al., 2016; Mangone et al., 2020; Avenali et al., 2024).

Negli ultimi anni, l'interesse per l'influenza del background genetico sugli esiti del trattamento con LCIG è notevolmente aumentato. Thaler et al. (2024), in uno studio condotto su 90 pazienti, di cui 23 portatori di mutazioni nel gene *GBA1*, hanno osservato che il trattamento con LCIG è stato ben tollerato in entrambi i gruppi, sebbene nel gruppo con mutazione *GBA1* sia stata riscontrata una maggiore incidenza di allucinazioni. In modo simile, Balestrino e colleghi (2024) hanno documentato un esito positivo sia sul piano clinico che neuropsicologico in 5 pazienti portatori della mutazione *GBA1*, senza riscontrare effetti cognitivi negativi. I risultati del nostro studio sono coerenti con queste evidenze, mostrando benefici sia sul piano motorio che non motorio, senza segnalare una progressione del deterioramento cognitivo. Tuttavia, le fluttuazioni motorie sembrano essere meglio controllate nei pazienti non portatori della mutazione. Sulla base di questi dati, il background genetico non sembra influenzare negativamente l'esito del trattamento con LCIG, anche se sono necessari studi su campioni più ampi per confermare ulteriormente questi risultati.

L'interesse per la valutazione genetica è particolarmente rilevante, invece, nei pazienti trattati con DBS, poiché le mutazioni nel gene *GBA1* sembrano influenzare gli esiti del trattamento. Sebbene la STN-DBS porti a un miglioramento motorio a breve termine, con una riduzione del 40% del punteggio UPDRS III, i benefici tendono a diminuire nel lungo periodo, con un peggioramento dei sintomi assiali e un aumento della rigidità (Lesage et al., 2011; Angeli et al., 2013; Lythe et al., 2017). Più preoccupanti sono gli effetti non motori, in particolare sul deterioramento cognitivo. Studi retrospettivi suggeriscono che nei pazienti con mutazioni *GBA1* trattati con DBS si osserva una progressione cognitiva più rapida rispetto ai pazienti non portatori di mutazioni o con altre mutazioni genetiche.

Diversi studi, tra cui quelli di Weiss et al. e Angeli et al., evidenziano che i portatori di mutazioni *GBA1* trattati con DBS presentano un tasso di declino cognitivo superiore rispetto ai pazienti non portatori (Weiss et al., 2012; Angeli et al., 2013). Ad esempio, Lythe et al. riportano una performance cognitiva peggiore a 7,5 anni dal trattamento con DBS nei pazienti portatori di mutazioni *GBA1* (Lythe et al., 2017). Studi più recenti, confermano questa progressione cognitiva nei pazienti con mutazioni *GBA1* trattati con DBS, suggerendo che il declino cognitivo dipenda dalla gravità della mutazione genetica (Pal et al., 2022). Tuttavia, l'ultimo lavoro sul tema di Avenali e collaboratori che ha coinvolto 365 pazienti con Parkinson trattati con DBS, conferma che, sebbene vi sia un miglioramento motorio, i portatori della mutazione *GBA1* tendono a presentare una lieve riduzione dei punteggi cognitivi, senza però sviluppare demenza a 5 anni (Avenali et al., 2024).

I dati del presente studio, sebbene con un numero limitato di pazienti trattati con DBS, non mostrano differenze significative tra portatori e non portatori di mutazioni nel gene *GBA1*, sia per quanto riguarda il beneficio motorio che le modifiche non motorie, incluso il quadro cognitivo, dopo il trattamento chirurgico. Questi risultati sottolineano l'importanza di condurre ulteriori studi per valutare l'esito cognitivo in relazione al background genetico nei pazienti sottoposti a DBS, poiché, al momento, le indicazioni sulla sicurezza del trattamento rimangono ancora incerte.

Confrontando i pazienti portatori di mutazioni *GBA1* trattati con LCIG con quelli trattati con DBS, non emergono differenze significative nelle caratteristiche clinico-demografiche, ad eccezione di una maggiore severità motoria nel gruppo trattato con LCIG in ON terapia. I pazienti trattati con LCIG mostrano un miglioramento iniziale significativo delle funzioni motorie, che tuttavia tende a diminuire nel lungo termine. Al contrario, i pazienti trattati con DBS presentano un lieve peggioramento della funzionalità motoria sin dalle prime fasi post-impianto. Pertanto, a lungo termine, non si osservano differenze nel deterioramento del controllo motorio tra i due trattamenti. Nonostante il beneficio limitato sugli aspetti motori, entrambi i gruppi mostrano un miglioramento simile nelle fluttuazioni motorie, che persiste anche a lungo termine. Per quanto riguarda la funzione cognitiva, non si osservano differenze tra i due gruppi nel progressivo declino del quadro cognitivo, suggerendo che l'impatto sul deterioramento cognitivo sia simile per entrambi i trattamenti.

In sintesi, questo studio rappresenta il primo confronto diretto tra DBS e LCIG nei pazienti portatori di mutazioni *GBA1*. I risultati ottenuti indicano una pari efficacia nel controllo delle fluttuazioni motorie, un beneficio meno duraturo sul piano motorio e nessuna differenza significativa nell'evoluzione cognitiva tra i due trattamenti. In questo campione, la presenza della mutazione *GBA1* non sembra quindi influenzare significativamente la risposta ai trattamenti rispetto alla popolazione generale.

Per confermare questi risultati e approfondire l'eventuale impatto della mutazione *GBA1* sui due trattamenti e successive scelte terapeutiche mirate, sono necessari studi randomizzati e multicentrici su coorti di pazienti più ampie.

3.6. CONCLUSIONI

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa e progressiva. Quando le fluttuazioni motorie e i sintomi motori/non motori non sono controllabili con la terapia orale, è necessario ricorrere a terapie avanzate come la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e la levodopa-carbidopa intestinale (LCIG). Entrambe le terapie si sono rivelate efficaci nel migliorare i sintomi motori e le fluttuazioni motorie, con benefici maggiori nel primo anno di trattamento piuttosto che nel lungo termine e un miglioramento delle discinesie in favore della DBS. Il deterioramento cognitivo è proseguito indipendentemente dal trattamento sia nell'intero gruppo di studio, sia nel sottogruppo portatore della mutazione del gene *GBA1*. Infine, i sintomi assiali hanno mostrato un iniziale miglioramento in entrambi i gruppi, ma a lungo termine si è osservato un peggioramento più pronunciato nel gruppo DBS. Questi risultati evidenziano l'importanza di una selezione accurata del paziente e suggeriscono che, seppur efficaci, entrambe le terapie non arrestano la progressione della malattia e la presenza o comparsa di sintomi assiali potrebbe avere a lungo termine un maggior beneficio dalla stimolazione dopaminergica continua. Questo aspetto è cruciale per la gestione delle aspettative del paziente e per la pianificazione terapeutica.

Sono necessari ulteriori studi randomizzati per confermare questi risultati e ottimizzare la personalizzazione del trattamento per ciascun paziente.

Limitazioni

Il principale limite di questo studio risiede nel suo disegno, che è parzialmente retrospettivo e privo di randomizzazione tra i gruppi, con conseguenti differenze di base tra le popolazioni studiate e difficoltà nelle analisi statistiche. Tuttavia, rappresenta uno studio di real-world, post-hoc e su un campione più ampio rispetto a quanto presente in letteratura. Questa caratteristica ha anche consentito di confermare una selezione appropriata dei pazienti per ciascun trattamento, in base alle loro caratteristiche cliniche, seguendo i criteri terapeutici attualmente adottati, e di valutarne l'efficacia. Un altro aspetto critico riguarda la mancanza di dati relativi a questionari specifici sui sintomi non motori e assiali, oltre alla scarsità di informazioni complete nel follow-up. Questa limitazione, legata al disegno retrospettivo dello studio, ha ridotto la sensibilità dei dati, in particolare per gli outcome a lungo termine. Inoltre, lo studio non ha considerato i parametri di stimolazione nei pazienti trattati con DBS, che potrebbero aver influito in modo variabile sul controllo dei sintomi motori, non motori e assiali,

compromettendo la valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento. Infine, l'assenza di informazioni riguardo al trattamento riabilitativo ricevuto dai pazienti durante il periodo di osservazione rappresenta un ulteriore limite, poiché tale variabile potrebbe aver influito sugli outcome analizzati, rendendo più complessa l'interpretazione dei risultati.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):773-6. doi: 10.1002/ana.20635.
- Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):217-231. doi: 10.1038/nrneurol.2017.27.
- Abe K, Uchida Y, Notani M. Camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2010 Jun 30;2010:267640. doi: 10.4061/2010/267640.
- Agnesi F, Connolly AT, Baker KB, Vitek JL, Johnson MD. Deep brain stimulation imposes complex informational lesions. *PLoS One*. 2013 Aug 26;8(8):e74462. doi: 10.1371/journal.pone.0074462.
- Ahrweiller K, Houvenaghel JF, Riou A, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Jannin P, Vérin M, Palard X, Le Jeune F. Postural instability and gait disorders after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol*. 2019 Nov;266(11):2764-2771. doi: 10.1007/s00415-019-09482-y.
- Aiello M, Eleopra R, Foroni F, Rinaldo S, Rumati RI. Weight gain after STN-DBS: The role of reward sensitivity and impulsivity. *Cortex*. 2017 Jul;92:150-161. doi: 10.1016/j.cortex.2017.04.005..
- Alam P, Bousset L, Melki R, Otzen DE. α -synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities. *J Neurochem*. 2019 Sep;150(5):522-534. doi: 10.1111/jnc.14808.
- Alam MM, Yang D, Li XQ, Liu J, Back TC, Trivett A, Karim B, Barbut D, Zasloff M, Oppenheim JJ. Alpha synuclein, the culprit in Parkinson disease, is required for normal immune function. *Cell Rep*. 2022 Jan 11;38(2):110090. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110090.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989 Oct;12(10):366-75. doi: 10.1016/0166-2236(89)90074-x.
- Alcalay RN, Levy OA, Waters CC, Fahn S, Ford B, Kuo SH, Mazzoni P, Pauciulo MW, Nichols WC, Gan-Or Z, Rouleau GA, Chung WK, Wolf P, Oliva P, Keutzer J, Marder K, Zhang X. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2648-58. doi: 10.1093/brain/awv179.
- Aleksovski D, Miljkovic D, Bravi D, Antonini A. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):1971-1976. doi: 10.1007/s10072-018-3522-z.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990 Jul;13(7):266-71. doi: 10.1016/0166-2236(90)90107-l.
- Alharbi B, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Elekhawy E, Alharbi H, Alexiou A, Papadakis M, Batiha GE. Role of GABA pathway in motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a bidirectional circuit. *Eur J Med Res*. 2024 Mar 27;29(1):205. doi: 10.1186/s40001-024-01779-7.
- Ali F, Matsumoto JY, Hassan A. Camptocormia: Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neurol Clin Pract*. 2018 Jun;8(3):240-248. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000453.
- Ameghino L, Bruno V, Merello M. Postural Disorders and Antiparkinsonian Treatments in Parkinson Disease: An Exploratory Case-Control Study. *Clin Neuropharmacol*. 2018 Jul/Aug;41(4):123-128. doi: 10.1097/WNF.0000000000000285.
- Amon A, Alesch F. Systems for deep brain stimulation: review of technical features. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Sep;124(9):1083-1091. doi: 10.1007/s00702-017-1751-6. Epub 2017 Jul 13.
- Angeli A, Mencacci NE, Duran R, Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Candelario J, Rusbridge S, Foley J, Pradhan P, Jahanshahi M, Zrinzo L, Hariz M, Wood NW, Hardy J, Limousin P, Foltynie T. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2013 Sep;28(10):1370-5. doi: 10.1002/mds.25535. Epub 2013 Jul 1.
- Angelopoulou E, Bougea A, Papageorgiou SG, Villa C. Psychosis in Parkinson's Disease: A Lesson from Genetics. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 20;13(6):1099. doi: 10.3390/genes13061099.
- Antonini A, Isaías IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, Dal Fante M, Lopiano L, Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1145-9. doi: 10.1002/mds.21500.

- Antonini A, Isaías IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):579-85. doi: 10.1007/s00415-010-5793-z.
- Antonini A, Calandrella D, Merello M, Koutsikos K, Pilleri M. Effects of rotigotine on Parkinson's disease-related sleep disturbances. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Dec;14(18):2571-80. doi: 10.1517/14656566.2013.849692.
- Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W; GLORIA study investigators and coordinators. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Mar;21(3):231-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.012. Epub 2014 Dec 19. Erratum in: *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Oct;31:162. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.012.
- Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin*. 2018 Dec;34(12):2063-2073. doi: 10.1080/03007995.2018.1502165.
- Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T, Jimenez-Shahed J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, Bao Y, Zamudio J, Parra JC, Kukreja P, Onuk K, Skalicky AM, Kleinman L, Jones E, Metz S, Fernandez HH. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Nov;92:59-66. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.10.009.
- Antonini A, Pahwa R, Odin P, Isaacson SH, Merola A, Wang L, Kandukuri PL, Alobaidi A, Yan CH, Bao Y, Zadikoff C, Parra JC, Bergmann L, Chaudhuri KR. Comparative Effectiveness of Device-Aided Therapies on Quality of Life and Off-Time in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2022 Dec;36(12):1269-1283. doi: 10.1007/s40263-022-00963-9.
- Araújo-Silva F, Santinelli FB, Felipe I Imaizumi L, Silveira APB, Vieira LHP, Alcock L, Barbieri FA. Temporal dynamics of cortical activity and postural control in response to the first levodopa dose of the day in people with Parkinson's disease. *Brain Res*. 2022 Jan 15;1775:147727. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147727.
- Armengou-Garcia L, Sanchez-Catasus CA, Aviles-Olmos I, Jiménez-Huete A, Montoya-Murillo G, Gorospe A, Martin-Bastida A, Gonzalez-Quarante LH, Guridi J, Rodriguez-Oroz MC. Unilateral Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Lesion of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Mov Disord*. 2024 Sep 18. doi: 10.1002/mds.30020.
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell CA. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *Neuroimage Clin*. 2013 Oct 31;4:82-97. doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.016.
- Aron AR, Herz DM, Brown P, Forstmann BU, Zaghoul K. Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition. *J Neurosci*. 2016 Nov 9;36(45):11489-11495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016.
- Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, Bourdenx M, Camus S, Porras G, Thiolat ML, Tasselli M, Aubert P, Kruse N, Mollenhauer B, Trigo Damas I, Estrada C, Garcia-Carrillo N, Vaikath NN, El-Agnaf OMA, Herrero MT, Vila M, Obeso JA, Derkinderen P, Dehay B, Bezard E. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1462-1475. doi: 10.1093/brain/awaa096.
- Artusi CA, Dwivedi AK, Romagnolo A, Pal G, Kauffman M, Mata I, Patel D, Vizcarra JA, Duker A, Marsili L, Cheeran B, Woo D, Contarino MF, Verhagen L, Lopiano L, Espay AJ, Fasano A, Merola A. Association of Subthalamic Deep Brain Stimulation With Motor, Functional, and Pharmacologic Outcomes in Patients With Monogenic Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb 1;2(2):e187800. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7800.
- Asci F, Falletti M, Zampogna A, Patera M, Hallett M, Rothwell J, Suppa A. Rigidity in Parkinson's disease: evidence from biomechanical and neurophysiological measures. *Brain*. 2023 Sep 1;146(9):3705-3718. doi: 10.1093/brain/awad114.
- Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2005 Jul;4(7):423-31. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70119-8.
- Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):1856-63. doi: 10.1002/mds.21058.
- Askmark H, Eeg-Olofsson K, Johansson A, Nilsson P, Olsson Y, Aquilonius S. Parkinsonism and neck extensor myopathy: a new syndrome or coincidental findings? *Arch Neurol*. 2001 Feb;58(2):232-7. doi: 10.1001/archneur.58.2.232.

- Assogna F, Pellicano C, Savini C, Macchiusi L, Pellicano GR, Alborghetti M, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2020;18(4):277-287. doi: 10.2174/1570159X17666191016094857.
- Au KKK, Wong JK, Tsuboi T, Eisinger RS, Moore K, Lemos Melo Lobo Joffi Lopes J, Holland MT, Holanda VM, Peng-Chen Z, Patterson A, Foote KD, Ramirez-Zamora A, Okun MS, Almeida L. Globus Pallidus Internus (GPi) Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Expert Review and Commentary. *Neurol Ther*. 2021 Jun;10(1):7-30. doi: 10.1007/s40120-020-00220-5.
- Avenali M, Zangaglia R, Cuconato G, Palmieri I, Albanese A, Artusi CA, Bozzali M, Calandra-Buonaura G, Cavallieri F, Cilia R, Cocco A, Cogiamanian F, Colucci F, Cortelli P, Di Fonzo A, Eleopra R, Giannini G, Imarisio A, Imbalzano G, Ledda C, Lopiano L, Malaguti MC, Mameli F, Minardi R, Mitrotti P, Monfrini E, Spagnolo F, Tassorelli C, Valentino F, Valzania F, Pacchetti C, Valente EM; PARKNET Study Group. Are patients with GBA-Parkinson disease good candidates for deep brain stimulation? A longitudinal multicentric study on a large Italian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Mar 13;95(4):309-315. doi: 10.1136/jnnp-2023-332387.
- Awad MZ, Vaden RJ, Irwin ZT, Gonzalez CL, Black S, Nakhmani A, Jaeger BC, Bentley JN, Guthrie BL, Walker HC. Subcortical short-term plasticity elicited by deep brain stimulation. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May;8(5):1010-1023. doi: 10.1002/acn3.51275.
- Aytürk Z, Yilmaz R, Akbostanci MC. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: Clinical and accelerometric properties. *J Clin Neurosci*. 2017 Mar;37:31-33. doi: 10.1016/j.jocn.2016.11.007.
- Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):355-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000171857.09079.9f.
- Bucur M, Papagno C. Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2023 Jun;33(2):307-346. doi: 10.1007/s11065-022-09540-9.
- Bader V, Winklhofer KF. PINK1 and Parkin: team players in stress-induced mitophagy. *Biol Chem*. 2020 May 26;401(6-7):891-899. doi: 10.1515/hsz-2020-0135.
- Bayulkem K, Lopez G. Clinical approach to nonmotor sensory fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):82-5. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.056.
- Balestrino R, Martone T, Toffoli M, Montanaro E, Fabbri M, Artusi CA, Romagnolo A, Zibetti M, Rizzone M, Goldwurm S, Lopiano L, Schapira AHV. Levodopa-carbidopa intestinal gel infusion (LCIG) in Parkinson disease with genetic mutations. *Neurol Sci*. 2024 Apr;45(4):1489-1497. doi: 10.1007/s10072-023-07173-1.
- Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis*. 2020 Apr;137:104782. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104782.
- Barboza JL, Okun MS, Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2449-64. doi: 10.1517/14656566.2015.1086747.
- Bargiotas P, Eugster L, Oberholzer M, Debove I, Lachenmayer ML, Mathis J, Pollo C, Schüpbach WMM, Bassetti CL. Sleep-wake functions and quality of life in patients with subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017 Dec 18;12(12):e0190027. doi: 10.1371/journal.pone.0190027.
- Barrett MJ, Sargent L, Nawaz H, Weintraub D, Price ET, Willis AW. Antimuscarinic Anticholinergic Medications in Parkinson Disease: To Prescribe or Deprescribe? *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Oct 8;8(8):1181-1188. doi: 10.1002/mdc3.13347.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 17;107(33):14845-50. doi: 10.1073/pnas.1009874107.
- Bath JE, Wang DD. Unraveling the threads of stability: A review of the neurophysiology of postural control in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2024 Apr;21(3):e00354. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00354.
- Batla A, Tayim N, Pakzad M, Panicker JN. Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Oct;18(10):45. doi: 10.1007/s11940-016-0427-0.
- Baumeister AA. Is Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder a Risk Syndrome for Parkinson's Disease? *Harv Rev Psychiatry*. 2021 Mar-Apr 01;29(2):142-158. doi: 10.1097/HRP.0000000000000283.

- Behl T, Kaur G, Fratila O, Buhas C, Judea-Pusta CT, Negrut N, Bustea C, Bungau S. Cross-talks among GBA mutations, glucocerebrosidase, and α -synuclein in GBA-associated Parkinson's disease and their targeted therapeutic approaches: a comprehensive review. *Transl Neurodegener*. 2021 Jan 15;10(1):4. doi: 10.1186/s40035-020-00226-x.
- Bekkers EMJ, Dijkstra BW, Heremans E, Verschueren SMP, Bloem BR, Nieuwboer A. Balancing between the two: Are freezing of gait and postural instability in Parkinson's disease connected? *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Nov;94:113-125. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.008.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):403-6. doi: 10.1016/0140-6736(91)91175-t.
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001 Nov;124(Pt 11):2131-46. doi: 10.1093/brain/124.11.2131.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431.
- Bernácer J, Prensa L, Giménez-Amaya JM. Cholinergic interneurons are differentially distributed in the human striatum. *PLoS One*. 2007 Nov 14;2(11):e1174. doi: 10.1371/journal.pone.0001174.
- Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl*. 2006 Apr;95(451):103-9. doi: 10.1080/08035320600619039.
- Blandini F, Cilia R, Cerri S, Pezzoli G, Schapira AHV, Mullin S, Lanciego JL. Glucocerebrosidase mutations and synucleinopathies: Toward a model of precision medicine. *Mov Disord*. 2019 Jan;34(1):9-21. doi: 10.1002/mds.27583.
- Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M, Gibbs JR, Hernandez DG, Kumaran R, Langston R, Bonet-Ponce L, Alcalay RN, Hassin-Baer S, Greenbaum L, Iwaki H, Leonard HL, Grenn FP, Ruskey JA, Sabir M, Ahmed S, Makarious MB, Pihlström L, Toft M, van Hilten JJ, Marinus J, Schulte C, Brockmann K, Sharma M, Siitonen A, Majamaa K, Eerola-Rautio J, Tienari PJ; 23andMe Research Team; Pantelyat A, Hillis AE, Dawson TM, Rosenthal LS, Albert MS, Resnick SM, Ferrucci L, Morris CM, Pletnikova O, Troncoso J, Grosset D, Lesage S, Corvol JC, Brice A, Noyce AJ, Masliah E, Wood N, Hardy J, Shulman LM, Jankovic J, Shulman JM, Heutink P, Gasser T, Cannon P, Scholz SW, Morris H, Cookson MR, Nalls MA, Gan-Or Z, Singleton AB. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain*. 2020 Jan 1;143(1):234-248. doi: 10.1093/brain/awz350. Erratum in: *Brain*. 2020 Apr 1;143(4):e33. doi: 10.1093/brain/awaa036. Erratum in: *Brain*. 2020 Mar 1;143(3):e24. doi: 10.1093/brain/awaa007.
- Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Bonneville F, Etchepare F, Welter ML, Rivaud-Pechoux S, Hahn-Barma V, Maisonnobe T, Behar C, Lazennec JY, Kurys E, Arnulf I, Bonnet AM, Agid Y. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Nov;77(11):1223-8. doi: 10.1136/jnnp.2006.087908.
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001 Nov;248(11):950-8. doi: 10.1007/s004150170047.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004 Aug;19(8):871-84. doi: 10.1002/mds.20115.
- Blumenfeld Z, Koop MM, Prieto TE, Shreve LA, Velisar A, Quinn EJ, Trager MH, Brontë-Stewart H. Sixty-hertz stimulation improves bradykinesia and amplifies subthalamic low-frequency oscillations. *Mov Disord*. 2017 Jan;32(1):80-88. doi: 10.1002/mds.26837.
- Bo RX, Li YY, Zhou TT, Chen NH, Yuan YH. The neuroinflammatory role of glucocerebrosidase in Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2022 Apr 1;207:108964. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.108964.
- Boghen D. Apraxia of lid opening: a review. *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1491-4. doi: 10.1212/wnl.48.6.1491. PMID: 9191752.
- Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, Al-Ajlan F, Hasan N, Alkahtani K. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Single Middle Eastern Center Experience. *Eur Neurol*. 2015;74(5-6):227-36. doi: 10.1159/000442151.

- Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. Facial bradykinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):681-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-303993.
- Bologna M, Latorre A, Di Biasio F, Conte A, Belvisi D, Modugno N, Suppa A, Berardelli A, Fabbrini G. The Effect of L-Dopa/Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson Disease Assessed Using Neurophysiologic Techniques. *Clin Neuropharmacol*. 2016a Nov/Dec;39(6):302-305. doi: 10.1097/WNF.0000000000000184.
- Bologna M, Leodori G, Stirpe P, Paparella G, Colella D, Belvisi D, Fasano A, Fabbrini G, Berardelli A. Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2016b Oct 15;369:286-291. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.028.
- Bologna M, Guerra A, Paparella G, Giordo L, Alunni Fegatelli D, Vestri AR, Rothwell JC, Berardelli A. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2018 Aug 1;141(8):2432-2444. doi: 10.1093/brain/awy155.
- Bologna M, Paparella G. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1971-1972. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.013.
- Bolton DA. The role of the cerebral cortex in postural responses to externally induced perturbations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Oct;57:142-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.014.
- Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(s2):S281-S295. doi: 10.3233/JPD-191721.
- Bosch TJ, Kammermeier S, Groth C, Leedom M, Hanson EK, Berg-Poppe P, Singh A. Cortical and Cerebellar Oscillatory Responses to Postural Instability in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2021 Nov 4;12:752271. doi: 10.3389/fneur.2021.752271.
- Bortolanza M, Padovan-Neto FE, Cavalcanti-Kiwiatkoski R, Dos Santos-Pereira M, Mitkovski M, Raisman-Vozari R, Del-Bel E. Are cyclooxygenase-2 and nitric oxide involved in the dyskinesia of Parkinson's disease induced by L-DOPA? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015a Jul 5;370(1672):20140190. doi: 10.1098/rstb.2014.0190.
- Bortolanza M, Cavalcanti-Kiwiatkoski R, Padovan-Neto FE, da-Silva CA, Mitkovski M, Raisman-Vozari R, Del-Bel E. Glial activation is associated with l-DOPA induced dyskinesia and blocked by a nitric oxide synthase inhibitor in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015b Jan;73:377-87. doi: 10.1016/j.nbd.2014.10.017.
- Bouça-Machado R, Pona-Ferreira F, Gonçalves N, Leitão M, Cacho R, Castro-Caldas A, Ferreira JJ; CNS Multidisciplinary Team. Outcome Measures for Evaluating the Effect of a Multidisciplinary Intervention on Axial Symptoms of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 May 12;11:328. doi: 10.3389/fneur.2020.00328.
- Bourilhon J, Mullie Y, Olivier C, Cherif S, Belaid H, Grabli D, Czernecki V, Karachi C, Welter ML. Stimulation of the pedunculopontine and cuneiform nuclei for freezing of gait and falls in Parkinson disease: Cross-over single-blinded study and long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Mar;96:13-17. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.01.010.
- Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, Schmitt E, Bichon A, Di Stasio E, Kistner A, Pélissier P, Chevrier E, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, Moro E. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*. 2021 Jul 19;97(3):e254-e262. doi: 10.1212/WNL.00000000000012246.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, Paalzow L. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45(2):117-22. doi: 10.1007/BF00315491.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005 Dec;20(12):1557-63. doi: 10.1002/mds.20629.
- Brinker D, Smilowska K, Paschen S, Antonini A, Moro E, Deuschl G. How to Use the New European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section Guideline for Invasive Therapies in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Mar;11(3):209-219. doi: 10.1002/mdc3.13962.
- Bronstein JM, Tagliati M, McIntyre C, Chen R, Cheung T, Hargreaves EL, Israel Z, Moffitt M, Montgomery EB, Stypulkowski P, Shils J, Denison T, Vitek J, Volkman J, Wertheimer J, Okun MS. The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices. *Neuromodulation*. 2015 Feb;18(2):85-8; discussion 88-9. doi: 10.1111/ner.12227.

- Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):20-8. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.09.008.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2001 Feb 1;21(3):1033-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-03-01033.2001.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Apr;18(4):357-63. doi: 10.1002/mds.10358.
- Brozova H, Barnaure I, Ruzicka E, Stochl J, Alterman R, Tagliati M. Short- and Long-Term Effects of DBS on Gait in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2021 Oct 8;12:688760. doi: 10.3389/fneur.2021.688760.
- Bruno F, Catalucci A, Arrigoni F, Gagliardi A, Campanozzi E, Corridore A, Tommasino E, Pagliei V, Pertici L, Palumbo P, Sucapane P, Cerone D, Pistoia F, Di Cesare E, Barile A, Ricci A, Marini C, Splendiani A, Masciocchi C. Comprehensive Evaluation of Factors Affecting Tremor Relapse after MRgFUS Thalamotomy: A Case-Control Study. *Brain Sci*. 2021 Sep 9;11(9):1183. doi: 10.3390/brainsci11091183.
- Bruno F, Badini P, Innocenzi A, Saporito G, Catalucci A, Sucapane P, Barile A, Cesare ED, Marini C, Pistoia F, Splendiani A. Early re-emerging tremor after MRgFUS thalamotomy: case-control analysis of procedural and imaging features. *Front Neurol*. 2024 Jun 6;15:1356613. doi: 10.3389/fneur.2024.1356613.
- Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Fruendt O, Wesemann K, Diedrich S, Bingel U. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*. 2017 Apr;264(4):758-769. doi: 10.1007/s00415-017-8426-y.
- Bulut E, Johansen PM, Elbualy A, Kalman C, Mayer R, Kato N, Salmeron de Toledo Aguiar R, Pilitsis JG. How Long Does Deep Brain Stimulation Give Patients Benefit? *Neuromodulation*. 2024 Jul 10;S1094-7159(24)00128-4. doi: 10.1016/j.neurom.2024.05.007.
- Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 Suppl(Suppl):S237-42. doi: 10.1194/jlr.R800033-JLR200.
- Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1106-17. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70218-0.
- Calo L, Wegrzynowicz M, Santivañez-Perez J, Grazia Spillantini M. Synaptic failure and α -synuclein. *Mov Disord*. 2016 Feb;31(2):169-77. doi: 10.1002/mds.26479.
- Cantiniux S, Vaugoyeau M, Robert D, Horrelou-Pitek C, Mancini J, Witjas T, Azulay JP. Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):177-84. doi: 10.1136/jnnp.2009.174375.
- Cao M, Wu Y, Ashrafi G, McCartney AJ, Wheeler H, Bushong EA, Boassa D, Ellisman MH, Ryan TA, De Camilli P. Parkinson Sac Domain Mutation in Synaptotagmin 1 Impairs Clathrin Uncoating at Synapses and Triggers Dystrophic Changes in Dopaminergic Axons. *Neuron*. 2017 Feb 22;93(4):882-896.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.019.
- Cao S, Cui Y, Jin J, Li F, Liu X, Feng T. Prevalence of axial postural abnormalities and their subtypes in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):139-151. doi: 10.1007/s00415-022-11354-x.
- Carlsson, A. Monoamine-depleting drugs. *Pharmacol. Ther.* [B], 1975, 1(3), 393-400. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-039X(75) 90045-8]
- Carrillo F, Palomar FJ, Conde V, Diaz-Corrales FJ, Porcacchia P, Fernández-Del-Olmo M, Koch G, Mir P. Study of cerebello-thalamocortical pathway by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2013 Jul;6(4):582-9. doi: 10.1016/j.brs.2012.12.004.
- Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):287-305. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70294-1.
- Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *J Integr Neurosci*. 2023 Sep 8;22(5):132. doi: 10.31083/j.jin2205132.
- Cavallieri F, Campanini I, Gessani A, Budriesi C, Fioravanti V, Di Rauso G, Feletti A, Damiano B, Scaltriti S, Guagnano N, Bardi E, Corni MG, Rossi J, Antonelli F, Cavalleri F, Molinari MA, Contardi S, Menozzi E, Puzzolante A, Vannozzi G, Bergamini E, Pavesi G, Meoni S, Fraix V, Fraternali A, Versari A, Lusuardi M, Biagini G, Merlo A, Moro E, Valzania F.

Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's disease: a clinical-instrumental study. *J Neurol*. 2023 Sep;270(9):4342-4353. doi: 10.1007/s00415-023-11780-5.

Cenci MA, Lundblad M. Post- versus presynaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem*. 2006 Oct;99(2):381-92. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04124.x. Epub 2006 Aug 29.

Cenci MA, Konradi C. Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Prog Brain Res*. 2010;183:209-33. doi: 10.1016/S0079-6123(10)83011-0.

Cenci MA. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front Neurol*. 2014 Dec 15;5:242. doi: 10.3389/fneur.2014.00242.

Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):501-515. doi: 10.3233/JPD-191683.

Cerri S, Blandini F. In vivo modeling of prodromal stage of Parkinson's disease. *J Neurosci Methods*. 2020 Aug 1;342:108801. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108801. Epub 2020 Jun 5.

Chahine LM, Kauta SR, Daley JT, Cantor CR, Dahodwala N. Surface EMG activity during REM sleep in Parkinson's disease correlates with disease severity. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jul;20(7):766-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.011. Epub 2014 Apr 18.

Chan AK, Chan AY, Lau D, Durcanova B, Miller CA, Larson PS, Starr PA, Mummaneni PV. Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018 Sep 14;131(2):368-375. doi: 10.3171/2018.4.JNS173032.

Charcot, J.M, Leçons sur les maladies du système nerveux, faites a la Salpêtrière. Recueillies et publiées par Bourneville, 1872-1873, Paris, Delahaye

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235-45. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.

Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, Carroll C, Paviour D, Falup-Pecurariu C, Kessel B, Silverdale M, Todorova A, Sauerbier A, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1623-31. doi: 10.1002/mds.26270.

Chaudhuri KR, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6):909-919. doi: 10.1002/mds.27386.

Chaudhuri KR, Kovács N, Pontieri FE, Aldred J, Bourgeois P, Davis TL, Cubo E, Anca-Herschkovitsch M, Iansek R, Siddiqui MS, Simu M, Bergmann L, Ballina M, Kukreja P, Ladhani O, Jia J, Standaert DG. Levodopa Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: DUOGLOBE Final 3-Year Results. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(5):769-783. doi: 10.3233/JPD-225105.

Chen YW, Watson PJ. Speech production and sensory impairment in mild Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 2017 May;141(5):3030. doi: 10.1121/1.4980138.

Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in "awake" and "asleep" deep brain simulation. *J Neurosurg*. 2017 Aug;127(2):360-369. doi: 10.3171/2016.6.JNS152946.

Chen CC, Yeh CH, Chan HL, Chang YJ, Tu PH, Yeh CH, Lu CS, Fischer P, Tinkhauser G, Tan H, Brown P. Subthalamic nucleus oscillations correlate with vulnerability to freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019 Dec;132:104605. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104605.

Cheshire PA, Williams DR. Serotonergic involvement in levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2012 Mar;19(3):343-8. doi: 10.1016/j.jocn.2011.09.008.

Choi HG, Lim JS, Lee YK, Sim S, Kim M. Mortality and cause of death in South Korean patients with Parkinson's disease: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *BMJ Open*. 2019 Sep 17;9(9):e029776. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029776.

Choi JH, Kim JM, Yang HK, Lee HJ, Shin CM, Jeong SJ, Kim WS, Han JW, Yoon IY, Song YS, Bae YJ. Clinical Perspectives of Parkinson's Disease for Ophthalmologists, Otorhinolaryngologists, Cardiologists, Dentists, Gastroenterologists, Urologists, Psychiatrists, and Psychiatrists. *J Korean Med Sci*. 2020 Jul 20;35(28):e230. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e230.

- Chu Y, Muller S, Tavares A, Barret O, Alagille D, Seibyl J, Tamagnan G, Marek K, Luk KC, Trojanowski JQ, Lee VMY, Kordower JH. Intrastriatal alpha-synuclein fibrils in monkeys: spreading, imaging and neuropathological changes. *Brain*. 2019 Nov 1;142(11):3565-3579. doi: 10.1093/brain/awz296.
- Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014 Oct;137(Pt 10):2731-42. doi: 10.1093/brain/awu195.
- Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesei S, Zecchinelli AL, Canesi M, Mariani CB, Meucci N, Sacilotto G, Zini M, Barichella M, Magnani C, Duga S, Asselta R, Soldà G, Seresini A, Seia M, Pezzoli G, Goldwurm S. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Ann Neurol*. 2016 Nov;80(5):662-673. doi: 10.1002/ana.24777.
- Cilia R, Cereda E, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Laryea R, Obese V, Oppon K, Del Sorbo F, Bonvegna S, Zecchinelli AL, Pezzoli G. Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain*. 2020 Aug 1;143(8):2490-2501. doi: 10.1093/brain/awaa181.
- Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2012 Aug;8(8):435-42. doi: 10.1038/nrneurol.2012.126.
- Coenen VA, Sajonz B, Prokop T, Reiser M, Piroth T, Urbach H, Jenkner C, Reinacher PC. The dentato-rubro-thalamic tract as the potential common deep brain stimulation target for tremor of various origin: an observational case series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 May;162(5):1053-1066. doi: 10.1007/s00701-020-04248-2.
- Collij LE, Mastenbroek SE, Mattsson-Carlsson N, Strandberg O, Smith R, Janelidze S, Palmqvist S, Ossenkoppele R, Hansson O. Lewy body pathology exacerbates brain hypometabolism and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2024 Sep 14;15(1):8061. doi: 10.1038/s41467-024-52299-1.
- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, Lashley T, Kallis C, Williams DR, de Silva R, Lees AJ, Revesz T. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011 May;134(Pt 5):1493-1505. doi: 10.1093/brain/awr031.
- Contaldi E, Magistrelli L, Comi C. T Lymphocytes in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(s1):S65-S74. doi: 10.3233/JPD-223152.
- Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013 Dec;9(12):687-97. doi: 10.1038/nrneurol.2013.224.
- Conte A, Leodori G, Ferrazzano G, De Bartolo MI, Manzo N, Fabbrini G, Berardelli A. Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration. *Clin Neurophysiol*. 2016 Sep;127(9):2985-2989. doi: 10.1016/j.clinph.2016.06.026.
- Conte A, Belvisi D, Tartaglia M, Cortese FN, Baione V, Battista E, Zhu XY, Fabbrini G, Berardelli A. Abnormal Temporal Coupling of Tactile Perception and Motor Action in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017 Jun 6;8:249. doi: 10.3389/fneur.2017.00249.
- Conte A, Ferrazzano G, Belvisi D, Manzo N, Battista E, Li Voti P, Nardella A, Fabbrini G, Berardelli A. Somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease, dystonia and essential tremor: Pathophysiological and clinical implications. *Clin Neurophysiol*. 2018 Sep;129(9):1849-1853. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.024.
- Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):584-94. doi: 10.1093/brain/awf052.
- Cook DA, Kannarkat GT, Cintron AF, Butkovich LM, Fraser KB, Chang J, Grigoryan N, Factor SA, West AB, Boss JM, Tansey MG. LRRK2 levels in immune cells are increased in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017 Mar 28;3:11. doi: 10.1038/s41531-017-0010-8.
- Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol*. 1980;43(3-5):244-58. doi: 10.1159/000102263.
- Cossu G, Ricchi V, Pilleri M, Mancini F, Murgia D, Ricchieri G, Mereu A, Melis M, Antonini A. Levodopa-carbidopa intrajejunal gel in advanced Parkinson disease with "on" freezing of gait. *Neurol Sci*. 2015 Sep;36(9):1683-6. doi: 10.1007/s10072-015-2234-x.
- Cossu G, Pau M. Subthalamic nucleus stimulation and gait in Parkinson's Disease: a not always fruitful relationship. *Gait Posture*. 2017 Feb;52:205-210. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.11.039.

- Costanzo M, Cutrona C, Leodori G, De Bartolo MI, Fabbrini A, Vivacqua G, Conte A, Fabbrini G, Berardelli A, Belvisi D. Distal Upper Limb Tremor during Walking in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Jun 22;10(8):1198-1202. doi: 10.1002/mdc3.13814.
- Crossley BM, Bai J, Glaser A, Maes R, Porter E, Killian ML, Clement T, Toohey-Kurth K. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *J Vet Diagn Invest*. 2020 Nov;32(6):767-775. doi: 10.1177/1040638720905833.
- Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2016 Jul 1;27(5):549-55. doi: 10.1515/revneuro-2016-0002.
- Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port*. 2014 May-Jun;27(3):372-82. doi: 10.20344/amp.4928.
- Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*. 2013 Feb 14;494(7436):238-42. doi: 10.1038/nature11846.
- D'Souza T, Rajkumar AP. Systematic review of genetic variants associated with cognitive impairment and depressive symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2020 Feb;32(1):10-22. doi: 10.1017/neu.2019.28.
- da Silva JA, Tecuapetla F, Paixão V, Costa RM. Dopamine neuron activity before action initiation gates and invigorates future movements. *Nature*. 2018 Feb 8;554(7691):244-248. doi: 10.1038/nature25457.
- Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, Sauerbier A, Petry-Schmelzer JN, Kramberger M, Borgemeester RWK, Barbe MT, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Odin P, Fonoff ET, Fink GR, Henriksen T, Ebersbach G, Pirtošek Z, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Timmermann L, Ray Chaudhuri K; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. *EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 2019 Mar;34(3):353-365. doi: 10.1002/mds.27626.
- Dall'Antonia I, Šonka K, Dušek P. Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease? *Prague Med Rep*. 2018;119(2-3):85-96. doi: 10.14712/23362936.2018.8.
- Dashtipour K, Tafreshi A, Lee J, Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Oct;8(5):337-348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021.
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889-909. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3.
- David FJ, Munoz MJ, Corcos DM. The effect of STN DBS on modulating brain oscillations: consequences for motor and cognitive behavior. *Exp Brain Res*. 2020 Aug;238(7-8):1659-1676. doi: 10.1007/s00221-020-05834-7.
- de Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, Garcia PA, Miller KJ, Ojemann JG, Ostrem JL, Galifianakis NB, Starr PA. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19;110(12):4780-5. doi: 10.1073/pnas.1214546110.
- de Hemptinne C, Wang DD, Miocinovic S, Chen W, Ostrem JL, Starr PA. Pallidal thermolesion unleashes gamma oscillations in the motor cortex in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Jun;34(6):903-911. doi: 10.1002/mds.27658.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525-35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- De Michele G, Palmieri GR, Pane C, Valente EM, Palmieri I, Dello Iacovo CDP, Cuomo N, Giglio A, De Lucia N, Fico T, Perillo S, De Michele G, De Rosa A. Motor and non-motor features in Parkinson's Disease patients carrying GBA gene mutations. *Acta Neurol Belg*. 2023 Feb;123(1):221-226. doi: 10.1007/s13760-022-02165-y.
- de Oliveira LM, Barbosa ER, Aquino CC, Munhoz RP, Fasano A, Cury RG. Deep Brain Stimulation in Patients With Mutations in Parkinson's Disease-Related Genes: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Jun 19;6(5):359-368. doi: 10.1002/mdc3.12795.
- De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2019 Apr 1;76(4):470-479. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4377.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.

- De Roy J, Postuma RB, Brillon-Corbeil M, Montplaisir J, Génier Marchand D, Escudier F, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(3):1033-1046. doi: 10.3233/JPD-191857.
- De Rui M, Inelmen EM, Trevisan C, Pigozzo S, Manzato E, Sergi G. Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1211-1218. doi: 10.1007/s40520-020-01470-x.
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group; Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001 Sep 27;345(13):956-63. doi: 10.1056/NEJMoa000827.
- Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999 Jul;14(4):572-84. doi: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c.
- Delle Rose G, Borroni M, Silvestro A, Garofalo R, Conti M, De Nittis P, Castagna A. The long head of biceps as a source of pain in active population: tenotomy or tenodesis? A comparison of 2 case series with isolated lesions. *Musculoskelet Surg.* 2012 May;96 Suppl 1:S47-52. doi: 10.1007/s12306-012-0189-0.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):281-5. doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-v.
- Delval A, Tard C, Defebvre L. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2014 Jan;44(1):69-76. doi: 10.1016/j.neucli.2013.10.127.
- Delval A, Defebvre L, Tard C. Freezing during tapping tasks in patients with advanced Parkinson's disease and freezing of gait. *PLoS One.* 2017 Sep 8;12(9):e0181973. doi: 10.1371/journal.pone.0181973.
- Delwaide PJ. Parkinsonian rigidity. *Funct Neurol.* 2001 Apr-Jun;16(2):147-56.
- Demirci M, Grill S, McShane L, Hallett M. A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1997 Jun;41(6):781-8. doi: 10.1002/ana.410410614.
- den Heijer JM, Cullen VC, Quadri M, Schmitz A, Hilt DC, Lansbury P, Berendse HW, van de Berg WDJ, de Bie RMA, Boertien JM, Boon AJW, Contarino MF, van Hilten JJ, Hoff JJ, van Mierlo T, Munts AG, van der Plas AA, Ponsen MM, Baas F, Majoor-Krakauer D, Bonifati V, van Laar T, Groeneveld GJ. A Large-Scale Full GBA1 Gene Screening in Parkinson's Disease in the Netherlands. *Mov Disord.* 2020 Sep;35(9):1667-1674. doi: 10.1002/mds.28112.
- Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord.* 2022 Jul;37(7):1360-1374. doi: 10.1002/mds.29066.
- Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J Biol Chem.* 2008 Apr 4;283(14):9089-100. doi: 10.1074/jbc.M710012200.
- Devigili G, Straccia G, Cereda E, Garavaglia B, Fedeli A, Elia AE, Piacentini SHMJ, Prioni S, Amami P, Invernizzi F, Andreasi NG, Romito LM, Eleopra R, Cilia R. Unraveling Autonomic Dysfunction in GBA-Related Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2023 Oct 13;10(11):1620-1638. doi: 10.1002/mdc3.13892.
- di Biase L, Fasano A. Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease: Great expectation or false hope? *Mov Disord.* 2016 Jul;31(7):962-7. doi: 10.1002/mds.26658.
- Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord.* 1990;5(3):243-7. doi: 10.1002/mds.870050311.
- Dirkx MF, den Ouden HE, Aarts E, Timmer MH, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):721-734. doi: 10.1093/brain/aww331.
- Dirkx MF, Zach H, Bloem BR, Hallett M, Helmich RC. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology.* 2018 Mar 27;90(13):e1095-e1103. doi: 10.1212/WNL.0000000000005215.
- Djaldetti R, Melamed E. Camptocormia in Parkinson's disease: new insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Nov;77(11):1205. doi: 10.1136/jnnp.2006.099184.

- Djaldeiti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease--characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord.* 1999 May;14(3):443-7. doi: 10.1002/1531-8257(199905)14:3<443::aid-mds1009>3.0.co;2-g.
- Doherty KM, Noyce AJ, Silveira-Moriyama L, Nisbet A, Quinn N, Lees AJ. Familial camptocormia: from dystonia to myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Mar;83(3):350-1. doi: 10.1136/jnnp.2011.246561.
- Dos-Santos-Pereira M, da-Silva CA, Guimarães FS, Del-Bel E. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: Possible mechanism of action. *Neurobiol Dis.* 2016 Oct;94:179-95. doi: 10.1016/j.nbd.2016.06.013.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):384-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):1084-5. doi: 10.1002/mds.10198.
- Du Y, Li Y, Xu X, Li R, Zhang M, Cui Y, Zhang L, Wei Z, Wang S, Tuo H. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Oct;103:92-97. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.022.
- Duval C, Daneault JF, Hutchison WD, Sadikot AF. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2016 Jan;85:49-59. doi: 10.1016/j.nbd.2015.10.009.
- Eghlidos Z, Rahimian Z, Vadić G, Jahangiri S. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2022 Aug;146(2):115-125. doi: 10.1111/ane.13652.
- Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol.* 2002 Jan;55(1):25-31. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00425-5.
- Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Jan;172(1):14-26. doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012.
- Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 8;2015(10):CD010925. doi: 10.1002/14651858.CD010925.pub2.
- Elkouzi A, Ramirez-Zamora A, Zeilman P, Barabas M, Eisinger RS, Malaty IA, Okun MS, Almeida L. Rescue levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy in Parkinson's disease patients with suboptimal response to deep brain stimulation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Oct;6(10):1989-1995. doi: 10.1002/acn3.50889.
- Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol.* 2012 Jan;19(1):76-83. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03437.x.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2509-18. doi: 10.1056/NEJMoa041470.
- Epstein M, Johnson DA, Hawes R, Schmulewitz N, Vanagunas AD, Gossen ER, Robieson WZ, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. Long-Term PEG-J Tube Safety in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Mar 31;7(3):e159. doi: 10.1038/ctg.2016.19.
- Erb ML, Moore DJ. LRRK2 and the Endolysosomal System in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1271-1291. doi: 10.3233/JPD-202138.
- Ernst M, Folkerts AK, Gollan R, Lieker E, Caro-Valenzuela J, Adams A, Cryns N, Monsef I, Dresen A, Roheger M, Eggers C, Skoetz N, Kalbe E. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 5;1(1):CD013856. doi: 10.1002/14651858.CD013856.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Apr 08;4:CD013856. doi: 10.1002/14651858.CD013856.pub3.
- Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, Bezard E, Picconi B, Calabresi P, Lang AE. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol.* 2018 Dec;84(6):797-811. doi: 10.1002/ana.25364.
- Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, Pogosyan A, Bye E, Foltynie T, Zrinzo L, Ashkan K, Aziz T, Brown P. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 May;82(5):569-73. doi: 10.1136/jnnp.2010.217489.

- Eusebio A, Cagnan H, Brown P. Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease? *Front Integr Neurosci*. 2012 Jul 10;6:47. doi: 10.3389/fnint.2012.00047.
- Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. *Drugs Aging*. 2018 Dec;35(12):1041-1054. doi: 10.1007/s40266-018-0599-2.
- Fabbri M, Zibetti M, Beccaria L, Merola A, Romagnolo A, Montanaro E, Ferreira JJ, Palermo S, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion and weight loss in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2019a Mar;26(3):490-496. doi: 10.1111/ene.13844.
- Fabbri M, Pongmala C, Artusi CA, Romagnolo A, Rizzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Long-term effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on axial signs in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2019b Aug;140(2):157-161. doi: 10.1111/ane.13110.
- Fabbri M, Pongmala C, Artusi CA, Imbalzano G, Romagnolo A, Lopiano L, Zibetti M. Video analysis of long-term effects of levodopa-carbidopa intestinal gel on gait and posture in advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2020a Jul;41(7):1927-1930. doi: 10.1007/s10072-020-04319-3.
- Fabbri M, Zibetti M, Rizzone MG, Giannini G, Borellini L, Stefani A, Bove F, Bruno A, Calandra-Buonaura G, Modugno N, Piano C, Peppe A, Ardolino G, Romagnolo A, Artusi CA, Berchialla P, Montanaro E, Cortelli P, Luigi R, Eleopra R, Minafra B, Pacchetti C, Tufo T, Cogiamanian F, Lopiano L. Should We Consider Deep Brain Stimulation Discontinuation in Late-Stage Parkinson's Disease? *Mov Disord*. 2020b Aug;35(8):1379-1387. doi: 10.1002/mds.28091.
- Fabbri M, Natale F, Artusi CA, Romagnolo A, Bozzali M, Giulietti G, Guimaraes I, Rizzone MG, Accornero A, Lopiano L, Zibetti M. Deep brain stimulation fine-tuning in Parkinson's disease: Short pulse width effect on speech. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Jun;87:130-134. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.05.007.
- Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2022 Mar;36(3):261-282. doi: 10.1007/s40263-021-00888-9.
- Fais M, Dore A, Galioto M, Galleri G, Crosio C, Iaccarino C. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7630. doi: 10.3390/ijms22147630.
- Farmen K, Nissen SK, Stokholm MG, Iranzo A, Østergaard K, Serradell M, Otto M, Svendsen KB, Garrido A, Vilas D, Borghammer P, Santamaria J, Møller A, Gaig C, Brooks DJ, Tolosa E, Pavese N, Romero-Ramos M. Monocyte markers correlate with immune and neuronal brain changes in REM sleep behavior disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Mar 9;118(10):e2020858118. doi: 10.1073/pnas.2020858118.
- Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, Volkmann J, Deuschl G. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord*. 2011 Apr;26(5):844-51. doi: 10.1002/mds.23583.
- Fasano A, Bloem BR. Gait disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1344-82. doi: 10.1212/01.CON.0000436159.33447.69.
- Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):625-39. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.
- Fasano A, Schlenstedt C, Herzog J, Plotnik M, Rose FEM, Volkmann J, Deuschl G. Split-belt locomotion in Parkinson's disease links asymmetry, dyscoordination and sequence effect. *Gait Posture*. 2016 Jul;48:6-12. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.04.020.
- Fasano A, Lozano AM, Cubo E. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2017 Aug;30(4):435-446. doi: 10.1097/WCO.0000000000000465.
- Fasano A, Geroi C, Berardelli A, Bloem BR, Espay AJ, Hallett M, Lang AE, Tinazzi M. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: A consensus-based proposal. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:53-57. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.033.
- Fasano A, García-Ramos R, Gurevich T, Jech R, Bergmann L, Sanchez-Solís O, Parra JC, Simu M. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: long-term results from COSMOS. *J Neurol*. 2023 May;270(5):2765-2775. doi: 10.1007/s00415-023-11615-3.
- Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keefe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.012.
- Fereshtehnejad SM, Postuma RB. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Apr;17(4):34. doi: 10.1007/s11910-017-0738-x.

- Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT, Standaert DG, Zadikoff C, Vanagunas AD, Chatamra K, Eaton S, Facheris MF, Hall C, Robieson WZ, Benesh J, Espay AJ. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 Jul;33(6):928-936. doi: 10.1002/mds.27338.
- Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol.* 2005 Jan;62(1):91-5. doi: 10.1001/archneur.62.1.91.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010 Jun 3;362(22):2077-91. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.
- Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis.* 2013;2013:362908. doi: 10.1155/2013/362908.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1248-1266. doi: 10.1002/mds.27372. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Mov Disord.* 2018 Dec;33(12):1992. doi: 10.1002/mds.27548.
- Fraix V, Bastin J, David O, Goetz L, Ferraye M, Benabid AL, Chabardes S, Pollak P, Debû B. Pedunculopontine nucleus area oscillations during stance, stepping and freezing in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013 Dec 30;8(12):e83919. doi: 10.1371/journal.pone.0083919.
- Friedman JH. MCI in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Feb;47:1-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.015.
- Fuertinger S, Horwitz B, Simonyan K. The Functional Connectome of Speech Control. *PLoS Biol.* 2015 Jul 23;13(7):e1002209. doi: 10.1371/journal.pbio.1002209.
- Fuertinger S, Zinn JC, Sharan AD, Hamzei-Sichani F, Simonyan K. Dopamine drives left-hemispheric lateralization of neural networks during human speech. *J Comp Neurol.* 2018 Apr 1;526(5):920-931. doi: 10.1002/cne.24375.
- Galper J, Dean NJ, Pickford R, Lewis SJG, Halliday GM, Kim WS, Dzamko N. Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2022 Oct 21;145(10):3472-3487. doi: 10.1093/brain/awac176.
- Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology.* 2008 Jun 10;70(24):2277-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000304039.11891.29.
- Gandor F, Basta D, Gruber D, Poewe W, Ebersbach G. Subjective Visual Vertical in PD Patients with Lateral Trunk Flexion. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:7489105. doi: 10.1155/2016/7489105.
- Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener.* 2020 Apr 15;9:12. doi: 10.1186/s40035-020-00191-5.
- Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, Mata M, Olmedilla Gonzalez N, Mahillo Fernandez I. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):840-4. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):939-953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3. Epub 2018 Oct 1. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00382-3.
- Gehrke S, Wu Z, Klinkenberg M, Sun Y, Auburger G, Guo S, Lu B. PINK1 and Parkin control localized translation of respiratory chain component mRNAs on mitochondria outer membrane. *Cell Metab.* 2015 Jan 6;21(1):95-108. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.007.
- Georgiev D, Mencinger M, Rajnar R, Mušič P, Benedičič M, Flisar D, Bošnjak R, Mehrkens J, Pirtošek Z, Boetzel K, Trošt M. Long-term effect of bilateral STN-DBS on non-motor symptoms in Parkinson's disease: A four-year observational, prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Aug;89:13-16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.06.017.
- Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA. Reduction in external cues and movement sequencing in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Mar;57(3):368-70. doi: 10.1136/jnnp.57.3.368.

- Geroi C, Gandolfi M, Maddalena I, Smania N, Tinazzi M. Do Upper and Lower Camptocormias Affect Gait and Postural Control in Patients with Parkinson's Disease? An Observational Cross-Sectional Study. *Parkinsons Dis.* 2019 Jul 24;2019:9026890. doi: 10.1155/2019/9026890.
- Geroi C, Artusi CA, Nonnekes J, Aquino C, Garg D, Dale ML, Schlosser D, Lai Y, Al-Wardat M, Salari M, Wolke R, Labou VT, Imbalzano G, Camozzi S, Merello M, Bloem BR, Capato T, Djaldetti R, Doherty K, Fasano A, Tibar H, Lopiano L, Margraf NG, Moreau C, Ugawa Y, Bhidayasiri R, Tinazzi M; International Parkinson and Movement Disorders Society Task Force on Postural Abnormalities. Axial Postural Abnormalities in Parkinsonism: Gaps in Predictors, Pathophysiology, and Management. *Mov Disord.* 2023 May;38(5):732-739. doi: 10.1002/mds.29377.
- Ghosh PS, Milone M. Camptocormia as presenting manifestation of a spectrum of myopathic disorders. *Muscle Nerve.* 2015 Dec;52(6):1008-12. doi: 10.1002/mus.24689.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Jun;51(6):745-52. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
- Gigante AF, Pellicciari R, Iliceto G, Liuzzi D, Mancino PV, Custodero GE, Guido M, Livrea P, Defazio G. Rest tremor in Parkinson's disease: Body distribution and time of appearance. *J Neurol Sci.* 2017 Apr 15;375:215-219. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.057.
- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 2:S423-5. doi: 10.1002/mds.21927. Erratum in: *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1639-40. PMID: 18668629.
- Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1239-42. doi: 10.1002/mds.25122.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340.
- Golbe LI, Di Iorio G, Lazzarini A, Vieregge P, Gershanik OS, Bonavita V, Duvoisin RC. The Contursi kindred, a large family with autosomal dominant Parkinson's disease: implications of clinical and molecular studies. *Adv Neurol.* 1999;80:165-70.
- Golfrè Andreasi N, Rispoli V, Contaldi E, Colucci F, Mongardi L, Cavallo MA, Sensi M. Deep brain stimulation and refractory freezing of gait in Parkinson's disease: Improvement with high-frequency current steering co-stimulation of subthalamic nucleus and substantia nigra. *Brain Stimul.* 2020 Mar-Apr;13(2):280-283. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.010.
- Golfrè Andreasi N, Cilia R, Romito LM, Bonvegna S, Straccia G, Elia AE, Novelli A, Messina G, Tringali G, Levi V, Devigili G, Rinaldo S, Gasparini V, Grisoli M, Stanziano M, Ghielmetti F, Prioni S, Bocchi E, Amami P, Piacentini SHMJ, Ciceri EFM, Bruzzone MG, Eleopra R. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy May Spare Dopaminergic Therapy in Early-Stage Tremor-Dominant Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Mov Disord.* 2022 Nov;37(11):2289-2295. doi: 10.1002/mds.29200.
- Gómez-Puerta JA, Peris P, Grau JM, Martínez MA, Guañabens N. Camptocormia as a clinical manifestation of mitochondrial myopathy. *Clin Rheumatol.* 2007 Jun;26(6):1017-9. doi: 10.1007/s10067-006-0259-5.
- Gratwicke J, Zrinzo L, Kahan J, Peters A, Beigi M, Akram H, Hyam J, Oswal A, Day B, Mancini L, Thornton J, Yousry T, Limousin P, Hariz M, Jahanshahi M, Foltyniec T. Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Parkinson Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Feb 1;75(2):169-178. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3762.
- Greenland JC, Camacho M, Williams-Gray CH. The dilemma between milestones of progression versus clinical scales in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;192:169-185. doi: 10.1016/B978-0-323-85538-9.00010-9.
- Gu Q, Huang P, Xuan M, Xu X, Li D, Sun J, Yu H, Wang C, Luo W, Zhang M. Greater loss of white matter integrity in postural instability and gait difficulty subtype of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2014 Nov;41(6):763-8. doi: 10.1017/cjn.2014.34.
- Guo L, Xiong H, Kim JI, Wu YW, Lalchandani RR, Cui Y, Shu Y, Xu T, Ding JB. Dynamic rewiring of neural circuits in the motor cortex in mouse models of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2015 Sep;18(9):1299-1309. doi: 10.1038/nn.4082.
- Guo Y, Sun Y, Song Z, Zheng W, Xiong W, Yang Y, Yuan L, Deng H. Genetic Analysis and Literature Review of *SNCA* Variants in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021 Aug 12;13:648151. doi: 10.3389/fnagi.2021.648151

- Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):819-24. doi: 10.1136/jnnp.2006.103788.
- Habets JGV, Heijmans M, Kuijf ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Dec;33(12):1834-1843. doi: 10.1002/mds.115.
- Hall K, Sumrall M, Thelen G, Kluger BM; 2015 Parkinson's Disease Foundation sponsored "Palliative Care and Parkinson's Disease" Patient Advisory Council. Palliative care for Parkinson's disease: suggestions from a council of patient and carepartners. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017 May 22;3:16. doi: 10.1038/s41531-017-0016-2.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res*. 1990 Feb 26;510(1):104-7. doi: 10.1016/0006-8993(90)90733-r.
- Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1015-21. doi: 10.1002/mds.23669.
- Hallett M, Shahani BT, Young RR. Analysis of stereotyped voluntary movements at the elbow in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977 Dec;40(12):1129-35. doi: 10.1136/jnnp.40.12.1129.
- Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*. 1980 Jun;103(2):301-14. doi: 10.1093/brain/103.2.301.
- Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017 Mar 15;374:26-31. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
- Hancu I, Boutet A, Fiveland E, Ranjan M, Prusik J, Dimarzio M, Rashid T, Ashe J, Xu D, Kalia SK, Hodaie M, Fasano A, Kucharczyk W, Pilitsis J, Lozano A, Madhavan R. On the (Non-)equivalency of monopolar and bipolar settings for deep brain stimulation fMRI studies of Parkinson's disease patients. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jun;49(6):1736-1749. doi: 10.1002/jmri.26321.
- Haque ME, Akther M, Azam S, Kim IS, Lin Y, Lee YH, Choi DK. Targeting α -synuclein aggregation and its role in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2022 Jan;179(1):23-45. doi: 10.1111/bph.15684.
- Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, Honigman S, Giladi N. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 Nov;16(6):1041-7. doi: 10.1002/mds.1203.
- Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med*. 2022 Nov;292(5):764-778. doi: 10.1111/joim.13541.
- He S, Deli A, Fischer P, Wiest C, Huang Y, Martin S, Khawaldeh S, Aziz TZ, Green AL, Brown P, Tan H. Gait-Phase Modulates Alpha and Beta Oscillations in the Pedunculopontine Nucleus. *J Neurosci*. 2021 Oct 6;41(40):8390-8402. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0770-21.2021.
- Hechtner MC, Vogt T, Zöllner Y, Schröder S, Sauer JB, Binder H, Singer S, Mikolajczyk R. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):969-74. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.001.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Sep;13(9):378. doi: 10.1007/s11910-013-0378-8.
- Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain*. 2012 Nov;135(Pt 11):3206-26. doi: 10.1093/brain/awt023.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):190-9. doi: 10.1002/mds.20324.
- Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Nov;4(11):600-9. doi: 10.1038/ncpneuro0924.
- Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM. Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Mov Disord*. 2014 Jan;29(1):134-9. doi: 10.1002/mds.25697.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug;84(16):5976-80. doi: 10.1073/pnas.84.16.5976.

- Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2019 Jan 18;132(1):205-210. doi: 10.3171/2018.8.JNS182081. PMID: 30660117.
- Höglinger GU, Lang AE. The why and how of the SynNerGe criteria of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024 Oct;131(10):1149-1154. doi: 10.1007/s00702-024-02797-9.
- Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids*. 2002;23(1-3):65-70. doi: 10.1007/s00726-001-0111-9.
- Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, Schaeffer E, Bonkat SK, Geday J, Otto M, Sommerauer M, Danielsen EH, Bech E, Kraft J, Munk OL, Hansen SD, Pavese N, Göder R, Brooks DJ, Berg D, Borghammer P. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3077-3088. doi: 10.1093/brain/awaa238.
- Horsager J, Borghammer P. Brain-first vs. body-first Parkinson's disease: An update on recent evidence. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 May;122:106101. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.106101.
- Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis*. 2017 Jan 11;3:3. doi: 10.1038/s41531-016-0002-0.
- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008 May;29(5):567-83. doi: 10.1002/humu.20676.
- Huang X, Chen X, Yan N, Jones JA, Wang EQ, Chen L, Guo Z, Li W, Liu P, Liu H. The impact of parkinson's disease on the cortical mechanisms that support auditory-motor integration for voice control. *Hum Brain Mapp*. 2016 Dec;37(12):4248-4261. doi: 10.1002/hbm.23306.
- Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, Oster H, Videnovic A, Rawashdeh O. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models. *Mol Neurodegener*. 2022 Jan 9;17(1):2. doi: 10.1186/s13024-021-00504-w.
- Iansek R, Danoudis M. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Its Pathophysiology and Pragmatic Approaches to Management. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Dec 26;4(3):290-297. doi: 10.1002/mdc3.12463.
- Iketani R, Kawasaki Y, Yamada H. Comparative Utility of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(11):1976-1982. doi: 10.1248/bpb.b17-00602.
- Imbalzano G, Rinaldi D, Calandra-Buonaura G, Contin M, Amato F, Giannini G, Sambati L, Ledda C, Romagnolo A, Olmo G, Cortelli P, Zibetti M, Lopiano L, Artusi CA. How resistant are levodopa-resistant axial symptoms? Response of freezing, posture, and voice to increasing levodopa intestinal infusion rates in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2023 Jan;30(1):96-106. doi: 10.1111/ene.15558.
- Imbalzano G, Artusi CA, Ledda C, Montanaro E, Romagnolo A, Rizzone MG, Bozzali M, Lopiano L, Zibetti M. Effects of Continuous Dopaminergic Stimulation on Parkinson's Disease Gait: A Longitudinal Prospective Study with Levodopa Intestinal Gel Infusion. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(4):843-853. doi: 10.3233/JPD-240003.
- Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci*. 2020 Nov;144(3):151-164. doi: 10.1016/j.jphs.2020.07.011.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572-7. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8.
- Ivanenko Y, Gurfinkel VS. Human Postural Control. *Front Neurosci*. 2018 Mar 20;12:171. doi: 10.3389/fnins.2018.00171.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. Surgicogenomics: The Role of Genetics in Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients. *Brain Sci*. 2024 Aug 9;14(8):800. doi: 10.3390/brainsci14080800.
- Kamel WA, Al-Hashel JY. LCIG in treatment of non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: Review of literature. *Brain Behav*. 2020 Sep;10(9):e01757. doi: 10.1002/brb3.1757.
- Kang SH, Chung SJ, Lee J, Koh SB. Independent effect of neurogenic orthostatic hypotension on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2022 Feb;32(1):43-50. doi: 10.1007/s10286-021-00841-2.

- Karl JA, Ouyang B, Goetz S, Metman LV. A Novel DBS Paradigm for Axial Features in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Study. *Mov Disord*. 2020 Aug;35(8):1369-1378. doi: 10.1002/mds.28048.
- Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, Foster NL, Newman RP. Blink rates and disorders of movement. *Neurology*. 1984 May;34(5):677-8. doi: 10.1212/wnl.34.5.677.
- Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt EJ, Balck A, Domingo A, Vulinovic F, Dulovic M, Zorn I, Madoev H, Zehnle H, Lembeck CM, Schawe L, Reginold J, Huang J, König IR, Bertram L, Marras C, Lohmann K, Lill CM, Klein C. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes *Parkin*, *PINK1*, *DJ1*: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord*. 2018 May;33(5):730-741. doi: 10.1002/mds.27352.
- Kataoka H, Ueno S. Can postural abnormality really respond to levodopa in Parkinson's disease? *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:179-184. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.025.
- Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, van Laar T, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):749-759. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30239-4.
- Kennis M, Hale EW, Hemendinger E, Davis R, Ojemann SG, Strom L, Klepitskaya O. Suicide in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Retrospective Case-Control Study. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(3):415-419. doi: 10.3233/JPD-225049.
- Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T. Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):270-4. doi: 10.1002/mds.25810.
- Kim KY, Stevens MV, Akter MH, Rusk SE, Huang RJ, Cohen A, Noguchi A, Springer D, Bocharov AV, Eggerman TL, Suen DF, Youle RJ, Amar M, Remaley AT, Sack MN. *Parkin* is a lipid-responsive regulator of fat uptake in mice and mutant human cells. *J Clin Invest*. 2011 Sep;121(9):3701-12. doi: 10.1172/JCI44736.
- Kimber TE, Thompson PD. Increased blink rate in advanced Parkinson's disease: a form of 'off-period dystonia? *Mov Disord*. 2000 Sep;15(5):982-5. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<982::aid-mds1033>3.0.co;2-p.
- King LA, Horak FB. Lateral stepping for postural correction in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Mar;89(3):492-9. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.017.
- King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Preparation for compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Sep;91(9):1332-8. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.013.
- Kluger BM, Fox S, Timmons S, Katz M, Galifianakis NB, Subramanian I, Carter JH, Johnson MJ, Richfield EW, Bekelman D, Kutner JS, Miyasaki J. Palliative care and Parkinson's disease: Meeting summary and recommendations for clinical research. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Apr;37:19-26. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.008.
- Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. *LRRK2* links genetic and sporadic Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 2019 Apr 30;47(2):651-661. doi: 10.1042/BST20180462.
- Knight JA. Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders. *Ann Clin Lab Sci*. 1997 Jan-Feb;27(1):11-25.
- Koeglisperger T, Palleis C, Hell F, Mehrkens JH, Bötzel K. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Front Neurol*. 2019 May 21;10:410. doi: 10.3389/fneur.2019.00410.
- Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008 May;14(5):504-6. doi: 10.1038/nm1747.
- Korosec M, Zidar I, Reits D, Evinger C, Vanderwerf F. Eyelid movements during blinking in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1248-51. doi: 10.1002/mds.20930.
- Kouli A, Horne CB, Williams-Gray CH. Toll-like receptors and their therapeutic potential in Parkinson's disease and α -synucleinopathies. *Brain Behav Immun*. 2019 Oct;81:41-51. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.042.
- Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estévez-González A. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord*. 2000 Jul;15(4):613-26. doi: 10.1002/1531-8257(200007)15:4<613::aid-mds1005>3.0.co;2-f.
- Kukkle PL, Garg D, Merello M. Continuous Subcutaneous Infusion Delivery of Apomorphine in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Jun 26;10(9):1253-1267. doi: 10.1002/mdc3.13810.

- Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis.* 2017 Jan 12;3:16024. doi: 10.1038/npjparkd.2016.24. PMID: 28725706.
- Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini A, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol.* 2020 Apr;267(4):883-897. doi: 10.1007/s00415-019-09181-8. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30659355.
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol.* 2009 Feb;215(2):334-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.10.019.
- Jiang JL, Chen SY, Tsai ST, Ma YC, Wang JH. Long-Term Effects of Subthalamic Stimulation on Motor Symptoms and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Healthcare (Basel).* 2023 Mar 22;11(6):920. doi: 10.3390/healthcare11060920.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990 Oct;40(10):1529-34. doi: 10.1212/wnl.40.10.1529.
- Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001 Oct;8(2):109-21. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00025-6.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- Jellinger KA. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population. *Acta Neuropathol.* 2003 Oct;106(4):383-4. doi: 10.1007/s00401-003-0751-9.
- Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology.* 1996 Dec;47(6 Suppl 3):S161-70. doi: 10.1212/wnl.47.6_suppl_3.161s.
- Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel).* 2022 Mar 7;13(3):471. doi: 10.3390/genes13030471.
- Jo A, Lee Y, Kam TI, Kang SU, Neifert S, Karuppagounder SS, Khang R, Kang H, Park H, Chou SC, Oh S, Jiang H, Swing DA, Ham S, Pirooznia S, Umanah GKE, Mao X, Kumar M, Ko HS, Kang HC, Lee BD, Lee YI, Andrabi SA, Park CH, Lee JY, Kim H, Kim H, Kim H, Cho JW, Paek SH, Na CH, Tessarollo L, Dawson VL, Dawson TM, Shin JH. PARIS farnesylation prevents neurodegeneration in models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med.* 2021 Jul 28;13(604):eaax8891. doi: 10.1126/scitranslmed.aax8891.
- Jones, J.D., Rahmani, E., Garcia, E., Jacobs, J.P., 2020. Gastrointestinal symptoms are predictive of trajectories of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 72, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.009>.
- Jost ST, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Loehrer PA, Silverdale M, Evans J, Samuel M, Petry-Schmelzer JN, Sauerbier A, Gronostay A, Barbe MT, Fink GR, Ashkan K, Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Timmermann L, Dafsari HS; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. Non-motor predictors of 36-month quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021 Jun 8;7(1):48. doi: 10.1038/s41531-021-00174-x.
- Lachenmayer ML, Mürset M, Antih N, Debove I, Muellner J, Bompert M, Schlaeppi JA, Nowacki A, You H, Michelis JP, Dransart A, Pollo C, Deuschl G, Krack P. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease-meta-analysis of outcomes. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021 Sep 6;7(1):77. doi: 10.1038/s41531-021-00223-5.
- Lai Y, Song Y, Huang P, Wang T, Wang L, Pan Y, Sun Q, Sun B, Zhang C, Li D. Subthalamic Stimulation for Camptocormia in Parkinson's Disease: Association of Volume of Tissue Activated and Structural Connectivity with Clinical Effectiveness. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):199-210. doi: 10.3233/JPD-202259.
- Lam YW, Sherman SM. Functional organization of the thalamic input to the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci.* 2011 May 4;31(18):6791-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3073-10.2011.
- Lange M, Mauerer J, Schlaier J, Janzen A, Zeman F, Bogdahn U, Brawanski A, Hochreiter A. Underutilization of deep brain stimulation for Parkinson's disease? A survey on possible clinical reasons. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 May;159(5):771-778. doi: 10.1007/s00701-017-3122-3.
- Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983 Feb 25;219(4587):979-80. doi: 10.1126/science.6823561.

- Laroche M, Cintas P. Bent spine syndrome (camptocormia): a retrospective study of 63 patients. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):593-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.012.
- Lee MS, Lee MJ, Conte A, Berardelli A. Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: Pathophysiological correlates and role in motor control deficits. *Clin Neurophysiol*. 2018 Feb;129(2):442-447. doi: 10.1016/j.clinph.2017.11.022.
- Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, de Castro Aguiar MF, Sallem CC, Lima MPP, de Albuquerque Filho LB, Peixoto de Medeiros SD, Penido de Mendonça LL, de Santiago Filho PC, Nones DP, da Silva Cardoso PMM, Ribas MZ, Galvão SL, Gomes GF, Bezerra de Menezes AR, Dos Santos NL, Mororó VM, Duarte FS, Dos Santos JCC. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Res Rev*. 2023 Feb;84:101834. doi: 10.1016/j.arr.2022.101834.
- Lempka SF, Johnson MD, Miocinovic S, Vitek JL, McIntyre CC. Current-controlled deep brain stimulation reduces in vivo voltage fluctuations observed during voltage-controlled stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2010 Dec;121(12):2128-33. doi: 10.1016/j.clinph.2010.04.026.
- Lencioni T, Meloni M, Bowman T, Marzegan A, Caronni A, Carpinella I, Castagna A, Gower V, Ferrarin M, Pelosin E. Events Detection of Anticipatory Postural Adjustments through a Wearable Accelerometer Sensor Is Comparable to That Measured by the Force Platform in Subjects with Parkinson's Disease. *Sensors (Basel)*. 2022 Mar 30;22(7):2668. doi: 10.3390/s22072668.
- Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, Pal PK. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.018.
- Lenka A, Herath P, Christopher R, Pal PK. Psychosis in Parkinson's disease: From the soft signs to the hard science. *J Neurol Sci*. 2017 Aug 15;379:169-176. doi: 10.1016/j.jns.2017.06.011.
- Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):373-6. doi: 10.1212/wnl.48.2.373.
- Lesage S, Anheim M, Condroyer C, Pollak P, Durif F, Dupuits C, Viallet F, Lohmann E, Corvol JC, Honoré A, Rivaud S, Vidailhet M, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2011 Jan 1;20(1):202-10. doi: 10.1093/hmg/ddq454.
- Lew M. Overview of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2007 Dec;27(12 Pt 2):155S-160S. doi: 10.1592/phco.27.12part2.155S.
- Lewis SJ, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun;15(5):333-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.08.006.
- Lhommée E, Boyer F, Wack M, Péliissier P, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, Fraix V, Chabardès S, Mertens P, Castrioto A, Kistner A, Broussolle E, Thobois S, Krack P. Personality, dopamine, and Parkinson's disease: Insights from subthalamic stimulation. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1191-1200. doi: 10.1002/mds.27065..
- Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, Lashley T, Quinn NP, Rehnacron S, Björklund A, Widner H, Revesz T, Lindvall O, Brundin P. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008 May;14(5):501-3. doi: 10.1038/nm1746.
- Li S, Jia C, Li T, Le W. Hot Topics in Recent Parkinson's Disease Research: Where We are and Where We Should Go. *Neurosci Bull*. 2021 Dec;37(12):1735-1744. doi: 10.1007/s12264-021-00749-x.
- Li W, Fu Y, Halliday GM, Sue CM. *PARK* Genes Link Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Synuclein Pathology in Sporadic Parkinson's Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 6;9:612476. doi: 10.3389/fcell.2021.612476.
- Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2019 Apr;15(4):234-242. doi: 10.1038/s41582-019-0145-9.
- Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):709-18. doi: 10.3171/2014.4.JNS131711.
- Lin CC, Creath RA, Rogers MW. Variability of Anticipatory Postural Adjustments During Gait Initiation in Individuals With Parkinson Disease. *J Neurol Phys Ther*. 2016 Jan;40(1):40-6. doi: 10.1097/NPT.0000000000000112.

- Liu C, Kershberg L, Wang J, Schneeberger S, Kaeser PS. Dopamine Secretion Is Mediated by Sparse Active Zone-like Release Sites. *Cell*. 2018 Feb 8;172(4):706-718.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.008.
- Liu TW, Chen CM, Chang KH. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 8;23(8):4148. doi: 10.3390/ijms23084148.
- Liu WY, Tung TH, Zhang C, Shi L. Systematic review for the prevention and management of falls and fear of falling in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2022 Aug;12(8):e2690. doi: 10.1002/brb3.2690.
- Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, Gusmaroli G, Tamma F, Mancini F, Quatralo R, Zangaglia R, Bentivoglio A, Eleopra R, Gualberti G, Melzi G, Antonini A. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2164-2176. doi: 10.1007/s00415-019-09337-6.
- Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*. 2012 Nov 16;338(6109):949-53. doi: 10.1126/science.1227157.
- Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinsons Dis*. 2017;2017:4047392. doi: 10.1155/2017/4047392.
- Lythe V, Athauda D, Foley J, Mencacci NE, Jahanshahi M, Cipolotti L, Hyam J, Zrinzo L, Hariz M, Hardy J, Limousin P, Foltynie T. GBA-Associated Parkinson's Disease: Progression in a Deep Brain Stimulation Cohort. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(4):635-644. doi: 10.3233/JPD-171172.
- Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S247-58. doi: 10.1002/mds.20959.
- Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, Ellgring H. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord*. 2007 May 15;22(7):953-6. doi: 10.1002/mds.21458.
- Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1615-22. doi: 10.1002/mds.25898.
- Magistrelli L, Contaldi E, Vignaroli F, Gallo S, Colombatto F, Cantello R, Comi C. Immune Response Modifications in the Genetic Forms of Parkinson's Disease: What Do We Know? *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 23;23(7):3476. doi: 10.3390/ijms23073476.
- Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol*. 1996 May;3(3):198-202. doi: 10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x.
- Magrinelli F, Geroi C, Squintani G, Gandolfi M, Rizzo G, Barillari M, Vattemi G, Morgante F, Tinazzi M. Upper camptocormia in Parkinson's disease: Neurophysiological and imaging findings of both central and peripheral pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Feb;71:28-34. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.004.
- Mahlknecht P, Foltynie T, Limousin P, Poewe W. How Does Deep Brain Stimulation Change the Course of Parkinson's Disease? *Mov Disord*. 2022 Aug;37(8):1581-1592. doi: 10.1002/mds.29052.
- Maillet A, Krack P, Lhommée E, Météreau E, Klinger H, Favre E, Le Bars D, Schmitt E, Bichon A, Pelissier P, Fraix V, Castrioto A, Sgambato-Faure V, Broussolle E, Tremblay L, Thobois S. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2486-502. doi: 10.1093/brain/aww162.
- Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019 Jul-Aug;67(4):968-978. doi: 10.4103/0028-3886.266268.
- Malek N, Weil RS, Bresner C, Lawton MA, Grosset KA, Tan M, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, Foltynie T, Hardy J, Wood NW, Ben-Shlomo Y, Williams NW, Grosset DG, Morris HR; PReBaND clinical consortium. Features of *GBA*-associated Parkinson's disease at presentation in the UK *Tracking Parkinson's* study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):702-709. doi: 10.1136/jnnp-2017-317348.
- Malik I, Turk J, Mancuso DJ, Montier L, Wohltmann M, Wozniak DF, Schmidt RE, Gross RW, Kotzbauer PT. Disrupted membrane homeostasis and accumulation of ubiquitinated proteins in a mouse model of infantile neuroaxonal dystrophy caused by PLA2G6 mutations. *Am J Pathol*. 2008 Feb;172(2):406-16. doi: 10.2353/ajpath.2008.070823.
- Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Nov;13(11):689-703. doi: 10.1038/nrneurol.2017.128.

- Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):1028-34. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02641.x.
- Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Aug;17(7):557-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.05.010.
- Mancini F, Comi C, Oggioni GD, Pacchetti C, Calandrella D, Coletti Moja M, Riboldazzi G, Tunesi S, Dal Fante M, Manfredi L, Lacerenza M, Cantello R, Antonini A. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20(1):27-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.007.
- Mangalam M, Kelty-Stephen DG, Seleznev I, Popov A, Likens AD, Kiyono K, Stergiou N. Older adults and individuals with Parkinson's disease control posture along suborthogonal directions that deviate from the traditional anteroposterior and mediolateral directions. *Sci Rep*. 2024 Feb 19;14(1):4117. doi: 10.1038/s41598-024-54583-y.
- Mangone G, Bekadar S, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Welaratne A, Czernecki V, Pineau F, Karachi C, Castrioto A, Durif F, Tranchant C, Devos D, Thobois S, Meissner WG, Navarro MS, Cornu P, Lesage S, Brice A, Welter ML, Corvol JC; contributors/investigators. Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jul;76:56-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.002.
- Mani S, Sevanan M, Krishnamoorthy A, Sekar S. A systematic review of molecular approaches that link mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2021 Nov;42(11):4459-4469. doi: 10.1007/s10072-021-05551-1.
- Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1199-1213. doi: 10.3171/2016.11.JNS16715.
- Maragkos GA, Kosyakovsky J, Zhao P, Kearns KN, Rush-Evans S, Moosa S, Elias WJ. Patient-Reported Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor-Predominant Parkinson's Disease. *Neurosurgery*. 2023 Oct 1;93(4):884-891. doi: 10.1227/neu.0000000000002518.
- Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord*. 2000 Sep;15(5):879-83. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<879::aid-mds1018>3.0.co;2-9.
- Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S21-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318198df97.
- Margraf NG, Wrede A, Deuschl G, Schulz-Schaeffer WJ. Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia. *J Parkinsons Dis*. 2016 Jun 16;6(3):485-501. doi: 10.3233/JPD-160836.
- Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G; Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004 Jan;19(1):22-8. doi: 10.1002/mds.10642.
- Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1982 May;32(5):514-39. doi: 10.1212/wnl.32.5.514.
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, Fernández W, Garretto N, Martínez-Castrillo JC, Rodríguez-Violante M, Serrano-Dueñas M, Ballesteros D, Rojo-Abuín JM, Chaudhuri KR, Merello M. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Jan;21(1):50-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026.
- Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Monje MHG, Fernández-Rodríguez B, Sperling SA, Mata-Marín D, Guida P, Alonso-Frech F, Obeso I, Gasca-Salas C, Vela-Desojo L, Elias WJ, Obeso JA. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2501-2513. doi: 10.1056/NEJMoa2016311.
- Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Máñez Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Marta Del Álamo M, Pineda-Pardo JA, Ammann C, Obeso I, Mata-Marín D, Hernández-Fernández F, Gasca-Salas C, Matarazzo M, Alonso-Frech F, Obeso JA. Prospective Long-term Follow-up of Focused Ultrasound Unilateral Subthalamotomy for Parkinson Disease. *Neurology*. 2023 Mar 28;100(13):e1395-e1405. doi: 10.1212/WNL.0000000000206771.
- Maschke M, Tuite PJ, Krawczewski K, Pickett K, Konczak J. Perception of heaviness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Jul;21(7):1013-8. doi: 10.1002/mds.20876.

McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Nov 1;9(11):a036798. doi: 10.1101/cshperspect.a036798.

McClurg D, Panicker J, Walker RW, Cunningham A, Deane KHO, Harari D, Elders A, Booth J, Hagen S, Mason H, Stratton S. Stimulation of the tibial nerve: a protocol for a multicentred randomised controlled trial for urinary problems associated with Parkinson's disease-STARTUP. *BMJ Open*. 2020 Feb 17;10(2):e034887. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034887.

McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1285-91. doi: 10.1212/wnl.38.8.1285.

Mehanna R, Smilowska K, Fleisher J, Post B, Hatano T, Pimentel Piemonte ME, Kumar KR, McConvey V, Zhang B, Tan EK, Savica R; International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Early Onset Parkinson's Disease. Age Cutoff for Early-Onset Parkinson's Disease: Recommendations from the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Early Onset Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2022 Sep 10;9(7):869-878. doi: 10.1002/mdc3.13523.

Meles SK, Oertel WH, Leenders KL. Circuit imaging biomarkers in preclinical and prodromal Parkinson's disease. *Mol Med*. 2021 Sep 16;27(1):111. doi: 10.1186/s10020-021-00327-x.

Mellone M, Stanic J, Hernandez LF, Iglesias E, Zianni E, Longhi A, Prigent A, Picconi B, Calabresi P, Hirsch EC, Obeso JA, Di Luca M, Gardoni F. NMDA receptor GluN2A/GluN2B subunit ratio as synaptic trait of levodopa-induced dyskinesias: from experimental models to patients. *Front Cell Neurosci*. 2015 Jul 6;9:245. doi: 10.3389/fncel.2015.00245.

Mendonça IP, Duarte-Silva E, Chaves-Filho AJM, Andrade da Costa BLDS, Peixoto CA. Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106434. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106434.

Menozzi E, Macnaughtan J, Schapira AHV. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):611-625. doi: 10.1080/07853890.2021.1890330.

Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020 Feb;16(2):84-96. doi: 10.1038/s41582-019-0294-x..

Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):664-70. doi: 10.1002/mds.23524.

Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, Espay KJ, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:104-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.015.

Micheli F, Cersósimo MG, Piedimonte F. Camptocormia in a patient with Parkinson disease: beneficial effects of pallidal deep brain stimulation. Case report. *J Neurosurg*. 2005 Dec;103(6):1081-3. doi: 10.3171/jns.2005.103.6.1081.

Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res*. 2009 Mar 31;674(1-2):73-84. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.013.

Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB. Gaucher disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1709-15. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00040-X.

Millar NL, Meakins A, Struyf F, Willmore E, Campbell AL, Kirwan PD, Akbar M, Moore L, Ronquillo JC, Murrell GAC, Rodeo SA. Frozen shoulder. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 8;8(1):59. doi: 10.1038/s41572-022-00386-2.

Miller N, Nath U, Noble E, Burn D. Utility and accuracy of perceptual voice and speech distinctions in the diagnosis of Parkinson's disease, PSP and MSA-P. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Jun;7(3):191-203. doi: 10.2217/nmt-2017-0005.

Moehle MS, Webber PJ, Tse T, Sukar N, Standaert DG, DeSilva TM, Cowell RM, West AB. LRRK2 inhibition attenuates microglial inflammatory responses. *J Neurosci*. 2012 Feb 1;32(5):1602-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5601-11.2012. Erratum in: *J Neurosci*. 2022 Feb 2;42(5):938. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2507-21.2021.

Moers-Hornikx VM, Vles JS, Tan SK, Cox K, Hoogland G, Steinbusch WM, Temel Y. Cerebellar nuclei are activated by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Neurosci Lett*. 2011 Jun 1;496(2):111-5. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.094.

Moes HR, Henriksen T, Sławek J, Phokaewvarangkul O, Buskens E, van Laar T. Tools and criteria to select patients with advanced Parkinson's disease for device-aided therapies: a narrative review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Nov;130(11):1359-1377. doi: 10.1007/s00702-023-02656-z.

- Morales-Briceño H, Mahant N, Duma S, Martin A, Griffith J, Tsui D, Fung VS. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion can improve camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Aug;65:282-283. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.010.
- Moran A, Stein E, Tischler H, Bar-Gad I. Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):583-90. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.016.
- Moreau C, Ozsancak C, Blatt JL, Derambure P, Destee A, Defebvre L. Oral festination in Parkinson's disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Mov Disord.* 2007 Jul 30;22(10):1503-1506. doi: 10.1002/mds.21549.
- Morgante L, Nicoletti A, Epifanio A, Contrafatto D, Savica R, Lanzafame S, Musolino R, La Spina P, Bonuccelli U, Marconi R, D'Amelio M, Savettieri G, Zappia M. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism in the Aeolian Archipelago, Sicily. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008 Nov;14(7):572-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.11.010.
- Moro E, Allert N, Eleopra R, Houeto JL, Phan TM, Stoevelaar H; International Study Group on Referral Criteria for DBS. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009 Jan;256(1):83-8. doi: 10.1007/s00415-009-0069-1.
- Moro E, Schüpbach M, Wächter T, Allert N, Eleopra R, Honey CR, Rueda M, Schiess MC, Shimo Y, Valkovic P, Whone A, Stoevelaar H. Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):112-9. doi: 10.1007/s00415-015-7942-x.
- Morris ME, Iansek R, Galna B. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 2:S451-60. doi: 10.1002/mds.21974. Erratum in: *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1639-40.
- Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet.* 2024 Jan 20;403(10423):293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01478-2.
- Moscovich M, Boschetti G, Moro A, Teive HAG, Hassan A, Munhoz RP. Death certificate data and causes of death in patients with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Aug;41:99-103. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.022.
- Morton A, Fraser H, Green C, Drovandi A. Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Improving Balance in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2024 Jun;186:242-251.e3. doi: 10.1016/j.wneu.2024.04.021.
- Mulas G, Espa E, Fenu S, Spiga S, Cossu G, Pillai E, Carboni E, Simbula G, Jadžić D, Angius F, Spolitu S, Batetta B, Lecca D, Giuffrida A, Carta AR. Differential induction of dyskinesia and neuroinflammation by pulsatile versus continuous l-DOPA delivery in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2016 Dec;286:83-92. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.09.013.
- Müller ML, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Sep;13(9):377. doi: 10.1007/s11910-013-0377-9.
- Müller MLTM, Marusic U, van Emde Boas M, Weiss D, Bohnen NI. Treatment options for postural instability and gait difficulties in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2019 Dec;19(12):1229-1251. doi: 10.1080/14737175.2019.1656067.
- Mukherjee, A., Biswas, A., Das, S.K., 2016. Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World J. Gastroenterol.* 22 (25), 5742–5752. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5742>.
- Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 May;73(5):454-62. doi: 10.1590/0004-282X20150029.
- Muñoz-Delgado L, Macías-García D, Jesús S, Martín-Rodríguez JF, Labrador-Espinosa MÁ, Jiménez-Jaraba MV, Adames-Gómez A, Carrillo F, Mir P. Peripheral Immune Profile and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Oct;36(10):2426-2430. doi: 10.1002/mds.28685.
- Mure H, Tang CC, Argyelan M, Ghilardi MF, Kaplitt MG, Dhawan V, Eidelberg D. Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation. *J Neurosci.* 2012 Feb 22;32(8):2804-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4331-11.2012.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Oct 25;65(8):1239-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002 Jun;43(2):111-7. doi: 10.1016/s0168-0102(02)00027-5.

- Nantel J, McDonald JC, Bronte-Stewart H. Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Mar;18(3):285-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.005.
- Naser PV, Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience*. 2018 Sep 1;387:135-148. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925.
- Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Oct;16(10):87. doi: 10.1007/s11910-016-0690-1.
- Nassif DV, Pereira JS. Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach. *Psychogeriatrics*. 2018 Mar;18(2):143-150. doi: 10.1111/psyg.12302.
- Nakane S, Yoshioka M, Oda N, Tani T, Chida K, Suzuki M, Funakawa I, Inukai A, Hasegawa K, Kuroda K, Mizoguchi K, Shioya K, Sonoda Y, Matsuo H. The characteristics of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A large cross-sectional multicenter study in Japan. *J Neurol Sci*. 2015 Nov 15;358(1-2):299-303. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.015.
- Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):17-22. doi: 10.1136/jnnp-2012-304715.
- Nickl RC, Reich MM, Pozzi NG, Fricke P, Lange F, Roothans J, Volkmann J, Matthies C. Rescuing Suboptimal Outcomes of Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease by Surgical Lead Revision. *Neurosurgery*. 2019 Aug 1;85(2):E314-E321. doi: 10.1093/neuros/nyz018.
- Niemi KJ, Sunikka J, Soltanian-Zadeh H, Davoodi-Bojd E, Rahmim A, Kaasinen V, Joutsa J. Rest Tremor in Parkinson's Disease Is Associated with Ipsilateral Striatal Dopamine Transporter Binding. *Mov Disord*. 2024 Sep 3. doi: 10.1002/mds.29997.
- Nieto-Escamez F, Obrero-Gaitán E, Cortés-Pérez I. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Brain Sci*. 2023 Aug 7;13(8):1173. doi: 10.3390/brainsci13081173.
- Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1509-19. doi: 10.1002/mds.25683.
- Nijhuis FAP, Esselink R, de Bie RMA, Groenewoud H, Bloem BR, Post B, Meinders MJ. Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2021 Jun;36(6):1293-1307. doi: 10.1002/mds.28599.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):734-44. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70143-0.
- Nwogo RO, Kammermeier S, Singh A. Abnormal neural oscillations during gait and dual-task in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2022 Sep 15;16:995375. doi: 10.3389/fnsys.2022.995375.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):216-23. doi: 10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C.
- Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, Othman AA. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *AAPS J*. 2013 Apr;15(2):316-23. doi: 10.1208/s12248-012-9439-1.
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, Burn D, Halliday GM, Bezard E, Przedborski S, Lehericy S, Brooks DJ, Rothwell JC, Hallett M, DeLong MR, Marras C, Tanner CM, Ross GW, Langston JW, Klein C, Bonifati V, Jankovic J, Lozano AM, Deuschl G, Bergman H, Tolosa E, Rodriguez-Violante M, Fahn S, Postuma RB, Berg D, Marek K, Standaert DG, Surmeier DJ, Olanow CW, Kordower JH, Calabresi P, Schapira AHV, Stoessl AJ. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 Sep;32(9):1264-1310. doi: 10.1002/mds.27115.
- Oeda T, Umemura A, Tomita S, Hayashi R, Kohsaka M, Sawada H. Clinical factors associated with abnormal postures in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013 Sep 19;8(9):e73547. doi: 10.1371/journal.pone.0073547. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/annotation/d5228e50-2098-44c9-b663-829dd9b4b97e.
- Okuma Y. Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(2):255-60. doi: 10.3233/JPD-130282.

Okun MS, Fernandez HH, Pedraza O, Misra M, Lyons KE, Pahwa R, Tarsy D, Scollins L, Corapi K, Friehs GM, Grace J, Romrell J, Foote KD. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):161-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25.

Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):141-9. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70293-X. Epub 2013 Dec 20. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):240.

Olson MC, Shill H, Ponce F, Aslam S. Deep brain stimulation in PD: risk of complications, morbidity, and hospitalizations: a systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2023 Nov 17;15:1258190. doi: 10.3389/fnagi.2023.1258190.

Oravivattanakul S, Abboud H, Fernandez H, Itin I. Unusual case of levodopa-responsive camptocormia in a patient with negative dopamine transporter scan and normal DYT 5 gene. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Mar-Apr;37(2):63-4. doi: 10.1097/WNF.0000000000000024.

Othman AA, Chatamra K, Mohamed ME, Dutta S, Benesh J, Yanagawa M, Nagai M. Jejunal Infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel versus oral administration of levodopa-carbidopa tablets in japanese subjects with advanced Parkinson's disease: pharmacokinetics and pilot efficacy and safety. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Sep;54(9):975-84. doi: 10.1007/s40262-015-0265-3.

Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, Wang Z. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2021 Dec 7;9:776847. doi: 10.3389/fpubh.2021.776847.

Ouattara B, Grégoire L, Morissette M, Gasparini F, Vranesic I, Bilbe G, Johns DR, Rajput A, Hornykiewicz O, Rajput AH, Gomez-Mancilla B, Di Paolo T. Metabotropic glutamate receptor type 5 in levodopa-induced motor complications. *Neurobiol Aging*. 2011 Jul;32(7):1286-95. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.014.

Pal GD, Hall D, Ouyang B, Phelps J, Alcalay R, Pauciulo MW, Nichols WC, Clark L, Mejia-Santana H, Blasucci L, Goetz CG, Comella C, Colcher A, Gan-Or Z, Rouleau GA, Marder K; Consortium on Risk for Early Onset Parkinson's Disease (CORE-PD) Investigators. Genetic and Clinical Predictors of Deep Brain Stimulation in Young-Onset Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Sep-Oct;3(5):465-471. doi: 10.1002/mdc3.12309.

Pal G, Mangone G, Hill EJ, Ouyang B, Liu Y, Lythe V, Ehrlich D, Saunders-Pullman R, Shanker V, Bressman S, Alcalay RN, Garcia P, Marder KS, Aasly J, Mouradian MM, Link S, Rosenbaum M, Anderson S, Bernard B, Wilson R, Stebbins G, Nichols WC, Welter ML, Sani S, Afshari M, Verhagen L, de Bie RMA, Foltynie T, Hall D, Corvol JC, Goetz CG. Parkinson Disease and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Cognitive Effects in GBA Mutation Carriers. *Ann Neurol*. 2022 Mar;91(3):424-435. doi: 10.1002/ana.26302.

Panicker N, Ge P, Dawson VL, Dawson TM. The cell biology of Parkinson's disease. *J Cell Biol*. 2021 Apr 5;220(4):e202012095. doi: 10.1083/jcb.202012095.

Papalia R, Torre G, Papalia G, Baums MH, Narbona P, Di Lazzaro V, Denaro V. Frozen shoulder or shoulder stiffness from Parkinson disease? *Musculoskelet Surg*. 2019 Aug;103(2):115-119. doi: 10.1007/s12306-018-0567-3.

Park HK, Yoo JY, Kwon M, Lee JH, Lee SJ, Kim SR, Kim MJ, Lee MC, Lee SM, Chung SJ. Gait freezing and speech disturbance in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014 Mar;35(3):357-63. doi: 10.1007/s10072-013-1519-1.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223.

Rajan R, Garg K, Srivastava AK, Singh M. Device-Assisted and Neuromodulatory Therapies for Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2022 Sep;37(9):1785-1797. doi: 10.1002/mds.29160.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1994 May;44(5):884-91. doi: 10.1212/wnl.44.5.884.

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):100-12. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70213-8.

Pedrosa DJ, Reck C, Florin E, Pauls KA, Maarouf M, Wojtecki L, Dafsari HS, Sturm V, Schnitzler A, Fink GR, Timmermann L. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Exp Neurol*. 2012 Oct;237(2):435-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.07.002.

Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Aug;16(7):434-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.010.

Perez-Pardo, P., Kliet, T., Dodiya, H.B., Broersen, L.M., Garssen, J., Keshavarzian, A., Kraneveld, A.D., 2017. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur. J. Pharm.* 15 (817), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.042>.

Perry JH, Rosenbaum AE, Lunsford LD, Swink CA, Zorub DS. Computed tomography/guided stereotactic surgery: conception and development of a new stereotactic methodology. *Neurosurgery*. 1980 Oct;7(4):376-81. doi: 10.1227/00006123-198010000-00011.

Petrucchi S, Ginevrino M, Trezzi I, Monfrini E, Ricciardi L, Albanese A, Avenali M, Barone P, Bentivoglio AR, Bonifati V, Bove F, Bonanni L, Brusa L, Cereda C, Cossu G, Criscuolo C, Dati G, De Rosa A, Eleopra R, Fabbrini G, Fadda L, Garbellini M, Minafra B, Onofrij M, Pacchetti C, Palmieri I, Pellicchia MT, Petracca M, Picillo M, Pisani A, Valletlunga A, Zangaglia R, Di Fonzo A, Morgante F, Valente EM; ITA-GENE-PD Study Group. GBA-Related Parkinson's Disease: Dissection of Genotype-Phenotype Correlates in a Large Italian Cohort. *Mov Disord*. 2020 Nov;35(11):2106-2111. doi: 10.1002/mds.28195.

Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1464-1479. doi: 10.1007/s13311-020-00897-4.

Piecznik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol*. 2007 Aug;83(1):84-92. doi: 10.1016/j.yexmp.2006.09.008.

Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004 Sep;3(9):547-56. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00854-3.

Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:459321. doi: 10.1155/2012/459321.

Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Sep;15(5):789-94. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<789::aid-mds1005>3.0.co;2-h.

Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x.

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. P

Pozzi NG, Canessa A, Palmisano C, Brumberg J, Steigerwald F, Reich MM, Minafra B, Pacchetti C, Pezzoli G, Volkmann J, Isaia IU. Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):2037-2050. doi: 10.1093/brain/awz141.

Pozzi NG, Palmisano C, Reich MM, Capetian P, Pacchetti C, Volkmann J, Isaia IU. Troubleshooting Gait Disturbances in Parkinson's Disease With Deep Brain Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2022 May 16;16:806513. doi: 10.3389/fnhum.2022.806513.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90. doi: 10.1002/mds.25945.

Praetner M, Schiele T, Werle L, Kuffer J, Nischwitz S, Keck ME, Kloiber S. Chronic Serotonergic Overstimulation Mimicking Panic Attacks in a Patient with Parkinson's Disease Receiving Additional Antidepressant Treatment with Moclobemide. *Case Rep Psychiatry*. 2021 Mar 1;2021:8868023. doi: 10.1155/2021/8868023.

Qin XY, Zhang SP, Cao C, Loh YP, Cheng Y. Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1316-1324. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2742.

Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):58-63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.

Racette BA, Gross A, Vouri SM, Camacho-Soto A, Willis AW, Searles Nielsen S. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 May 31;5(7):870-875. doi: 10.1002/acn3.580.

Ramig LO, Fox C, Sapir S. Speech treatment for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008 Feb;8(2):297-309. doi: 10.1586/14737175.8.2.297.

- Rana AQ, Qureshi D, Sabeh W, Mosabbir A, Rahman E, Sarfraz Z, Rana R. Pharmacological therapies for pain in Parkinson's disease - a review paper. *Expert Rev Neurother*. 2017 Dec;17(12):1209-1219. doi: 10.1080/14737175.2017.1385393.
- Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1048-1056. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0.
- Razmkon A, Abdollahifard S, Rezaei H, Bahadori AR, Eskandarzadeh P, Rastegar Kazerooni A. Effect of Deep Brain Stimulation on Parkinson Disease Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Basic Clin Neurosci*. 2024 Mar-Apr;15(2):157-164. doi: 10.32598/bcn.2021.3420.1.
- Recasens A, Ulusoy A, Kahle PJ, Di Monte DA, Dehay B. In vivo models of alpha-synuclein transmission and propagation. *Cell Tissue Res*. 2018 Jul;373(1):183-193. doi: 10.1007/s00441-017-2730-9.
- Rektorova I, Mekyska J, Janousova E, Kostalova M, Eliasova I, Mrackova M, Berankova D, Necasova T, Smekal Z, Marecek R. Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:90-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.018.
- Ren J, Zhan X, Zhou H, Guo Z, Xing Y, Yin H, Xue C, Wu J, Liu W. Comparing the effects of GBA variants and onset age on clinical features and progression in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Feb;30(2):e14387. doi: 10.1111/cns.14387.
- Ricciardi L, Petrucci S, Di Giuda D, Serra L, Spanò B, Sensi M, Ginevrino M, Cocciolillo F, Bozzali M, Valente EM, Fasano A. The Contursi Family 20 Years Later: Intrafamilial Phenotypic Variability of the SNCA p.A53T Mutation. *Mov Disord*. 2016 Feb;31(2):257-8. doi: 10.1002/mds.26549.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1073-82. doi: 10.1007/s00415-010-5465-z.
- Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jan;52(1):63-6. doi: 10.1136/jnnp.52.1.63.
- Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Piano C, Piccininni C, Romito LM, Lopiano L, Albanese A. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4):376-81. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.012.
- Rispoli V, Golfrè Andreasi N, Penna G, Preda F, Contini E, Sensi M. Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy: Focus on Gait and Balance. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Oct 25;5(5):542-545. doi: 10.1002/mdc3.12640.
- Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Sep;73(3):267-74. doi: 10.1136/jnnp.73.3.267.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnchrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2240-9. doi: 10.1093/brain/awh571.
- Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1718-28. doi: 10.1002/mds.25214.
- Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 Mar 10;7(1):27. doi: 10.1038/s41531-021-00156-z.
- Rosen B, Kurtishi A, Vazquez-Jimenez GR, Møller SG. The Intersection of Parkinson's Disease, Viral Infections, and COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021 Sep;58(9):4477-4486. doi: 10.1007/s12035-021-02408-8.
- Rueda A, Krishnan S. Feature analysis of dysphonia speech for monitoring Parkinson's disease. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017 Jul;2017:2308-2311. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037317.
- Rutledge J, Lehallier B, Zarifkar P, Losada PM, Shahid-Besanti M, Western D, Gorijala P, Ryman S, Yutsis M, Deutsch GK, Mormino E, Trelle A, Wagner AD, Kerchner GA, Tian L, Cruchaga C, Henderson VW, Montine TJ, Borghammer P, Wyss-Coray T, Poston KL. Comprehensive proteomics of CSF, plasma, and urine identify DDC and other biomarkers of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2024 Mar 11;147(1):52. doi: 10.1007/s00401-024-02706-0.

- Ruttiman R, Eltorai AEM, Daniels AH. Etiology and Management of Spinal Deformity in Patients With Parkinson's Disease. *Int J Spine Surg*. 2018 Mar 30;12(1):15-21. doi: 10.14444/5003.
- Rusz J, Hlavnička J, Čmejla R, Růžicka E. Automatic Evaluation of Speech Rhythm Instability and Acceleration in Dysarthrias Associated with Basal Ganglia Dysfunction. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Jul 24;3:104. doi: 10.3389/fbioe.2015.00104.
- Saddi MV, Sarchioto M, Serra G, Murgia D, Ricchi V, Melis M, Arca R, Carreras P, Sitzia L, Zedda S, Dui G, Rossi R, Ticca A, Melis M, Cossu G. Percutaneous Endoscopic Transgastric Jejunostomy (PEG-J) Tube Placement for Levodopa-Carbidopa Intrajejunal Gel Therapy in the Interventional Radiology Suite: A Long-term Follow-up. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Jan 3;5(2):191-194. doi: 10.1002/mdc3.12569.
- Sadeghi F, Popova M, Páscoa Dos Santos F, Zittel S, Hilgetag CC. A multi-network model of Parkinson's disease tremor: exploring the finger-dimmer-switch theory and role of dopamine in thalamic self-inhibition. *J Neural Eng*. 2024 Oct 16;21(5). doi: 10.1088/1741-2552/ad7f8a.
- Salat-Foix D, Suchowersky O. The management of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2012 Feb;12(2):239-48. doi: 10.1586/ern.11.192.
- Salinas M, Yazdani U, Oblack A, McDaniel B, Ahmed N, Haque B, Pouratian N, Chitnis S. Know DBS: patient perceptions and knowledge of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024 Mar 6;17:17562864241233038. doi: 10.1177/17562864241233038.
- Salles PA, Liao J, Shuaib U, Mata IF, Fernandez HH. A Review on Response to Device-Aided Therapies Used in Monogenic Parkinsonism and GBA Variants Carriers: A Need for Guidelines and Comparative Studies. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1703-1725. doi: 10.3233/JPD-212986.
- Samadi P, Grégoire L, Morissette M, Calon F, Hadj Tahar A, Bélanger N, Dridi M, Bédard PJ, Di Paolo T. Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology*. 2008 Feb;54(2):258-68. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.009.
- Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D. 5-2-1 Criteria: A Simple Screening Tool for Identifying Advanced PD Patients Who Need an Optimization of Parkinson's Treatment. *Parkinsons Dis*. 2020 Mar 24;2020:7537924. doi: 10.1155/2020/7537924.
- Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *J Speech Lang Hear Res*. 2014 Aug;57(4):1330-43. doi: 10.1044/2014_JSLHR-S-13-0039.
- Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BCM, Keage HAD. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug;65:20-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.020.
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S41-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.027..
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2003 Jul;10(4):391-8. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x.
- Shackelford MR, Mishra V, Mari Z. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel may improve treatment-resistant freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2022 Jun 8;7:100148. doi: 10.1016/j.prdoa.2022.100148.
- Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1049-55. doi: 10.1002/mds.23732.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2017 Aug;18(8):509. doi: 10.1038/nrn.2017.91.
- Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P. Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota? *J Parkinsons Dis*. 2015;5(2):255-62. doi: 10.3233/JPD-150557.
- Scholten M, Klemm J, Heilbronn M, Plewnia C, Bloem BR, Bunjes F, Krüger R, Gharabaghi A, Weiss D. Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017 Oct 17;8:543. doi: 10.3389/fneur.2017.00543.
- Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):57-64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X. Epub 2014 Nov 27.

Schröter N, Sajonz BEA, Jost WH, Rijntjes M, Coenen VA, Groppa S. Advanced therapies in Parkinson's disease: an individualized approach to their indication. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024 Nov;131(11):1285-1293. doi: 10.1007/s00702-024-02773-3.

Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1474-82. doi: 10.1002/mds.25613.

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158.

Schuh LA, Bennett JP Jr. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. I. Continuous intravenous levodopa shifts dose response for production of dyskinesias but not for relief of parkinsonism in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 Aug;43(8):1545-50. doi: 10.1212/wnl.43.8.1545.

Schulz GM, Grant MK. Effects of speech therapy and pharmacologic and surgical treatments on voice and speech in Parkinson's disease: a review of the literature. *J Commun Disord*. 2000 Jan-Feb;33(1):59-88. doi: 10.1016/s0021-9924(99)00025-8.

Schulz-Schaeffer WJ, Margraf NG, Munser S, Wrede A, Buhmann C, Deuschl G, Oehlwein C. Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration. *Mov Disord*. 2015 Mar;30(3):368-72. doi: 10.1002/mds.26081.

Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M. Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature*. 2020 Sep;585(7825):464-469. doi: 10.1038/s41586-020-2317-6.

Seidler RD, Alberts JL, Stelmach GE. Multijoint movement control in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2001 Oct;140(3):335-44. doi: 10.1007/s002210100829.

Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*. 1992 Jul;42(7):1328-35. doi: 10.1212/wnl.42.7.1328.

Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, Quatralè R, Tamma F, Antonini A; ITALIAN LEVODOPA CARBIDOPA INTESTINAL GEL WORKING GROUP. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 May;38:90-92. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.020.

Seki M, Takahashi K, Koto A, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Sato H, Nihei Y, Iwasawa S, Suzuki N; Keio Parkinson's Disease Database. Camptocormia in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study. *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2567-71. doi: 10.1002/mds.23955.

Sgambato-Faure V, Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2012 Jan;96(1):69-86. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.10.005.

Shaheen H. BMI and deep brain stimulation: A comprehensive review and future directions with AI integration. *Neurosurg Rev*. 2024 Oct 21;47(1):808. doi: 10.1007/s10143-024-03041-4.

Sharott A, Vinciati F, Nakamura KC, Magill PJ. A Population of Indirect Pathway Striatal Projection Neurons Is Selectively Entrained to Parkinsonian Beta Oscillations. *J Neurosci*. 2017 Oct 11;37(41):9977-9998. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0658-17.2017.

Sherer TB, Betarbet R, Stout AK, Lund S, Baptista M, Panov AV, Cookson MR, Greenamyre JT. An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. *J Neurosci*. 2002 Aug 15;22(16):7006-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-16-07006.2002.

Shin JH, Ko HS, Kang H, Lee Y, Lee YI, Pletinkova O, Troconso JC, Dawson VL, Dawson TM. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):689-702. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.010.

Shiner T, Mirelman A, Gana Weisz M, Bar-Shira A, Ash E, Cialic R, Nevler N, Gurevich T, Bregman N, Orr-Urtreger A, Giladi N. High Frequency of GBA Gene Mutations in Dementia With Lewy Bodies Among Ashkenazi Jews. *JAMA Neurol*. 2016 Dec 1;73(12):1448-1453. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1593.

- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadpour T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1651-61. doi: 10.1056/NEJMoa0901281.
- Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):986-98. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70190-4.
- Singh F, Ganley IG. Parkinson's disease and mitophagy: an emerging role for LRRK2. *Biochem Soc Trans*. 2021 Apr 30;49(2):551-562. doi: 10.1042/BST20190236.
- Syrkin-Nikolau J, Koop MM, Prieto T, Anidi C, Afzal MF, Velisar A, Blumenfeld Z, Martin T, Trager M, Bronte-Stewart H. Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2017 Dec;108:288-297. doi: 10.1016/j.nbd.2017.09.002.
- Smith LJ, Bolsinger MM, Chau KY, Gegg ME, Schapira AHV. The GBA variant E326K is associated with alpha-synuclein aggregation and lipid droplet accumulation in human cell lines. *Hum Mol Genet*. 2023 Feb 19;32(5):773-789. doi: 10.1093/hmg/ddac233.
- Smulders K, Dale ML, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Pharmacological treatment in Parkinson's disease: Effects on gait. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Oct;31:3-13. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.07.006.
- Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, Aziz TZ, Papa SM, Factor SA, Hallett M. Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol*. 2016 Nov;80(5):644-659. doi: 10.1002/ana.24778.
- Song W, Guo X, Chen K, Huang R, Zhao B, Cao B, Chen Y, Shang HF. Camptocormia in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2014 Feb 15;337(1-2):173-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.004.
- Spildooren J, Vinken C, Van Baekel L, Nieuwboer A. Turning problems and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2019 Dec;41(25):2994-3004. doi: 10.1080/09638288.2018.1483429.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997 Aug 28;388(6645):839-40. doi: 10.1038/42166.
- Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Nov;20(11):1109-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013.
- Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):75-85. doi: 10.1136/jnnp-2014-310049.
- Steinhardt J, Lokowandt L, Rasche D, Koch A, Tronnier V, Münte TF, Meyhöfer SM, Wilms B, Brüggemann N. Mechanisms and consequences of weight gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2023 Aug 30;13(1):14202. doi: 10.1038/s41598-023-40316-0.
- Steigerwald F, Matthies C, Volkmann J. Directional Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*. 2019 Jan;16(1):100-104. doi: 10.1007/s13311-018-0667-7.
- Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):121-128. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y.
- Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005 Jan;128(Pt 1):126-37. doi: 10.1093/brain/awh322..
- Stojkowska I, Wani WY, Zunke F, Belur NR, Pavlenko EA, Mwenda N, Sharma K, Francelle L, Mazzulli JR. Rescue of α -synuclein aggregation in Parkinson's patient neurons by synergistic enhancement of ER proteostasis and protein trafficking. *Neuron*. 2022 Feb 2;110(3):436-451.e11. doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.032.
- Straccia G, Colucci F, Eleopra R, Cilia R. Precision Medicine in Parkinson's Disease: From Genetic Risk Signals to Personalized Therapy. *Brain Sci*. 2022 Sep 28;12(10):1308. doi: 10.3390/brainsci12101308.

- Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, Cote L, Kanter E, Agin-Lieb J, Liong C, McMurtrey C, Hildebrand WH, Mao X, Dawson VL, Dawson TM, Oseroff C, Pham J, Sidney J, Dillon MB, Carpenter C, Weiskopf D, Phillips E, Mallal S, Peters B, Frazier A, Lindestam Arlehamn CS, Sette A. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature*. 2017 Jun 29;546(7660):656-661. doi: 10.1038/nature22815. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Nature*. 2017 Sep 13;549(7671):292. doi: 10.1038/nature23896.
- Sun H, Gan C, Wang L, Ji M, Cao X, Yuan Y, Zhang H, Shan A, Gao M, Zhang K. Cortical Disinhibition Drives Freezing of Gait in Parkinson's Disease and an Exploratory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Mov Disord*. 2023 Nov;38(11):2072-2083. doi: 10.1002/mds.29595.
- Suppa A, Bologna M, Conte A, Berardelli A, Fabbrini G. The effect of L-dopa in Parkinson's disease as revealed by neurophysiological studies of motor and sensory functions. *Expert Rev Neurother*. 2017 Feb;17(2):181-192. doi: 10.1080/14737175.2016.1219251.
- Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, Qasim S, Wang SS, Ziman N, Ostrem JL, San Luciano M, Galifianakis NB, Starr PA. Gamma Oscillations in the Hyperkinetic State Detected with Chronic Human Brain Recordings in Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2016 Jun 15;36(24):6445-58. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1128-16.2016..
- Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1483-91. doi: 10.1002/mds.25669.
- Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord*. 2017 Jan;10(1):1-17. doi: 10.14802/jmd.16062.
- Tambasco N, Mechelli A, Nigro P, Simoni S, Paolini Paoletti F, Eusebi P, Brahimi E, Maremmanni C, Parnetti L. Hyposmia correlates with axial signs and gait disorder in Parkinson's disease: an Italian Olfactory Identification Test study. *Neurol Sci*. 2024 Aug;45(8):3791-3798. doi: 10.1007/s10072-024-07462-3.
- Tan H, Poghosyan A, Anzak A, Foltyniec T, Limousin P, Zrinzo L, Ashkan K, Bogdanovic M, Green AL, Aziz T, Brown P. Frequency specific activity in subthalamic nucleus correlates with hand bradykinesia in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013 Feb;240:122-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.011.
- Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology*. 1990 Oct;40(10 Suppl 3):suppl 17-30; discussion 30-1.
- Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):905-6. doi: 10.1136/jnnp.2006.104695.
- Thaler A, Livneh V, Hillel A, Strauss H, Yahalom H, Shab- tai H, Migirov Senderovich A, Israel-Korn S, Fay-Carmon T, Giladi N, Hassin Baer S, Gurevich T (2019) Assessing the response to L-dopa/carbidopa intestinal gel infusion based on genetic status. *Mov Disord* 34, Abstract number 434.
- Thaler A, Anis S, Ponger P, Fay-Karmon T, Livneh V, Faust-Socher A, Greenbaum L, Reiner J, Hilel A, Shabtai H, Alcalay RN, Djaldetti R, Hassin-Baer S, Ezra A, Mirelman A, Giladi N, Gurevich T. Levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: Impact of LRRK2 and GBA1 mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Oct;127:107115. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.107115.
- Thevathasan W, Poghosyan A, Hyam JA, Jenkinson N, Foltyniec T, Limousin P, Bogdanovic M, Zrinzo L, Green AL, Aziz TZ, Brown P. Alpha oscillations in the pedunculo-pontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):148-60. doi: 10.1093/brain/awr315.
- Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:453-474. doi: 10.1016/bs.irn.2017.03.001.
- Tinkhauser G, Poghosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain*. 2017 Nov 1;140(11):2968-2981. doi: 10.1093/brain/awx252.
- Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, Ottaviani D, Camerota F, Defazio G, Berardelli A. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80(2):145-8. doi: 10.1136/jnnp.2008.150011.
- Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):907-914. doi: 10.1007/s00702-016-1667-6.
- Titova N, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med J Aust*. 2018 May 21;208(9):404-409. doi: 10.5694/mja17.00993.

Tirassa P, Schirini T, Raspa M, Ralli M, Greco A, Polimeni A, Possenti R, Mercuri NB, Severini C. What substance P might tell us about the prognosis and mechanism of Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec;131:899-911. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.008.

Tysnes OB, Müller B, Larsen JP. Are dysautonomic and sensory symptoms present in early Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):72-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01380.x.

Torrecillos F, Tinkhauser G, Fischer P, Green AL, Aziz TZ, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Ashkan K, Brown P, Tan H. Modulation of Beta Bursts in the Subthalamic Nucleus Predicts Motor Performance. *J Neurosci*. 2018 Oct 10;38(41):8905-8917. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1314-18.2018.

Tortato NCB, Ribas G, Frizon LA, Farah M, Teive HAG, Munhoz RP. Efficacy of subthalamic deep brain stimulation programming strategies for gait disorders in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Sep 3;47(1):525. doi: 10.1007/s10143-024-02761-x.

Tozzi A, Sciacaluga M, Loffredo V, Megaro A, Ledonne A, Cardinale A, Federici M, Bellingacci L, Paciotti S, Ferrari E, La Rocca A, Martini A, Mercuri NB, Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, De Leonibus E, Calabresi P. Dopamine-dependent early synaptic and motor dysfunctions induced by α -synuclein in the nigrostriatal circuit. *Brain*. 2021 Dec 16;144(11):3477-3491. doi: 10.1093/brain/awab242.

Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):377-91. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.

Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, Henriksen T, Sesar Á, Poewe W; Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease; Baker M, Ceballos-Baumann A, Deuschl G, Drapier S, Ebersbach G, Evans A, Fernandez H, Isaacson S, van Laar T, Lees A, Lewis S, Martínez Castrillo JC, Martínez-Martin P, Odin P, O'Sullivan J, Tagaris G, Wenzel K. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Sep;21(9):1023-30. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.012.

Tretiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sommering, avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson, 1919, Thèse, Paris

Trevisan L, Gaudio A, Monfrini E, Avanzino L, Di Fonzo A, Mandich P. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. *Br Med Bull*. 2024 Mar 13;149(1):60-71. doi: 10.1093/bmb/ldad035.

Tröster AI, Jankovic J, Tagliati M, Peichel D, Okun MS. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017 Mar;32(3):433-440. doi: 10.1002/mds.26827.

Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, Lin SZ, Chen SY. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(4):241-8. doi: 10.1159/000225977.

Tykalova T, Rusz J, Cmejla R, Ruzickova H, Ruzicka E. Acoustic investigation of stress patterns in Parkinson's disease. *J Voice*. 2014 Jan;28(1):129.e1-129.e8. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.07.001.

Uysal-Cantürk P, Hanağası HA, Bilgiç B, Gürvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):148-153. doi: 10.1111/ene.13467.

Ursino M, Baston C. Aberrant learning in Parkinson's disease: A neurocomputational study on bradykinesia. *Eur J Neurosci*. 2018 Jun;47(12):1563-1582. doi: 10.1111/ejn.13960.

Valdeoriola F, Santacruz P, Ríos J, Compta Y, Rumià J, Muñoz JE, Martí MJ, Tolosa E. l-Dopa/carbidopa intestinal gel and subthalamic nucleus stimulation: Effects on cognition and behavior. *Brain Behav*. 2017 Oct 20;7(11):e00848. doi: 10.1002/brb3.848.

Valdeoriola F, Muñoz E, Rumià J, Roldán P, Cámara A, Compta Y, Martí MJ, Tolosa E. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar;60:153-157. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.008.

van Wouwe NC, Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Band GP, Abisogun A, Elias WJ, Frysinger R, Wylie SA. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2011 Apr 4;5:30. doi: 10.3389/fnhum.2011.00030.

- van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, Odin P, Ray Chaudhuri K; International Parkinson and Movement Disorder Society Parkinson's Disease Non-Motor Study Group. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta Neurol Scand*. 2021 Jan;143(1):3-12. doi: 10.1111/ane.13336.
- Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruysse S, Nieuwboer A, Kerckhofs E. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci*. 2013 Jan 10;6:356. doi: 10.3389/fnhum.2012.00356.
- Vaugoyeau M, Azulay JP. Role of sensory information in the control of postural orientation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):66-8. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.019.
- Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, Plewnia C, Bender B, Gharabaghi A, Wächter T, Krüger R. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2098-108. doi: 10.1093/brain/awt122.
- Videnovic A. Disturbances of Sleep and Alertness in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Apr 19;18(6):29. doi: 10.1007/s11910-018-0838-2.
- Villarejo A, Camacho A, García-Ramos R, Moreno T, Penas M, Juntas R, Ruiz J. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2003 May-Jun;26(3):119-21. doi: 10.1097/00002826-200305000-00004.
- Visser JE, Bloem BR. Role of the basal ganglia in balance control. *Neural Plast*. 2005;12(2-3):161-74; discussion 263-72. doi: 10.1155/NP.2005.161.
- Vitale C, Falco F, Trojano L, Erro R, Moccia M, Allocca R, Agosti V, Santangelo F, Barone P, Santangelo G. Neuropsychological correlates of Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2016 Aug;134(2):101-7. doi: 10.1111/ane.12514.
- Vollstedt EJ, Schaake S, Lohmann K, Padmanabhan S, Brice A, Lesage S, Tesson C, Vidailhet M, Wurster I, Hentati F, Mirelman A, Giladi N, Marder K, Waters C, Fahn S, Kasten M, Brüggemann N, Borsche M, Foroud T, Tolosa E, Garrido A, Annesi G, Gagliardi M, Bozi M, Stefanis L, Ferreira JJ, Correia Guedes L, Avenali M, Petrucci S, Clark L, Fedotova EY, Abramychcheva NY, Alvarez V, Menéndez-González M, Jesús Maestre S, Gómez-Garre P, Mir P, Belin AC, Ran C, Lin CH, Kuo MC, Crosiers D, Wszolek ZK, Ross OA, Jankovic J, Nishioka K, Funayama M, Clarimon J, Williams-Gray CH, Camacho M, Cornejo-Olivas M, Torres-Ramirez L, Wu YR, Lee-Chen GJ, Morgadinho A, Pulkes T, Termsarasab P, Berg D, Kuhlenbäumer G, Kühn AA, Borngreber F, de Michele G, De Rosa A, Zimprich A, Puschmann A, Mellick GD, Dorszewska J, Carr J, Ferese R, Gambardella S, Chase B, Markopoulou K, Satake W, Toda T, Rossi M, Merello M, Lynch T, Olszewska DA, Lim SY, Ahmad-Annuar A, Tan AH, Al-Mubarak B, Hanagasi H, Kozirowski D, Ertan S, Genç G, de Carvalho Aguiar P, Barkhuizen M, Pimentel MMG, Saunders-Pullman R, van de Warrenburg B, Bressman S, Toft M, Appel-Cresswell S, Lang AE, Skorvanek M, Boon AJW, Krüger R, Sammler EM, Tumas V, Zhang BR, Garraux G, Chung SJ, Kim YJ, Winkelmann J, Sue CM, Tan EK, Damásio J, Klivényi P, Kostic VS, Arkadir D, Martikainen M, Borges V, Hertz JM, Brighina L, Spitz M, Suchowersky O, Riess O, Das P, Mollenhauer B, Gatto EM, Petersen MS, Hattori N, Wu RM, Illarionovsk SN, Valente EM, Aasly JO, Aasly A, Alcalay RN, Thaler A, Farrer MJ, Brockmann K, Corvol JC, Klein C; MJFF Global Genetic Parkinson's Disease Study Group. Embracing Monogenic Parkinson's Disease: The MJFF Global Genetic PD Cohort. *Mov Disord*. 2023 Feb;38(2):286-303. doi: 10.1002/mds.29288.
- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):473-90. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007.
- Vorovenci RJ, Biundo R, Antonini A. Therapy-resistant symptoms in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Jan;123(1):19-30. doi: 10.1007/s00702-015-1463-8.
- Vurtture G, Peyronnet B, Feigin A, Biagioni MC, Gilbert R, Rosenblum N, Frucht S, Di Rocco A, Nitti VW, Brucker BM. Outcomes of intradetrusor onabotulinum toxin A injection in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2018 Nov;37(8):2669-2677. doi: 10.1002/nau.23717.
- Wadhwa A, Pacheco-Barrios N, Tripathy S, Jha R, Wadhwa M, Warren AEL, Luo L, Rolston JD. The effects of deep brain stimulation on sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Adv*. 2024 Oct 22;5(1):zpa079. doi: 10.1093/sleepadvances/zpa079.
- Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):47-59. doi: 10.1007/s13311-013-0235-0.
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. 2005;39:359-407. doi: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.

- Wang XL, Feng ST, Wang YT, Yuan YH, Li ZP, Chen NH, Wang ZZ, Zhang Y. Mitophagy, a Form of Selective Autophagy, Plays an Essential Role in Mitochondrial Dynamics of Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jul;42(5):1321-1339. doi: 10.1007/s10571-021-01039-w.
- Wang F, He L, Zhao H, Guo X. Efficacy of Deep Brain Stimulation for Camptocormia in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Integr Neurosci*. 2023 Jan 5;22(1):11. doi: 10.31083/j.jin2201011.
- Weiss D, Brockmann K, Srulijes K, Meisner C, Klotz R, Reinbold S, Hauser AK, Schulte C, Berg D, Gasser T, Plewnia C, Gharabaghi A, Breit S, Wächter T, Krüger R. Long-term follow-up of subthalamic nucleus stimulation in glucocerebrosidase-associated Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1970-2. doi: 10.1007/s00415-012-6469-7.
- Weiss F, Labrador-Garrido A, Dzamko N, Halliday G. Immune responses in the Parkinson's disease brain. *Neurobiol Dis*. 2022 Jun 15;168:105700. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105700.
- Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):89-102. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6.
- Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 1999 Nov;14(6):947-50. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<947::aid-mds1006>3.0.co;2-o.
- Whitfield JA, Goberman AM. Speech Motor Sequence Learning: Acquisition and Retention in Parkinson Disease and Normal Aging. *J Speech Lang Hear Res*. 2017 Jun 10;60(6):1477-1492. doi: 10.1044/2016_JSLHR-S-16-0104.
- Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*. 1996 Dec;6(6):751-8. doi: 10.1016/s0959-4388(96)80024-9.
- Wichmann T, DeLong MR. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics*. 2016 Apr;13(2):264-83. doi: 10.1007/s13311-016-0426-6.
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, Thijs RD. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):735-746. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00169-7.
- Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, Brown P. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1558-69. doi: 10.1093/brain/awf156.
- Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):468-73. doi: 10.1136/jnnp.2005.074070.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958-69. doi: 10.1093/brain/awp245.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1258-64. doi: 10.1136/jnnp-2013-305277.
- Winser SJ, Kannan P, Bello UM, Whitney SL. Measures of balance and falls risk prediction in people with Parkinson's disease: a systematic review of psychometric properties. *Clin Rehabil*. 2019 Dec;33(12):1949-1962. doi: 10.1177/0269215519877498.
- Wolke R, Kuhtz-Buschbeck JP, Deuschl G, Margraf NG. Insufficiency of trunk extension and impaired control of muscle force in Parkinson's disease with camptocormia. *Clin Neurophysiol*. 2020 Nov;131(11):2621-2629. doi: 10.1016/j.clinph.2020.07.019.
- Won JH, Byun SJ, Oh BM, Park SJ, Seo HG. Risk and mortality of aspiration pneumonia in Parkinson's disease: a nationwide database study. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6597. doi: 10.1038/s41598-021-86011-w.
- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):637-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.020982..
- Wrede A, Margraf NG, Goebel HH, Deuschl G, Schulz-Schaeffer WJ. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2012 Mar;123(3):419-32. doi: 10.1007/s00401-011-0927-7.
- Wright WG, Gurfinkel VS, King LA, Nutt JG, Cordo PJ, Horak FB. Axial kinesthesia is impaired in Parkinson's disease: effects of levodopa. *Exp Neurol*. 2010 Sep;225(1):202-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.06.016.

- Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2250-9. doi: 10.1093/brain/awh569.
- Wu T, Hallett M. Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jul;79(7):760-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.126599.
- Wu T, Zhang J, Hallett M, Feng T, Hou Y, Chan P. Neural correlates underlying micrographia in Parkinson's disease. *Brain*. 2016 Jan;139(Pt 1):144-60. doi: 10.1093/brain/awv319.
- Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):1015-7. doi: 10.1136/jnnp-2011-302091.
- Xie T, Padmanaban M, Bloom L, MacCracken E, Bertacchi B, Dachman A, Warnke P. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: a mini-review. *Transl Neurodegener*. 2017 May 17;6:13. doi: 10.1186/s40035-017-0083-7.
- Xu W, Russo GS, Hashimoto T, Zhang J, Vitek JL. Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *J Neurosci*. 2008 Nov 12;28(46):11916-24. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2027-08.2008.
- Xu C, Zhuang P, Hallett M, Zhang Y, Li J, Li Y. Parkinson's Disease Motor Subtypes Show Different Responses to Long-Term Subthalamic Nucleus Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2018 Oct 4;12:365. doi: 10.3389/fnhum.2018.00365
- Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Golfè Andreasi N, Preda F, Sette E, Tugnoli V, Sensi M. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):660-667. doi: 10.1111/ane.12783.
- Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J. Subthalamic nucleus stimulation improves Parkinson's disease-associated camptocormia in parallel to its preoperative levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):703-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-310926.
- Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Zhang X, Kotecha A, Murzin AG, Garringer HJ, Cullinane PW, Saito Y, Foroud T, Warner TT, Hasegawa K, Vidal R, Murayama S, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Lashley T, Scheres SHW, Goedert M. Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*. 2022 Oct;610(7933):791-795. doi: 10.1038/s41586-022-05319-3.
- Yang J, Burciu RG, Vaillancourt DE. Longitudinal Progression Markers of Parkinson's Disease: Current View on Structural Imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Oct 2;18(12):83. doi: 10.1007/s11910-018-0894-7.
- Yin C, Zong R, Song G, Zhou J, Pan L, Li X. Comparison of Motor Scores between OFF and ON States in Tremor-Dominant Parkinson's Disease after MRgFUS Treatment. *J Clin Med*. 2022 Aug 2;11(15):4502. doi: 10.3390/jcm11154502.
- Yttri EA, Dudman JT. A Proposed Circuit Computation in Basal Ganglia: History-Dependent Gain. *Mov Disord*. 2018 May;33(5):704-716. doi: 10.1002/mds.27321.
- Yuan TF, Li WG, Zhang C, Wei H, Sun S, Xu NJ, Liu J, Xu TL. Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques. *Transl Neurodegener*. 2020 Dec 7;9(1):44. doi: 10.1186/s40035-020-00224-z.
- Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, Fiaschi A, Moretto G, Giometto B, Macerollo A, Defazio G. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):627-33. doi: 10.1007/s00415-010-5812-0.
- Zampieri S, Cattarossi S, Bembi B, Dardis A. GBA Analysis in Next-Generation Era: Pitfalls, Challenges, and Possible Solutions. *J Mol Diagn*. 2017 Sep;19(5):733-741. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.005.
- Zamuner TS, Yeung HH, Ducos M. The many facets of speech production and its complex effects on phonological processing. *Br J Psychol*. 2017 Feb;108(1):37-39. doi: 10.1111/bjop.12220. PMID: 28059457.
- Zangaglia R, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, Pacchetti C. Deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: an eight-year follow-up study. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1192-4. doi: 10.1002/mds.25047.
- Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Aug;25(4):896-918. doi: 10.1212/CON.0000000000000764.
- Zheng C, Zhang F. New insights into pathogenesis of l-DOPA-induced dyskinesia. *Neurotoxicology*. 2021 Sep;86:104-113. doi: 10.1016/j.neuro.2021.07.006.
- Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014 Jul;21(7):1094-101. doi: 10.1016/j.jocn.2013.10.041.

Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):218-28.

Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2327-34. doi: 10.1002/mds.23903.

Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol*. 2014 Feb;21(2):312-8. doi: 10.1111/ene.12309.

Ziegler W, Ackermann H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical. *Trends Neurosci*. 2017 Aug;40(8):458-468. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.005.

Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1480-1494. doi: 10.1007/s13311-020-00938-y.