

INDICE

CAPITOLO 1

La complessità della Malattia di Parkinson

- 1.1 Epidemiologia
- 1.2 Quadro clinico multiforme
- 1.3 Diagnosi
- 1.4 Terapia farmacologica e chirurgica
- 1.5 Interazione tra stile di vita e trattamento

CAPITOLO 2

Prognosi dell'evoluzione funzionale

- 2.1 Necessità di costante aggiornamento della prognosi
- 2.2 Indicatori di prognosi
- 2.3 Aspettativa di successo di soluzioni terapeutiche che incorporano farmaci, chirurgia, riabilitazione

CAPITOLO 3

Intelligenza artificiale e sistemi di supporto delle decisioni cliniche: stato dell'arte

- 3.1 Introduzione ai CDSS
- 3.2 Tecniche di Intelligenza Artificiale utilizzate nei CDSS
- 3.3 Applicazioni cliniche dei CDSS basati sull'Intelligenza Artificiale
- 3.4 Accettazione delle tecnologie IA nei CDSS
- 3.4 Vantaggi dell'introduzione dei CDSS

3.6 Sfide e considerazioni nell'integrazione delle tecnologie IA nei CDSS

3.7 Direzioni future

CAPITOLO 4

Il progetto PREPARE

4.1 Obiettivi

4.2 Materiali

4.3 Validazione dei CDSS

4.4 Il caso pilota 5: la Malattia di Parkinson

4.5 Considerazioni

CAPITOLO 5

Contributo originale

5.1 Obiettivi

5.2 Materiali e metodi

5.3 Risultati

5.4 Discussione

5.5 Indicazioni per future ricerche

Bibliografia

Ringraziamenti

CAPITOLO 1

La complessità della Malattia di Parkinson

1.1 Epidemiologia

Negli ultimi tre decenni, il carico delle malattie neurodegenerative è aumentato significativamente, rendendo la Malattia di Parkinson il secondo disturbo neurodegenerativo più comune dopo la Malattia di Alzheimer (Zhu et al., 2024). Gli studi suggeriscono che, tra le patologie neurologiche, la Malattia di Parkinson potrebbe essere quella a più rapida crescita a livello globale. Considerato il suo notevole impatto sui sistemi sanitari e sulla salute pubblica, numerosi studi epidemiologici hanno indagato le modifiche di prevalenza e le cause alla base di questo aumento (Chaudhuri et al., 2024; Feigin et al., 2017; Zhu et al., 2024).

La revisione sistematica di Zhu et al. (2024) evidenzia un incremento della prevalenza della Malattia di Parkinson tra il 1980 e il 2023, con un'accelerazione più marcata tra il 2004 e il 2023 rispetto al periodo 1980-2003. Questo aumento è particolarmente associato agli indici di sviluppo umano (HDI) e sociodemografico (SDI), risultando più elevato nei paesi con valori alti di questi indicatori. Fino al 2009, la prevalenza maggiore si riscontrava nei paesi con SDI alto o medio-alto; tuttavia, dal 2010, è emerso un incremento più pronunciato nei paesi con SDI medio (Zhu et al., 2024).

La prevalenza di una malattia dipende sia dalla sua incidenza che dalla durata. Secondo Feigin et al. (2017), l'incidenza della Malattia di Parkinson è aumentata negli ultimi trent'anni per motivi legati al cambiamento della struttura demografica: i progressi nelle cure mediche hanno contribuito a prolungare la sopravvivenza dei pazienti, determinando un aumento dell'aspettativa di vita media e favorendo in questo modo l'aumento della

prevalenza di una malattia che si manifesta prevalentemente in età adulto-anziana. L'invecchiamento della popolazione è dunque il principale fattore alla base dell'incremento della prevalenza: le proiezioni indicano che la percentuale di persone over 60 nel mondo raddoppierà, passando dal 12% nel 2015 al 22% nel 2050, con un conseguente aumento della prevalenza della Malattia di Parkinson. Ciò nonostante, esistono comunque significative disparità regionali: nei paesi con SDI alto, dove l'invecchiamento della popolazione era già avanzato prima degli anni '80, l'aumento della prevalenza è più contenuto rispetto ai paesi in cui il fenomeno è più recente e rapido (Zhu et al., 2024).

Gli studi suggeriscono che questa tendenza continuerà nei prossimi anni, complici anche l'evoluzione dello stile di vita e i fattori ambientali legati all'industrializzazione, all'urbanizzazione e allo sviluppo socioeconomico. Generalmente, un livello socioeconomico più elevato è correlato a un migliore stato di salute, ma, nel caso della Malattia di Parkinson, sembra verificarsi il contrario. Alcuni studi suggeriscono infatti che la prevalenza della malattia aumenta con l'HDI e l'SDI, poiché questi indici riflettono non solo un maggiore benessere e quindi un più facile accesso alle cure - e di conseguenza una maggiore aspettativa di vita - ma implicano anche un maggiore livello di industrializzazione e urbanizzazione (Zhu et al., 2024). L'esposizione a fattori di rischio ambientali infatti, come inquinamento atmosferico, pesticidi, solventi e metalli, più diffusi nei paesi con elevato sviluppo industriale, potrebbe contribuire all'aumento dei casi.

Allo stesso tempo, anche i cambiamenti nello stile di vita legati all'industrializzazione, come maggiore sedentarietà e consumo di cibi processati, potrebbero avere un ruolo nell'incremento della malattia. Gli effetti di questi fattori sono più marcati nei paesi

industrializzati e in quelli in rapido sviluppo. Tuttavia, nei paesi con SDI o HDI bassi, la scarsità di risorse mediche potrebbe portare a una sottodiagnosi, con una conseguente sottostima della prevalenza della malattia.

Un altro aspetto rilevante riguarda le differenze di genere: la maggiore prevalenza della Malattia di Parkinson nei maschi è stata osservata solo dopo i 50 anni, probabilmente a causa dell'influenza degli ormoni sessuali, della menopausa e di fattori genetici legati ai cromosomi sessuali.

Infine, è fondamentale sottolineare come la prevalenza della Malattia di Parkinson possa variare significativamente in base ai criteri diagnostici utilizzati, evidenziando l'importanza di standardizzare questi criteri negli studi epidemiologici (Zhu et al., 2024).

Se, oltre alla prevalenza, si considerano anche gli indicatori di impatto sanitario come i DALY (attesa di vita corretta per disabilità), i decessi e gli YLD (anni di vita persi per disabilità), emerge un quadro ancora più complesso. Sebbene si sia verificata una riduzione complessiva delle rate standardizzate per età di DALY, decessi e YLD per tutte le malattie neurologiche tra il 1990 e il 2015, il numero assoluto di persone colpite è aumentato significativamente. Tra tutte le patologie neurologiche esaminate, la Malattia di Parkinson è stata l'unica a mostrare un incremento nelle rate standardizzate per età di decessi, prevalenza e DALY tra il 1990 e il 2015 (Feigin et al., 2017).

Questi dati evidenziano l'urgente necessità di strategie sanitarie mirate per affrontare l'aumento del carico della Malattia di Parkinson e migliorare la gestione dei pazienti su scala globale.

1.2 Quadro clinico

La Malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo lento e progressivo, che inizia anni prima che venga fatta una diagnosi. Implica più aree neuroanatomiche e si manifesta con una vasta gamma di sintomi che si presentano in stadi evolutivi di complessità. Dal punto di vista sintomatologico, è caratterizzata dalle classiche caratteristiche motorie del parkinsonismo, legate ai corpi di Lewy e alla perdita dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera, associate a caratteristiche non motorie clinicamente significative (Kalia & Lang, 2015). Il quadro clinico che ne deriva è quindi tipicamente multiforme, caratterizzato dalla convergenza di sintomi motori e non motori e dalla sovrapposizione di progressive disabilità nel corso del tempo. Ne consegue una malattia complessa, accompagnata da sfide cliniche, tra cui l'incapacità di fare una diagnosi definitiva nelle fasi più precoci della malattia e le difficoltà nella gestione dei sintomi nelle fasi avanzate.

La sintomatologia della Malattia di Parkinson trova la sua spiegazione fisiopatologica nella morte precoce dei neuroni dopaminergici che si trovano nella sostanza nera. La conseguente carenza di dopamina nei gangli della base conduce a un disturbo del movimento che si riconosce inizialmente per l'insorgenza dei classici sintomi motori parkinsoniani. A questi, come precedentemente accennato, si associano numerosi sintomi non motori, alcuni dei quali anticipano il disturbo motorio di oltre un decennio. Tuttavia, la Malattia di Parkinson coinvolge anche neurotrasmettitori diversi dalla dopamina e aree del sistema nervoso oltre ai gangli della base (Kalia & Lang, 2015).

“Tremore e rigidità sono stati i segni fisici più frequenti. Solo il 10% dei pazienti era privo di tremore e il 10% privo di rigidità. Il 5% dei pazienti presentava una componente di intenzione nel tremore classico di sostegno e a riposo, ma nessuno aveva un tremore

puramente intenzionale. Altri segni fisici frequenti erano l'inizio ritardato e la lentezza nei movimenti, la perdita di movimenti associati e spontanei, l'ipomimia facciale, vari disturbi del cammino, come passo a piccoli passi, festinazione e pulsione, compromissione dei movimenti alternati rapidi e della successione dei movimenti degli arti colpiti, vari disturbi del linguaggio, generalmente caratterizzati da monotonia e volume basso e, meno frequentemente, da disartria, e riflessi di riallineamento compromessi. Le deformità posturali erano frequenti, soprattutto nei casi più avanzati. Queste includevano postura simiana, inclinazione laterale del tronco, flessione dell'avambraccio, deviazione ulnare delle dita piegate nelle articolazioni metacarpo-falangee e iperestensione delle articolazioni interfalangee prossimali e distali, e inversione con flessione plantare dei piedi. Un riscontro interessante è stato la presenza di riflessi palmomentonieri vivaci senza altre anomalie riflesse; questo si è verificato nel 60% dei pazienti con malattia di Parkinson e nel 30% di quelli con parkinsonismo postencefalitico. Il 14% dei pazienti presentava segni di una sindrome mentale organica da lieve a moderata, solitamente caratterizzata da difetti nella memoria recente e da una certa compromissione del giudizio e dell'intuizione.” (Hoehn & Yahr, 1967).

Questa è la descrizione che Hoehn e Yahr fecero riguardo le manifestazioni cliniche della Malattia di Parkinson, in cui vengono chiaramente evidenziati i predominanti sintomi motori della patologia, con solo un breve accenno alla concomitante presenza di sintomi non motori, descritti come una “sindrome mentale organica”. Da quando è stata riconosciuta per la prima volta, la Malattia di Parkinson è stata principalmente identificata infatti attraverso i suoi sintomi motori cardinali: tremore, bradicinesia, rigidità muscolare e instabilità della deambulazione (Pahwa et al., 2006). Anche se, tuttora, le terapie attuali agiscono principalmente sul sistema dopaminergico (Schapira & Olanow, 2008),

aumentando il tono dopaminergico (Pahwa et al., 2006), con l'obiettivo generale di migliorare i sintomi motori e preservare la funzione indipendente, i sintomi non motori (NMS) della Malattia di Parkinson sono sempre più riconosciuti come elementi critici da identificare e trattare a causa del loro impatto sulla qualità della vita nei pazienti (Chaudhuri et al., 2006a), probabilmente con un effetto ancora maggiore rispetto ai sintomi motori: diversi studi indicano infatti che i sintomi non motori possono precedere i sintomi motori di oltre un decennio e avere un impatto ancora più profondo sulla qualità della vita delle persone affette da Malattia di Parkinson (Martinez-Martin et al., 2011; Todorova et al., 2014; Zesiewicz et al., 2010). In particolare, disturbi dell'umore (come depressione e ansia), dolore, affaticamento e compromissione cognitiva contribuiscono all'aggravarsi del carico della malattia con il progredire della Malattia di Parkinson (Chaudhuri et al., 2006b). Tuttavia, nonostante la loro rilevanza, i sintomi non motori spesso non vengono riconosciuti né trattati adeguatamente, creando ulteriori difficoltà per chi vive con la Malattia di Parkinson (Hermanowicz et al., 2019).

Sintomi motori

I sintomi motori della malattia sono i cosiddetti sintomi parkinsoniani: bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e compromissione della postura e della deambulazione.

Bradicinesia

Con il termine bradicinesia si intende la lentezza nei movimenti e il decremento nella loro ampiezza o velocità man mano che i movimenti vengono continuati. La bradicinesia può essere valutata utilizzando il cosiddetto *finger tapping* (MDS-UPDRS 3.4), i movimenti delle mani (3.5), i movimenti di prono-supinazione del polso (3.6), il movimento di

flesso-estensione della caviglia battendo il piede (3.7), e il movimento di flessione ripetuta dell'anca, battendo il tacco (3.8). Sebbene la bradicinesia si presenti anche nella voce, nel viso e nel dominio assiale, la bradicinesia degli arti deve essere documentata per stabilire una diagnosi di Malattia di Parkinson. Il termine bradicinesia qui utilizzato sta a significare sia il concetto di lentezza nell'esecuzione dei movimenti, sia quello più propriamente indicato con i termini acinesia/ipocinesia, ovvero diminuzione dell'ampiezza del movimento; entrambe sono generalmente presenti all'esame, anche se non sempre simultaneamente (cioè, i pazienti non possono muoversi alla velocità normale con ampiezza normale) (Postuma et al., 2015a).

Rigidità

Come indicato nella scala MDS-UPDRS, la rigidità viene valutata durante il "movimento lento e passivo delle principali articolazioni, con il paziente in uno stato di completo rilassamento e l'esaminatore che manipola arti e collo". La rigidità è caratterizzata da una resistenza "a tubo di piombo", ovvero una resistenza al movimento passivo che non dipende dalla velocità e che non è attribuibile esclusivamente a un'incapacità di rilassarsi (quindi diversa dalla spasticità o dalla paratonia). Anche se il fenomeno "a ruota dentata" è spesso presente (e può rappresentare il tremore percepito incidentalmente durante la valutazione del tono), il "cogwheeling" isolato senza la resistenza "a tubo di piombo" non soddisfa i criteri minimi per definire la rigidità (Postuma et al., 2015a).

Tremore a riposo

Il tremore a riposo si riferisce a un movimento ritmico di 4-6 Hz che si manifesta quando l'arto è completamente rilassato e che si riduce con l'inizio di un movimento attivo. Può essere osservato durante l'intera durata dell'intervista e dell'esame clinico (MDS-UPDRS

3.17, 3.18). I tremori posturali e cinetici da soli (MDS-UPDRS 3.15 e 3.16) non rientrano nei criteri diagnostici per il parkinsonismo. Nella Malattia di Parkinson, un tremore a riposo nella mano può manifestarsi anche durante il mantenimento di una postura prolungata (cioè un "tremore rientrante"). Tuttavia, affinché il criterio sia soddisfatto, il tremore deve essere visibile anche a riposo. Nei pazienti che presentano tremori posturali o cinetici associati, è fondamentale assicurarsi che l'arto sia completamente rilassato durante l'esame (Postuma et al., 2015a).

Instabilità posturale

Questo segno si manifesta tipicamente nelle fasi avanzate della Malattia di Parkinson; la sua presenza nelle fasi iniziali della condizione, invece, potrebbe indicare una diagnosi alternativa. Pertanto, pur comparso nelle fasi tardive della Malattia di Parkinson, un'instabilità posturale osservata nelle prime fasi della malattia suggerisce una possibile diagnosi diversa (Postuma et al., 2015a).

Sintomi non motori

I sintomi non motori della Malattia di Parkinson più comunemente descritti sono la disfunzione autonoma, le anomalie cognitive, i disturbi del sonno, i disturbi dell'umore, il dolore e i disturbi sensoriali (Hwinn et al., 2011; Sakakibara et al., 2001; van der Hoek et al., 2011), con la disfunzione autonoma, i disturbi dell'umore e i problemi del sonno tra i più frequenti (Sakakibara et al., 2001; Truong et al., 2008). Essi vengono riconosciuti e quantificati durante le valutazioni cliniche di controllo mediante la Non-Motor Symptoms Scale - NMSS e la scala MDS-UPDRS parte I.

Esistono anche sintomi non motori secondari al trattamento farmacologico, come i disturbi del controllo degli impulsi e la psicosi. (Zesiewicz et al., 2010).

Disfunzione autonoma

La disfunzione autonoma associata alla Malattia di Parkinson consiste principalmente in disfunzioni gastrointestinali, genitourinarie e cardiovascolari con ipotensione ortostatica. Sebbene sia una caratteristica chiave dell'atrofia multisistemica, la disfunzione autonoma si verifica comunemente anche nella Malattia di Parkinson ed è considerata la categoria più diffusa tra i sintomi non motori, colpendo oltre il 70% dei pazienti in tutti gli stadi della malattia (Martignoni et al., 1995)

La disautonomia che si manifesta come disfunzione gastrointestinale, in particolare la costipazione, è uno dei sintomi non motori più comuni, con una prevalenza compresa tra il 50% e il 70% (Martignoni et al., 1995; Martinez-Martin et al., 2007). La disfunzione gastrointestinale è stata persino descritta nella monografia originale di James Parkinson sulla Malattia di Parkinson (Whittingham and Rowland;1817) e spesso precede lo sviluppo dei sintomi motori. Un altro sintomo gastrointestinale è la scialorrea, che si ritiene sia causata tanto da una riduzione della deglutizione involontaria quanto da un aumento della produzione di saliva, con una prevalenza superiore al 40%. Anche l'evacuazione intestinale incompleta e l'incontinenza fecale possono verificarsi, ma sono meno comuni (30% e 8%, rispettivamente) rispetto alla costipazione o alla scialorrea (Martinez-Martin et al., 2007).

La disfunzione genitourinaria è una manifestazione frequente di disautonomia nella Malattia di Parkinson e si manifesta principalmente con urgenza urinaria, aumento della frequenza minzionale, incontinenza urinaria e disfunzione sessuale. La disfunzione urinaria può essere valutata obiettivamente con studi urodinamici ed è stimata con una prevalenza tra il 25% e il 40% (Martinez-Martin et al., 2007; Sakakibara et al., 2001). La

disfunzione sessuale negli uomini con Malattia di Parkinson tende a manifestarsi principalmente come disfunzione erettile; tuttavia, sono stati riportati anche calo della libido e riduzione dell'orgasmo (M. Yu et al., 2004).

Tra le manifestazioni più debilitanti e preoccupanti della disautonomia vi è la disfunzione cardiovascolare. È noto che nella Malattia di Parkinson si verifica una denervazione simpatica cardiaca, che contribuisce a una serie di sintomi che vanno dalla sensazione riferita di testa leggera e ipotensione ortostatica alla dispnea da sforzo e alla fatica, fino a condurre, nei casi più gravi, a sincopi e conseguenti cadute (Truong et al., 2008). Sebbene la disfunzione cardiovascolare si presenti generalmente nelle fasi avanzate della malattia, l'ipotensione ortostatica risulta comunque particolarmente problematica, in quanto è responsabile di una ipoperfusione cerebrale che rischia di compromettere ulteriormente la funzione cognitiva, già ampiamente lesa negli stadi avanzati di malattia. A complicare ulteriormente il problema, la terapia farmacologica con levodopa o agonisti della dopamina è nota per peggiorare l'ipotensione ortostatica, creando una doppia causa dei sintomi, sia per il processo di denervazione cardiaca della Malattia di Parkinson, sia per il trattamento dei sintomi motori.

In ultimo, l'affaticamento nei pazienti con Malattia di Parkinson è comune, con una prevalenza compresa tra il 33% e il 58%, ed è attribuito a molteplici fattori, tra cui la disfunzione autonoma, sebbene il meccanismo preciso rimanga poco chiaro (Hwynn et al., 2011; Shulman et al., 2002; Ziemssen & Reichmann, 2007).

Disfunzione cognitiva

La disfunzione cognitiva nella Malattia di Parkinson, valutata tramite la scala MoCA, può manifestarsi in diversi gradi a seconda dell'avanzamento di malattia. La sua presenza è

comune anche nei pazienti con malattia lieve e comprende difficoltà come la bradifrenia, ovvero il rallentamento del pensiero, e la disfunzione esecutiva, che si manifesta con difficoltà nella pianificazione e nei comportamenti orientati agli obiettivi (Lees & Smith, 1983). Quando la disfunzione cognitiva raggiunge un livello tale da compromettere le attività della vita quotidiana, viene classificata come demenza associata alla Malattia di Parkinson, con una prevalenza compresa tra il 20% e il 44% (Martinez-Martin et al., 2007; Truong et al., 2008). A differenza della demenza osservata in altre malattie neurodegenerative, la demenza nella Malattia di Parkinson tende a preservare relativamente la capacità di memorizzazione a breve termine, mentre altre caratteristiche corticali, come l'afasia e l'aprassia, sono generalmente assenti.

Disturbi del sonno

I disturbi del sonno associati alla Malattia di Parkinson includono il disturbo comportamentale del sonno REM (rapid eye movement), la sindrome delle gambe senza riposo, i movimenti periodici degli arti nel sonno, l'insonnia e la presenza di una sonnolenza diurna eccessiva (Stocchi et al., 1998). Nelle forme più lievi, i problemi possono limitarsi alla frammentazione del sonno notturno; tuttavia, quando questi disturbi si associano alla sindrome delle gambe senza riposo e ai movimenti periodici degli arti nel sonno, si assiste a un aggravamento della frammentazione del sonno notturno, che si configura poi nell'insonnia e porta successivamente a sonnolenza diurna eccessiva.

Analogamente alla costipazione, il disturbo comportamentale del sonno REM spesso precede l'insorgenza dei sintomi motori della malattia e viene studiato come possibile predittore dello sviluppo della Malattia di Parkinson (McCarter et al., 2012; Postuma et al., 2012). Questo disturbo è caratterizzato da comportamenti anomali legati ai sogni

durante il sonno REM, che si protrae senza la normale atonia muscolare registrabile durante l'esecuzione di una polisonnografia (McCarter et al., 2012). Sebbene l'impatto del disturbo tenda a essere più significativo per il partner del paziente che per il paziente stesso, la sua importanza maggiore risiede nel fatto che un riconoscimento precoce può consentire un monitoraggio per l'insorgenza della Malattia di Parkinson.

Disturbi dell'umore

I disturbi dell'umore nella Malattia di Parkinson consistono principalmente in depressione e ansia, ma possono includere anche psicosi e apatia (Gallagher & Schrag, 2012). I disturbi d'ansia, tra cui il disturbo d'ansia generalizzato, l'agorafobia, il disturbo di panico e la fobia sociale, sono stati segnalati con una prevalenza tra il 20% e il 40% (Martinez-Martin et al., 2011; Shulman et al., 2002; Walsh & Bennett, 2001). La prevalenza della depressione nella Malattia di Parkinson è stimata intorno al 40%, sebbene solo una piccola percentuale (4%-6%) soddisfi i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali per la depressione maggiore (Truong et al., 2008): a differenza della depressione primaria infatti, i pazienti con depressione nella Malattia di Parkinson mostrano più frequentemente disforia e irritabilità, ma meno senso di colpa e una minore incidenza di suicidio (Lemke et al., 2004). Di conseguenza, si ritiene che la depressione nella Malattia di Parkinson sia più correlata alla neuropatologia primaria della malattia piuttosto che a una reazione secondaria ai deficit motori (Lemke et al., 2004; Truong et al., 2008). La comparsa di depressione nel paziente con Parkinson determina un impatto negativo significativo sulla qualità della vita (Laux, 2022) e può peggiorare ulteriormente i sintomi motori, le disabilità cognitive e funzionali (Laux, 2022; van Uem et al., 2018).

I sintomi non motori, che spesso precedono l'insorgenza dei classici sintomi motori della Malattia di Parkinson, costituiscono una fase precoce di malattia, definita fase premotoria o prodromica. Essa può essere caratterizzata da perdita dell'olfatto, costipazione, depressione, eccessiva sonnolenza diurna e disturbo del comportamento del sonno REM. La fase prodromica può durare a lungo: in media, trascorrono 12-14 anni tra il suo inizio e l'emergenza dei sintomi motori tipici del Parkinson. Si ritiene che il processo patologico responsabile della malattia inizi già durante questa fase, coinvolgendo non solo i neuroni dopaminergici della sostanza nera, ma anche aree del sistema nervoso periferico e centrale (Kalia & Lang, 2015).

La Malattia di Parkinson evolve con un progressivo aumento della disabilità e un graduale peggioramento delle manifestazioni motorie, che, nelle fasi iniziali, possono ancora essere ben controllate con terapie sintomatiche. Tuttavia, con il passare del tempo, il trattamento a lungo termine porta all'insorgenza di complicazioni, tra cui fluttuazioni motorie e non motorie, discinesie e sintomi psicotici. Nelle fasi avanzate della malattia invece, i sintomi motori e non motori diventano oltremodo invalidanti, dal momento che smettono di rispondere alle terapie. Tra i sintomi motori più significativi in questa fase si osservano instabilità posturale, episodi di freezing durante la deambulazione, cadute, disfagia e alterazioni del linguaggio. Le disfunzioni del sistema autonomo più comuni nelle fasi tardive comprendono incontinenza urinaria, stipsi che richiede l'uso quotidiano di lassativi e ipotensione ortostatica sintomatica. Inoltre, la demenza è particolarmente frequente nei pazienti con Malattia di Parkinson da oltre vent'anni (Kalia & Lang, 2015).

1.3 Diagnosi

La diagnosi di Malattia di Parkinson è essenzialmente clinica e basata sull'identificazione, anamnestica e obiettiva, di segni e sintomi caratteristici della patologia e sull'esclusione di eventuali sintomi atipici. Nel corso degli anni, sono stati definiti specifici criteri diagnostici; tra questi, utilizzati per diverso tempo sono stati quelli elaborati dalla UK Parkinson's Disease Brain Bank. Come si può osservare nella Tabella 1 sotto riportata, i criteri della UK Brain Bank sono strutturati in tre componenti che comprendono, rispettivamente, elementi per la diagnosi di una sindrome parkinsoniana, per l'esclusione di altre forme e a supporto della diagnosi di Malattia di Parkinson vera e propria. In particolare, essi richiedono la presenza di bradicinesia e almeno un sintomo tra rigidità, tremore a riposo o instabilità posturale che non sia conseguente a disfunzione visiva, cerebellare, vestibolare o propriocettiva. In aggiunta, prevedono l'esclusione di altre cause reversibili di sindrome parkinsoniana (quali ad esempio ictus, trauma cranico, patologie neoplastiche, trattamento con neurolettici, ecc.) e la presenza, in combinazione con un parkinsonismo clinicamente evidente, di tre o più segni supportivi tra: esordio unilaterale, tremore a riposo, progressione di malattia, asimmetria persistente, risposta (70-100%) alla L-dopa, discinesie gravi indotte da L-dopa, risposta alla L-dopa per cinque anni o più e decorso clinico di 10 anni o più (Lattanzi, s.d.).

Di più recente pubblicazione, divenuti oggi i criteri di riferimento, sono invece i criteri diagnostici per la Malattia di Parkinson proposti dalla Movement Disorders Society (Postuma RB et al 2015). Il prerequisito per applicare i criteri MDS-PD è la diagnosi di parkinsonismo, che si basa su tre manifestazioni motorie cardinali: bradicinesia, combinata con almeno uno tra tremore a riposo, rigidità, o instabilità posturale.

Figura 1 Criteri Diagnostici Clinici della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
(Hughes et al., 1992)

Box 1: Criteri della Parkinson's Disease Society Brain Bank per la diagnosi della malattia di Parkinson³
Fase 1. Diagnosi di sindrome parkinsoniana
• Bradicinesia associata ad almeno uno dei seguenti segni/sintomi: ◦ Rigidità muscolare ◦ Tremore a riposo (4-6 Hz) ◦ Instabilità posturale non correlata a disfunzione primaria di tipo visivo, cerebellare, vestibolare o propriocettivo
Fase 2. Criteri di esclusione della malattia di Parkinson
Storia di: • Ictus recidivanti con progressione graduale dei deficit • Traumi cerebrali ripetuti • Farmaci antipsicotici o antidopaminergici • Encefalite definita o crisi oculogire non in trattamento farmacologico • Più di un parente affetto • Remissione permanente dei deficit • Risposta negativa a dosi elevate di levodopa (se escluso il malassorbimento) • Sintomatologia esclusivamente monolaterale dopo 3 anni • Altre condizioni neurologiche: paralisi sopranucleare progressiva, segni cerebellari, precoce e severo coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, segni piramidali (Babinski), precoce e severa demenza caratterizzata da disturbi del linguaggio, della memoria e delle prassie • Esposizione a neurotossine note • Presenza di neoplasia cerebrale o idrocefalo comunicante al neuroimaging
Fase 3. Criteri a supporto di una diagnosi di malattia di Parkinson
Formulare una diagnosi definitiva di malattia di Parkinson in presenza di almeno tre dei seguenti elementi: • Insorgenza monolaterale dei sintomi • Ottima risposta alla levodopa • Presenza di tremore a riposo • Coreia severa indotta dalla levodopa • Sintomi progressivi • Risposta alla levodopa per oltre 5 anni • Asimmetria dei sintomi persistente, con coinvolgimento maggiore del lato d'esordio • Decorso clinico di oltre 10 anni

Queste caratteristiche devono essere chiaramente dimostrabili e non attribuibili a fattori confondenti (Postuma RB et al 2015). All'interno di questi criteri, oltre a rimarcare la necessità della presenza di parkinsonismo, si individuano dei criteri supportivi per la diagnosi di Malattia di Parkinson (quali la buona risposta alla terapia dopaminergica, la presenza di discinesie indotte da levodopa, tremore di riposo ad un arto, l'anosmia o la denervazione cardiaca simpatica al MIBG), dei criteri di esclusione assoluti, la cui presenza esclude a priori la diagnosi di Malattia di Parkinson, e criteri di esclusione relativi, le cosiddette "red flags", la cui presenza, seppur non escluda di per sé la diagnosi, dovrebbe far sospettare un'altra patologia (vedi Figura 3 riportata in seguito). Al termine dell'analisi di questi criteri è possibile quindi distinguere una Malattia di Parkinson clinicamente definita, caratterizzata dalla presenza di parkinsonismo più almeno due criteri supportivi e dall'assenza di criteri di esclusione assoluti e red flags e una Malattia di Parkinson clinicamente probabile, caratterizzata dalla presenza di parkinsonismo,

dall'assenza di criteri di esclusione assoluti e dalla presenza di al massimo due red flags, controbilanciate da altrettanti criteri supportivi. Queste due distinte definizioni diagnostiche presentano due diversi livelli di certezza diagnostica: nella Malattia di Parkinson clinicamente definita si massimizza la specificità, con l'obiettivo che gli appartenenti alla categoria abbiano, in grande maggioranza, cioè almeno il 90%, la malattia. Nella Malattia di Parkinson Clinicamente Probabile si bilanciano invece sensibilità e specificità, mantenendo l'obiettivo di avere effettivamente la malattia almeno nell'80% dei pazienti diagnosticati, ma anche che l'80% dei veri casi di Parkinson siano identificati (Postuma RB et al, 2015). Ricordiamo infatti che la certezza diagnostica di Malattia di Parkinson è impossibile in vita, ma si ottiene solo con una diagnosi autoptica post mortem: tra il 75% e il 95% dei pazienti diagnosticati con Malattia di Parkinson da clinici esperti in vita vedono confermata la loro diagnosi all'autopsia con concordanza tra clinica e neuropatologia (Litvan et al., 1998; Rajput et al., 1991). L'accuratezza diagnostica inoltre varia considerevolmente in base alla durata della malattia (più bassa alla prima visita rispetto ai follow-up successivi), all'età, all'esperienza del clinico; gli studi suggeriscono infatti che i clinici esperti possono diagnosticare il Parkinson con maggiore accuratezza rispetto ai criteri diagnostici formali (Adler et al., 2014). Quando si verificano errori nel processo diagnostico, questi sono solitamente attribuibili al mancato riconoscimento di altre patologie che causano parkinsonismo neurodegenerativo o secondario (Atrofia Multisistemica, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Encefalopatia arteriosclerotica subcorticale, ecc.), o all'assenza di un vero disturbo parkinsoniano progressivo (tremore essenziale, tremore distonico, ecc.). I criteri MDS-PD hanno perciò perseguito come obiettivo quello di ridurre al minimo questi errori diagnostici, cercando di imitare il processo diagnostico svolto dai clinici esperti e garantendo un certo grado di

riproducibilità tra i valutatori, al fine di aiutare nella diagnosi anche clinici con meno esperienza.

Tra i criteri di esclusione assoluti si osserva il ruolo del neuroimaging funzionale. Nello specifico, la presenza di una preservata funzionalità del sistema dopaminergico presinaptico, evidenziabile con metodiche scintigrafiche (SPECT) o tomografiche (PET), tra cui ad oggi quella maggiormente utilizzata è la SPECT con 123I-ioflupane (123I-FP-CIT o DaTscan), viene ritenuta incompatibile con la diagnosi di Malattia di Parkinson. Non esistono attualmente metodiche in grado di differenziare, con relativa certezza, la Malattia di Parkinson dalle altre forme di parkinsonismo neurodegenerativo quali l'Atrofia Multisistemica, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Malattia a corpi di Lewy o la Degenerazione Cortico-Basale. La stessa SPECT con 123I-FP-CIT, analizzando indirettamente, attraverso la misurazione della concentrazione del DAT, la degenerazione neuronale nigrostriatale non è infatti in grado di discriminare tra la malattia di Parkinson idiopatica, la Atrofia Multisistemica, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Degenerazione Cortico-Basale e la Malattia a corpi di Lewy, anch'esse caratterizzate da una deplezione di DAT a livello nigrostriatale (Postuma et al., 2015b).

Figura 2 Criteri Diagnostici MDS per la Malattia di Parkinson clinicamente definita e clinicamente probabile (Postuma et al., 2015c)

- Diagnosis of Clinically Established PD requires:
1. Absence of absolute exclusion criteria
 2. At least two supportive criteria, and
 3. No red flags
- Diagnosis of Clinically Probable PD requires:
1. Absence of absolute exclusion criteria
 2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
 - If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
 - If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
 - No more than 2 red flags are allowed for this category

Figura 3 Criteri di supporto, criteri di esclusione assoluta MDS (Postuma et al., 2015a)

- Supportive criteria
(Check box if criteria met)
- ☐ 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
 - ☐ 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
 - ☐ 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
 - ☐ 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy
- Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:
- ☐ 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
 - ☐ 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
 - ☐ 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria³¹ within the first 5 y of disease
 - ☐ 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
 - ☐ 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
 - ☐ 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
 - ☐ 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
 - ☐ 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
 - ☐ 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Figura 4 Red flags MDS per la Malattia di Parkinson clinicamente definita e clinicamente probabile (Postuma et al., 2015c)

- Red flags
- ☐ 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
 - ☐ 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
 - ☐ 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
 - ☐ 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
 - ☐ 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension³²—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
 - ☐ 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
 - ☐ 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
 - ☐ 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
 - ☐ 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
 - ☐ 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Figura 5 applicazione criteri MDS per la Malattia di Parkinson clinicamente definita e clinicamente probabile (Postuma et al., 2015c)

- Criteria Application:
1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria?
If no, *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If yes:*
 2. Are any absolute exclusion criteria present?
If "yes," *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no:*
 3. Number of red flags present _____
 4. Number of supportive criteria present _____
 5. Are there at least 2 supportive criteria *and* no red flags?
If yes, patient meets criteria for clinically established PD. *If no:*
 6. Are there more than 2 red flags?
If "yes," probable PD *cannot* be diagnosed. *If no:*
 7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria?
If yes, patient meets criteria for probable PD

1.4 Terapia farmacologica e chirurgica

La Malattia di Parkinson richiede un aggiornamento costante della prognosi e delle indicazioni terapeutiche, poiché la malattia progredisce in modo variabile tra i pazienti e le nuove evidenze scientifiche indicano di modificare le strategie di gestione sulla base della progressione (Cartabellotta et al., s.d.).

Monoterapia iniziale

Una volta che i sintomi motori iniziano a interferire con la vita quotidiana, viene avviato un trattamento farmacologico con una delle tre classi di farmaci di prima linea: levodopa, agonisti della dopamina o inibitori delle monoamino-ossidasi-B (Clarke, 2007). La selezione delle varie classi di farmaci per la monoterapia iniziale dovrebbe considerare, oltre che la loro diversa efficacia, anche gli effetti collaterali, età del paziente, comorbidità e profilo psicosociale (Höglinger et al., 2024a). Molti specialisti preferiscono utilizzare un agonista della dopamina nei pazienti più giovani per ritardare l'insorgenza delle complicazioni motorie, sapendo che queste complicazioni sono più frequenti se il trattamento iniziale è effettuato con Levodopa. Tuttavia, la Levodopa tratta meglio i sintomi motori rispetto agli agonisti della dopamina, e molti pazienti giovani potrebbero necessitare di abilità motorie fini per il lavoro (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), 2006). Per quanto riguarda le preparazioni di Levodopa, esse possono essere utilizzate per il trattamento della Malattia di Parkinson senza una priorità tra le preparazioni in base all'inibitore della decarbossilasi (Carbidopa o Benserazide) contenuto. Invece, per ciò che concerne la classe degli agonisti della dopamina, sono da preferire gli agonisti dopaminergici non ergolinici, quali Pramipexolo, Ropinirolo, Piribedile, Rotigotina, con limitazioni all'apomorfina, tenendo in considerazione che ognuno di essi presenta delle indicazioni specifiche riguardo la modalità di

somministrazione o l'eventuale compromissione della funzionalità renale o epatica. Gli inibitori della MAO-B utilizzati sono invece Selegilina o Rasagilina; questi ultimi vengono scelti sia talvolta come monoterapia per la Malattia di Parkinson precoce sia in combinazione con la levodopa per il trattamento delle fluttuazioni (Höglinger et al., 2024b).

Al fine di ottimizzare, già in fase precoce di malattia, la scelta e il dosaggio di terapia, risulta indispensabile un monitoraggio della risposta al trattamento per eventuali adeguamenti; è infatti possibile che insorgano, con il trascorrere del tempo, le complicanze motorie della terapia a base di Levodopa: movimenti involontari anomali, fine dose, fluttuazioni tra periodi di ridotta mobilità "off" e periodi in cui il farmaco è efficace "on", che rendono necessaria una modifica della terapia iniziale. Come già precedentemente accennato, le fluttuazioni motorie e le discinesie si osservano più precocemente nel corso della malattia con la monoterapia iniziale di Levodopa, specificamente a dosi elevate e somministrazione pulsatile, rispetto alla monoterapia iniziale con inibitori della MAO-B o agonisti dopaminergici. Questo comunque non è sufficiente a impedire la somministrazione di Levodopa come monoterapia iniziale a pazienti che si presentano già con sintomi gravi o a pazienti per i quali gli effetti collaterali osservati o attesi con altri gruppi di farmaci (ad esempio, disturbi del controllo degli impulsi con gli agonisti) non sono tollerabili. Se alle visite di controllo successive, il paziente riportasse la comparsa di fluttuazioni, sono applicate diverse opzioni di intervento, tra cui la regolazione degli intervalli e delle dosi di levodopa, l'aggiunta di preparazioni di levodopa con forme galeniche modificate (solubili, inalabili, ritardate) (Nyholm et al., 2003, 2005) o l'aggiunta di agonisti dopaminergici, inibitori della MAO-B o inibitori della COMT (Opicapone e Entacapone sono largamente equivalenti

nell'efficacia). Se invece dovessero presentarsi discinesie, deve essere preferita la somministrazione di Amantadina (Crosby et al., 2003; Höglinger et al., 2024b).

Terapia combinata

Quando l'efficacia della monoterapia iniziale a una dose di mantenimento intermedia diventa insufficiente o quando la dose necessaria per il controllo dei sintomi non può essere raggiunta a causa di effetti collaterali che limitano la terapia è allora opportuno inserire in terapia diverse combinazioni di preparazioni di levodopa con agonisti dopaminergici e/o inibitori della MAO-B nella Malattia di Parkinson senza fluttuazioni.

Procedure invasive e indicazioni

Con l'avanzare della disabilità, possono comparire disturbi dell'andatura e dell'equilibrio e difficoltà di deambulazione e deglutizione, difficili da trattare. La malattia impatta sempre più sulla qualità di vita e porta il paziente a dover chiedere un supporto per svolgere le normali attività quotidiane. I trattamenti diventano più complessi, con la comparsa di effetti collaterali potenzialmente invalidanti, e la risposta ai farmaci meno affidabile.

La terapia della Malattia di Parkinson contempla anche procedure invasive, messe in atto quando, in uno stadio di malattia avanzata, la sintomatologia del paziente permane invalidante nonostante una terapia farmacologica ottimale; esse comprendono la stimolazione cerebrale profonda (DBS), le terapie a pompa e le procedure ablativo-lesionali. (Deuschl et al., 2022; Höglinger et al., 2024a).

I pazienti con Parkinson dovrebbero essere informati sulla possibilità di procedere con trattamenti invasivi quando le fluttuazioni motorie dipendenti dalla Levodopa persistono nonostante l'ottimizzazione della terapia orale. La decisione per una specifica procedura

dovrebbe considerare non solo l'efficacia sui sintomi motori, ma anche i sintomi non motori, le caratteristiche del paziente e le preferenze individuali. Questo processo decisionale dovrebbe coinvolgere professionisti di vari ambiti disciplinari e il paziente stesso, tenendo presente che la scelta di procedere con un cambio di terapia, da una meno invasiva a una più invasiva implica necessariamente un aumento dei costi economici e della sorveglianza (Deuschl et al., 2022). Le procedure invasive dovrebbero essere valutate nei pazienti con Parkinson che soddisfano criteri specifici, come l'assunzione di più di 5 dosi di levodopa al giorno, periodi significativi di off (≥ 2 h/giorno) o discinesia problematica (≥ 1 h/giorno) (Höglinger et al., 2024a).

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico dovrebbe essere offerta ai pazienti con Parkinson con fluttuazioni motorie, con e senza discinesie, che non possono essere trattate adeguatamente con farmaci orali, tenendo conto delle controindicazioni (declino cognitivo, gravi sintomi psichiatrici o altre gravi comorbidità), a pazienti sotto i 60 anni e con una durata della malattia di almeno 4 anni, con fluttuazioni motorie con e senza discinesie di meno di 3 anni di durata e infine a pazienti con tremore severo, resistente ai farmaci (Höglinger et al., 2024a).

La stimolazione cerebrale profonda unilaterale o bilaterale del nucleo ventrale intermedio e del globo pallido interno sono invece efficaci nel trattamento del tremore resistente ai farmaci nel Parkinson, specialmente quando la DBS STN è controindicata per i motivi sopra riportati (Höglinger et al., 2024a).

Le terapie invasive con pompa si fondano sull'obiettivo di ridurre l'ipersensibilità dopaminergica e mantenere livelli plasmatici costanti attraverso la stimolazione continua delle terminazioni dopaminergiche (Deuschl et al., 2022). Al momento, le terapie con

pompa approvate per il trattamento delle fluttuazioni motorie che non possono essere trattate adeguatamente in modo conservativo sono:

L'infusione sottocutanea continua di Apomorfina (CSAI): essa riduce le fasi "off" e le discinesie prolungando così i periodi "on". Grande vantaggio dell'infusione continua di apomorfina sottocutanea è che allevia anche i sintomi non motori, in particolare il sonno, la fatica, l'apatia, l'attenzione, la cognizione, le allucinazioni e la memoria. E' talvolta proprio la necessità di migliorare i sintomi non motori a fungere da determinante nella selezione dei pazienti per la terapia con infusione di apomorfina. A causa della complessità della procedura, che resta comunque una procedura invasiva e delle frequenti complicazioni, i pazienti con Parkinson devono essere strettamente monitorati durante la terapia con la pompa di apomorfina. (Höglinger et al., 2024a).

Il gel intestinale Levodopa-Carbidopa (LCIG): viene somministrato continuamente all'intestino superiore tramite gastrostomia percutanea endoscopica con estensione del tubo jejunale (PEG-J) utilizzando una pompa esterna. Questo trattamento dovrebbe essere utilizzato per fluttuazioni non adeguatamente trattate per via orale, mantenendo lo stesso effetto benefico dell'infusione di apomorfina per quanto riguarda le fasi on e off. Anche la somministrazione di gel intestinale migliora i sintomi non motori con effetto aggiuntivo sulla disfunzione gastrointestinale, sintomi cardiovascolari e sintomi urologici, determinanti nella selezione dei pazienti per il trattamento con LCIG. Il trattamento con LCIG è abbastanza sicuro, con complicità quasi esclusivamente legate al PEG-J, che rende perciò necessario uno stretto monitoraggio durante la terapia (Deuschl et al., 2022; Höglinger et al., 2024a)

Il gel intestinale Levodopa/Entacapone/Carbidopa (LECIG): è un ulteriore sistema di pompa supportato dal PEG-J per trattare le fluttuazioni motorie nei pazienti con Parkinson. L'efficacia e gli effetti collaterali sono simili a quelli di LCIG con effetti collaterali aggiuntivi dell'entacapone, come la diarrea (Deuschl et al., 2022; Höglinger et al., 2024a).

Si sottolinea che tutte queste terapie invasive con pompa devono essere effettuate e sorvegliate solo da medici esperti in queste procedure e che l'invasività stessa del trattamento, associata al rischio di effetti collaterali, richiede uno stretto monitoraggio dei pazienti coinvolti (Höglinger et al., 2024a).

Di recente introduzione è infine la chirurgia a ultrasuoni focalizzati guidata da risonanza magnetica (MRgFUS). Questa terapia senza incisioni, valutata per il tremore essenziale, è ancora agli esordi per il trattamento della Malattia di Parkinson. Al momento, questa tecnica viene utilizzata all'interno del talamo, ma recentemente è stato riportato anche il trattamento del nucleo subtalamico (Deuschl et al., 2022). Tutte le procedure ablativo raccomandate in questa linea guida dovrebbero essere eseguite unilateralmente (Höglinger et al., 2024a).

1.5 Interazione tra stile di vita e trattamento

Attività fisica

Nonostante vengano messi in atto interventi farmacologici mirati a contrastare la progressione di disabilità motoria e non motoria, i benefici dei farmaci rimangono limitati (Aarsland et al., 2021): oltre a questi devono essere attuate strategie non farmacologiche, come l'esercizio fisico o il training cognitivo che hanno mostrato alcuni risultati promettenti (Aarsland et al., 2017, 2021; Loprinzi et al., 2018). È ormai evidente che

durante la fase premotoria di malattia, l'attività fisica tende a diminuire. Se a questo elemento si somma il fatto che le attuali attività lavorative sono prevalentemente sedentarie, assistiamo a una riduzione ulteriore dell'attività fisica. Questi aspetti, combinati con altri fattori ambientali, potrebbero aver contribuito e continuare a contribuire in futuro all'aumento della prevalenza della Malattia di Parkinson. Numerosi studi dimostrano che diverse forme di attività fisica, tra cui l'allenamento con i pesi, l'allenamento sul tapis roulant, la danza, il nordic walking, lo yoga, il pilates e le arti marziali, sono efficaci nel migliorare i sintomi motori, l'equilibrio e la deambulazione, la forza muscolare, l'equilibrio, la postura, la cognizione, il benessere generale e la qualità della vita (Gaßner et al., 2019; Pirtošek, 2024; pixelentropy, 2024), potenzialmente ritardando o rallentando la progressione della malattia; (Bhalsing et al., 2018; Sacheli et al., 2018) addirittura recenti studi in letteratura suggeriscono anche un impatto sulla mortalità (Yoon et al. 2021). E' stato dimostrato che l'esercizio fisico migliora anche i sintomi non motori della Malattia di Parkinson (Domingos et al., 2022) e che i punteggi motori dell'UPDRS-III migliorano sensibilmente all'aumentare dell'attività fisica. D'altra parte, in termini di correlazione tra inattività fisica e sintomi di malattia, gli studi sono ormai concordi nell'evidenziare un peggioramento degli ultimi all'aumentare della sedentarietà (Khan et al., 2024). I risultati mostrano infatti che un comportamento sedentario elevato, soprattutto quando prolungato per lunghi periodi, è associato a compromissione cognitiva nei pazienti con Malattia di Parkinson. Sembra anche esistere una relazione bidirezionale tra depressione e comportamento sedentario, in cui la depressione è collegata a periodi sedentari prolungati e viceversa: uno studio che ha analizzato i predittori dell'attività fisica nella Malattia di Parkinson ha evidenziato che la depressione era uno tra i fattori più significativi nel ridurre i livelli di attività fisica

(Feliciano et al., 2021); allo stesso tempo, altri studi hanno dimostrato la presenza di un legame tra inattività fisica e aumento del rischio di depressione nella Malattia di Parkinson (Bélair et al., 2018; Domingos et al., 2022; Timblin et al., 2022). La depressione genera un impatto negativo significativo sulla qualità della vita (Laux, 2022) e può peggiorare ulteriormente i sintomi motori, le disabilità cognitive e funzionali (Laux, 2022; van Uem et al., 2018). Uno stile di vita attivo è perciò particolarmente importante per contrastare l'apatia legata alla malattia e utile anche per l'interazione sociale (pixelentropy, 2024).

Vi sono anche prove che suggeriscono che un maggiore comportamento sedentario sia associato a una minore durata del sonno, rilevando, anche in questo caso, una possibile relazione bidirezionale tra sonno e comportamento sedentario nella Malattia di Parkinson (Khan et al., 2024). Si è ipotizzato perciò, che il trattamento dei disturbi del sonno possa portare a una riduzione del comportamento sedentario nelle fasi iniziali della Malattia di Parkinson (Todorova et al., 2014).

Concludiamo rimarcando che - per quanto l'esecuzione di attività fisica quotidiana sia volta a migliorare la sintomatologia motoria e non motoria del paziente con Parkinson - è proprio la presenza stessa di questi sintomi a determinare una sfida significativa nel funzionamento quotidiano del paziente e nell'esecuzione di adeguati livelli di attività fisica, comportando difficoltà nel rispettare le linee guida raccomandate di almeno 150 minuti settimanali di attività fisica moderata-intensa (Bouça-Machado et al., 2020; Bull et al., 2020). Per questi pazienti infatti muoversi rapidamente o abbastanza a lungo per raggiungere questi obiettivi può risultare difficile: ne consegue quindi che molte persone affette da Malattia di Parkinson conducono spesso uno stile di vita sedentario (Ryder-Burbidge et al., 2022), trascorrendo circa 10 ore al giorno in comportamenti sedentari

durante le ore di veglia (Ellingson et al., 2019), atteggiamento che può avere effetti negativi sia a breve che a lungo termine sulla loro salute (Biswas et al., 2015). Risulta dunque importante spronare i pazienti al movimento, con particolare enfasi verso quello di natura aerobica che consenta il raggiungimento di un'intensità medio-alta, inserendo, qualora risultasse necessario, gli aiuti adeguati in termini di personale professionalizzato e strumenti di supporto (Brock et al., 2019).

Terapie attivanti

I pazienti con Malattia di Parkinson devono essere inviati alla fisioterapia, terapia occupazionale o logopedia se hanno problemi di equilibrio, funzione motoria, attività della vita quotidiana, comunicazione, deglutizione o salivazione (Brock et al., 2019). È infatti ormai accertato che terapie attivanti quali la fisioterapia, l'ergoterapia e la logopedia, insieme ai farmaci, rappresentano pilastri fondamentali per la gestione della malattia a qualsiasi stadio. L'efficacia della fisioterapia si fonda innanzitutto sulla capacità di individuare, nelle diverse fasi di malattia, obiettivi specifici e strumenti di intervento diversi a seconda della situazione clinica di ciascun paziente, delle sue abilità residue, del suo stile di vita e del contesto sociale e familiare in cui vive: solo così infatti è possibile ottenere una corretta gestione dei sintomi motori (difficoltà nel camminare, nell'equilibrio e nei movimenti degli arti superiori) e non motori (cambiamenti nella parola e nella deglutizione), che non sono gestiti efficacemente con la sola terapia dopaminergica. L'impatto più ampio che questi sintomi hanno sulle attività quotidiane richiede un approccio multidisciplinare alla cura (Brock et al., 2019; Osborne et al., 2022; pixelentropy, 2024; Reichmann et al., 2022).

Fisioterapia

La fisioterapia dovrebbe utilizzare approcci terapeutici complessi, mirati ai sintomi (possibilmente più di uno, ad esempio coordinazione e forza) e adattati alle prestazioni del paziente. I diversi strumenti terapeutici in ambito fisioterapico permettono ora interventi mirati di riapprendimento degli schemi di movimento persi e la possibilità di costruire nuove abilità motorie nelle diverse condizioni cliniche e fasi di malattia. L'obiettivo principale resta quello di ridurre il rischio di cadute migliorando la deambulazione e l'equilibrio del paziente e dovrebbe essere eseguita per almeno 3 ore alla settimana. Se questa intensità non può essere mantenuta a lungo termine per motivi di tempo e il paziente è in grado di farlo, una parte della terapia può essere svolta sotto forma di auto-allenamento. Affinché questo possa avvenire, la partecipazione del paziente e dei suoi familiari nel processo d'identificazione degli obiettivi primari, è una condizione imprescindibile per raggiungere gli obiettivi stabiliti (Höglinger et al., 2024a; pixelentropy, 2024).

Terapia occupazionale

La terapia occupazionale dovrebbe essere prescritta ai pazienti con Malattia di Parkinson che sperimentano limitazioni nelle attività quotidiane, partecipazione lavorativa o disfunzioni degli arti superiori, inclusi i disturbi nella scrittura, al fine di permettere al paziente di trovare strategie adattative personali per l'esecuzione delle attività quotidiane (Höglinger et al., 2024a). I terapeuti occupazionali sono essenziali nell'aiutare i pazienti a mantenere l'indipendenza nelle attività quotidiane, come vestirsi, fare il bagno e mangiare (Sturkenboom et al., 2014) e valutano gli ambienti domestici e lavorativi, suggerendo eventuali modifiche per migliorarne la sicurezza e l'accessibilità: adattare l'ambiente alle

esigenze funzionali del paziente aiuta infatti a prevenire le cadute e altri incidenti (Jonasson et al., 2015). Nonostante la sua efficacia, la terapia occupazionale rimane, allo stato attuale, sottoutilizzata, probabilmente a causa di mancanza di formazione specifica, interazioni poco frequenti con i pazienti, sovrapposizione degli obiettivi terapeutici con altre professioni sanitarie e scarsa familiarità con le linee guida (Cavaglioni et al., 2023; Roberts et al., 2021).

Logopedia

Anche la logopedia svolge un ruolo chiave nella riabilitazione del paziente, non solo nella gestione di sintomi motori che coinvolgono la regione orale ma anche nella gestione della disautonomia: essa consente il trattamento della disartria ipocinetica e della disfagia (causa di gravi complicanze come la polmonite da aspirazione) allo scopo di preservare la comunicazione e prevenire complicanze nutrizionali (Herd et al., 2012; Takizawa et al., 2016). Sul trattamento della disfagia in particolare, diventa necessaria la collaborazione dei logopedisti con neurologi, otorinolaringoiatri, gastroenterologi, foniatrici, dietisti e nutrizionisti clinici (Schindler et al., 2021).

Gestione multidisciplinare

La complessità della malattia appare a questo punto evidente sotto ogni aspetto, clinico e terapeutico, e si traduce, per chi assiste il malato, in consapevolezza dell'impatto che, inevitabilmente, essa comporta sullo stile di vita del paziente e dei suoi familiari. La natura multisistemica della condizione richiede una gestione multidisciplinare del paziente con necessità di aggiornamenti periodici del piano terapeutico, affinché questo venga adattato alla progressione della malattia e alle esigenze del paziente (Brock et al., 2019). Le evidenze confermano infatti che l'approccio multidisciplinare migliora la

gestione dei sintomi, aumenta la qualità della vita, previene le complicazioni e fornisce educazione e supporto preziosi ai pazienti, con concomitante miglioramento del benessere del caregiver (Lidstone et al., 2020).

In questo approccio multidisciplinare alla malattia, sono coinvolti numerosi professionisti sanitari oltre a quelli tradizionalmente coinvolti (neurologo, fisioterapista, logopedista). Tra questi troviamo i professionisti della salute mentale, ovvero psicologi e psichiatri. I primi svolgono un ruolo essenziale nella valutazione cognitiva del paziente e nella terapia cognitivo-comportamentale, che si è dimostrata efficace nel migliorare l'umore e la qualità della vita nei pazienti con Malattia di Parkinson (Troeung et al., 2014). Inoltre, forniscono supporto ai caregiver, aiutandoli nella gestione dello stress e delle responsabilità legate all'assistenza ((Rodríguez-Violante et al., 2015).

Alla figura dello psichiatra, invece, viene richiesta la diagnosi e il trattamento dei disturbi dell'umore, dei disturbi del controllo degli impulsi, della psicosi e della demenza (Aarsland et al., 2007; J. Taylor et al., 2016), in stretta collaborazione con i neurologi per ottimizzare la terapia dopaminergica, riducendo il rischio di effetti collaterali psichiatrici.

Un team multidisciplinare non può poi prescindere dall'intervento nutrizionale di dietisti e nutrizionisti, poiché l'alimentazione del paziente influisce sia sulla progressione della malattia sia sull'efficacia della terapia farmacologica (basti pensare all'alterazione nell'assorbimento della Levodopa in pazienti con stipsi, complicanza che insorge nella gran parte dei pazienti affetti da Parkinson) (van der Berg et al., 2024). In particolare, la distribuzione dell'apporto proteico nell'arco della giornata è cruciale per ottimizzare l'assorbimento della levodopa, evitando fluttuazioni motorie e non motorie (Cereda et al., 2010).

CAPITOLO 2

Prognosi dell'evoluzione funzionale

2.1 Necessità di costante aggiornamento della prognosi e delle indicazioni al trattamento

La prognosi dell'evoluzione funzionale della Malattia di Parkinson si riferisce alla previsione di come evolveranno nel tempo i sintomi motori e non motori, nonché il loro impatto sulla qualità della vita e sull'autonomia del paziente; essa implica la comprensione della progressione clinica nel corso degli anni, influenzata a sua volta da vari fattori, clinici e demografici. Nel tempo sono stati eseguiti studi longitudinali e sviluppati modelli prognostici per capire come predire a priori la progressione della malattia: prevedere l'evoluzione del Parkinson in un paziente permette infatti di informarlo adeguatamente, accelerando così la pianificazione di un trattamento e la gestione personalizzate del paziente. Quando si parla di prognosi nella Malattia di Parkinson, è necessario tenere in considerazione due aspetti. Il primo aspetto è l'evolutivezza della malattia: la Malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa progressiva, che, per sua natura, tende ad avanzare e peggiorare nel tempo, da un punto di vista fisiopatologico e clinico. Il secondo aspetto da mettere in luce riguarda invece la variabilità ed eterogeneità della malattia: le manifestazioni cliniche e la progressione della malattia variano infatti in maniera significativa tra paziente e paziente, sulla base di aspetti clinici, strumentali e biologici. Diventa così indispensabile una continua rivalutazione per i pazienti affetti, per eseguire frequenti rivalutazioni della prognosi. Solo in questo modo è infatti possibile riadattare le strategie terapeutiche in modo ottimale e personalizzato, basandosi sulla progressione dei sintomi e sull'eventuale insorgenza di

complicanze, legate alla progressione di disabilità o agli effetti collaterali attesi della terapia farmacologica (Fereshtehnejad et al., 2017; Obeso et al., 2017).

Fenotipi di malattia

Le diverse combinazioni di sintomi, tassi di progressione e risposte al trattamento della malattia hanno fin da sempre suggerito l'esistenza di sottotipi distinti tra loro, non solo per sintomi ma anche per prognosi. Inizialmente, ci si basava, nel riconoscimento dei sottotipi, soprattutto su parametri motori, età di insorgenza e risposta alla Levodopa, ma si determinavano sottotipi altamente variabili e poco applicabili alla pratica clinica (Obeso et al., 2017). L'approccio più utilizzato nel riconoscimento dei diversi sottotipi ha distinto i pazienti in base alle caratteristiche motorie predominanti, identificando tre gruppi principali: il sottotipo dominato da tremore, quello caratterizzato da instabilità posturale e difficoltà nel cammino, e quello con prevalenza di acinesia e rigidità (Kalia & Lang, 2015; Obeso et al., 2017). Si è a lungo ritenuto che i pazienti con tremore predominante avessero una progressione più lenta e un decorso più favorevole rispetto agli altri (Kalia & Lang, 2015). Tuttavia, questa distinzione è stata messa in discussione, poiché tali manifestazioni potrebbero in realtà riflettere più una fase della malattia che una differenza intrinseca tra i sottotipi. Un avanzamento significativo nella comprensione della malattia si è verificato con il riconoscimento dell'importanza dei sintomi non motori, che, come esposto nel capitolo precedente, possono manifestarsi già nelle fasi iniziali di malattia. Con l'ampliamento della conoscenza riguardo il ruolo dei sintomi non motori e delle disfunzioni non dopaminergiche, si sono potuti identificare sottotipi più precisi, con implicazioni sulla prognosi e sulla personalizzazione delle terapie. Nella fattispecie, gli studi hanno evidenziato un'associazione tra la disfunzione autonoma precoce e il declino cognitivo nei pazienti appartenenti al gruppo con instabilità posturale

e rigidità. Anche in questo caso, si discute se tali correlazioni siano indicative di sottotipi distinti o semplicemente di una progressione naturale della patologia (Obeso et al., 2017).

Scale di progressione di disabilità

Scala Hoehn e Yahr

La Scala di Hoehn e Yahr, per quanto anche stadiativa, viene inserita in questo capitolo per il suo confermato significato prognostico e per il ruolo che essa svolge nella valutazione della progressione di disabilità causata dalla malattia. La Scala di Hoehn e Yahr suddivide il decorso della malattia in cinque stadi, dalla malattia unilaterale (stadio I) alla disabilità grave (stadio V). Hoehn e Yahr suggerirono di valutare ogni paziente su una scala arbitraria che procede dallo stadio I allo stadio V, in base al livello di disabilità clinica sviluppata dal paziente:

- Stadio I Coinvolgimento unilaterale, di solito con danno funzionale minimo o assente.
- Stadio II Coinvolgimento bilaterale o mediano, senza compromissione dell'equilibrio.
- Stadio III Primo segno di riflessi di riallineamento compromessi. Questo è evidente da instabilità quando il paziente si gira o si manifesta quando viene spinto da una posizione di equilibrio eretto con i piedi uniti e gli occhi chiusi. Funzionalmente, il paziente è leggermente limitato nelle sue attività, ma potrebbe avere un certo potenziale lavorativo a seconda del tipo di impiego. I pazienti sono fisicamente in grado di condurre una vita indipendente e la loro disabilità è da lieve a moderata.

- Stadio IV Malattia completamente sviluppata e gravemente disabilitante; il paziente è ancora in grado di camminare e stare in piedi senza assistenza, ma è notevolmente incapacitato.
- Stadio V Reclusione a letto o in sedia a rotelle, a meno che non venga assistito (Hoehn & Yahr, 1967).

Questo modello classifica i pazienti in gruppi a rischio di progressione, facilitando le discussioni sulla prognosi e consentendo aggiornamenti adattativi con nuovi dati (Ren et al., 2021). Questa stadiazione consente valutazioni riproducibili da parte di esaminatori indipendenti sul livello funzionale generale del paziente. I pazienti negli Stadi I, II e III sono solo minimamente disabili, mentre i pazienti negli stadi IV e V sono gravemente disabili. Spesso accade che lo Stadio I venga saltato e che la malattia, già all'esordio, si presenti bilaterale o generalizzata. Sebbene lo stadio specifico non possa sempre essere determinato, i pazienti sono stati considerati disabili se confinati a letto o su sedia a rotelle (Stadio V) o se incapaci di alimentarsi, vestirsi o uscire di casa senza assistenza (Stadio IV) (Hoehn & Yahr, 1967). La scala di disabilità di Hoehn e Yahr continua a essere ampiamente utilizzata per classificare la malattia e la sua progressione in relazione alla deambulazione e alla stabilità posturale: il punteggio H&Y rappresenta infatti l'indice più pratico e clinicamente rilevante della gravità e disabilità della malattia (Schrage et al., 2009). Gli studi eseguiti riguardo l'affidabilità della scala nella valutazione di progressione di malattia hanno riscontrato differenze significative nella progressione del deterioramento motorio tra i pazienti con malattia in fase H&Y 2 rispetto a quelli in fase H&Y 3, suggerendo che esista una distinzione nella traiettoria della progressione della malattia prima e dopo il raggiungimento della fase H&Y 3, caratterizzata dalla comparsa di deficit dell'equilibrio. Di conseguenza, la transizione allo stadio H&Y 3 è stata

ampiamente utilizzata come indice di progressione della malattia. Questo avviene perché nella fase 2, il deficit motorio parkinsoniano può essere ancora stabilizzato per circa quattro anni con farmaci dopaminergici, sebbene con il possibile sviluppo di discinesie. Nella fase 3, invece, il deterioramento progredisce indipendentemente dall'intervento terapeutico. Pertanto, prevedere il tempo di transizione dalla fase H&Y 2 alla 3 è di grande rilevanza clinica, e l'identificazione di marcatori in grado di tracciare il tasso di progressione può aiutare a monitorare il rischio di conversione alla fase H&Y 3 (Goetz et al., 2000).

Scala UPDRS

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) viene ampiamente utilizzata per monitorare le modificazioni delle manifestazioni di malattia e stimare la velocità di deterioramento delle funzioni del paziente: essa valuta nel dettaglio i sintomi, quantificando la gravità di ognuno di essi, rivelandosi quindi indispensabile per sorvegliare la progressione della malattia. E' attualmente uno strumento standard in ambito clinico (Bhattacharya et al., 2024) e, per quanto sviluppata negli anni '80 (Cg et al., 2008), con i suoi item che valutano il pensiero, l'umore, il comportamento (UPDRS I), le attività della vita quotidiana (UPDRS II) e i sintomi motori (UPDRS III), essa ha introdotto per la prima volta il concetto di valutazione dei sintomi non motori nella valutazione della qualità di vita del paziente (Schiess & Suescun, 2015). L'UPDRS possiede un'elevata validità dimostrata (C et al., 2002) ed è in grado di predire il livello di disabilità nel corso della progressione della malattia (Vogt et al., 2011), tanto che le variazioni del punteggio motorio UPDRS nel tempo sono una delle misure di esito più comunemente utilizzate (C et al., 2002; Cg et al., 2008; García Ruiz et al., 2004; Post et al., 2007). Inoltre, le tecniche di imaging funzionale hanno mostrato una correlazione con

i punteggi motori UPDRS (Vogt et al., 2011). Studi precedenti hanno dimostrato che un aumento dei punteggi UPDRS riflette la degenerazione graduale e selettiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali e dei loro trasportatori (Greffard et al., 2006; Hauser et al., 2007; López et al., 2010; Schrag et al., 2007): esiste quindi una correlazione tra la fisiopatologia della malattia e la progressione dei sintomi nella scala UPDRS.

2.2 Indicatori di prognosi attualmente utilizzati

A causa dell'eterogeneità della malattia, la prognosi può variare ampiamente da un paziente all'altro. Proprio per questo motivo, per prevedere la progressione della malattia sono necessari degli indicatori che guidino il clinico e facciano ipotizzare un determinato andamento di malattia nel tempo (Fereshtehnejad et al., 2017; Jankovic & Tan, 2020; Marek et al., 2018). Attualmente, gli indicatori di prognosi si basano su diversi aspetti, tra cui le caratteristiche cliniche, le informazioni genetiche, i biomarcatori di neuroimaging e le analisi del liquido cerebrospinale (Bhattacharya et al., 2024; Lowast & Patel, 2024; Mollenhauer, 2023)

Indicatori Clinici

Come indicatori clinici, si intendono tutti i sintomi, motori e non motori, di malattia, valutati in modo rigoroso con diverse scale cliniche, che, secondo gli studi di letteratura, più di altri sono in grado di determinare quale sarà la progressione di malattia. Dall'analisi di Fereshtehnejad et al. (2017) spiccano i marcatori motori, la disfunzione autonoma, il disturbo del comportamento del sonno REM e la cognizione quali caratteristiche più significative nella valutazione prognostica del paziente. Con riferimento particolare ai sintomi motori di malattia, alcuni studi longitudinali hanno identificato fasi distinte della progressione motoria, con fattori come età alla diagnosi e deterioramento cognitivo che

influenzano la velocità di progressione. L'evoluzione clinica identifica tre fasi principali nella progressione della malattia: i punteggi motori in genere mostrano un miglioramento, una stabilità e quindi una progressione costante nel tempo (Greffard et al., 2006; Hauser et al., 2007; López et al., 2010; Reinoso et al., 2015), supportando altri studi clinici e di imaging funzionale che indicano un decorso non lineare della progressione della malattia (Alves et al., 2005; Marras et al., 2002; Rossi et al., 2010). La prima fase di miglioramento iniziale è stata attribuita agli effetti del trattamento (Greffard et al., 2006; Olanow et al., 2009; Parkinson Study Group, 2004). Il periodo di stabilità corrisponde, facendo riferimento alla scala di Hoehn & Yahr, alla fase in cui i pazienti rimangono stabili allo stadio 2 per diversi anni (Zhao et al., 2010). Dopo questo periodo di stabilità, si osserva un peggioramento significativo del punteggio motorio UPDRS rispetto al basale, un andamento descritto anche da studi precedenti (Barbeau, 1969; Greffard et al., 2006; Hauser et al., 2007; López et al., 2010).

Tra i sintomi non motori invece, la disautonomia precoce, con particolare riferimento a ipotensione ortostatica e disfunzioni gastrointestinali è un fattore di rischio per una progressione più severa. Il declino cognitivo precoce è associato a un'evoluzione più rapida verso la demenza e infine i disturbi del sonno REM e sintomi psichiatrici (allucinazioni, depressione) possono predire una progressione più sfavorevole (Mollenhauer, 2023).

Questi parametri sono stati convertiti in quattro domini compositi, ognuno di essi definito attraverso scale cliniche:

1. i sintomi motori, valutati con la scala UPDRS, in particolare con il dominio *UPDRS-III*;

2. la cognizione, valutata combinando tutti i test neuropsicologici disponibili tra cui il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), che consente una valutazione rapida di otto domini cognitivi (Schiess & Suescun, 2015);
3. il disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) valutata con *RBDSQ score*;
4. la disautonomia valutata con (*SCOPA-AUT total score*) (Fereshtehnejad et al., 2015a, 2017).

Accorpendo tra loro questi diversi parametri, lo studio di Fereshtehnejad et al. (2015b) identifica tre sottogruppi principali di malattia così definiti:

1. Malattia di Parkinson principalmente motoria/progressione lenta: tremore predominante, assenza di ipotensione ortostatica, bassa prevalenza di disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) e moderata prevalenza di disturbo cognitivo lieve (MCI) con sintomi autonomici lievi.
2. Malattia di Parkinson intermedia: presenza di ipotensione ortostatica senza disturbo cognitivo lieve (MCI) e disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) moderatamente frequente.
3. Malattia di Parkinson diffusa/maligna: alta prevalenza di ipotensione ortostatica, disturbo cognitivo lieve (MCI) e disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) con gravi sintomi autonomici e motori, inclusi disturbi della deambulazione e frequenti cadute (Schiess & Suescun, 2015).

Indicatori Biologici

Genomica

Sono state scoperte mutazioni nei geni LRRK2, GBA, e SNCA correlate alla Malattia di Parkinson e in grado di influenzare il decorso della malattia. Ad esempio, mutazioni di GBA sono associate a un rischio più alto di demenza, mentre la mutazione nel gene dell'alfa-sinucleina (SNCA) ha introdotto la possibilità di suddividere i sottotipi in base al fatto che la malattia risulti monogenica (con gene mutato) o sporadica (senza gene mutato). Questo è un elemento rilevante da considerare, perché ci sono considerevoli differenze nelle varie forme di Malattia di Parkinson monogenetica. La differenza prognostica delle due forme sta anche nel fatto che, secondo studi recenti, i fattori genetici comportano una differenza prognostica significativa sulla clinica e un'età di insorgenza più precoce rispetto alla forma più comune della malattia sporadica. (Obeso et al., 2017).

Biomarcatori liquorali (CSF):

Ridotti livelli di α -sinucleina totale e alterazioni nei livelli di tau e β -amiloide, in particolare, bassi livelli di β -amiloide e un rapporto β -amiloide/t-tau alterato (che definiscono un profilo simile alla malattia di Alzheimer), possono indicare un maggiore rischio di declino cognitivo (Fereshtehnejad et al., 2017). L'aggregazione di α -sinucleina nel liquido cerebrospinale (CSF) è un biomarcatore promettente con elevata sensibilità e specificità (Kalia & Lang, 2015). I livelli di catene leggere dei neurofilamenti (NfL) nel sangue sono anche correlati alla progressione della malattia (Mollenhauer, 2023).

Neuroimaging funzionale

I biomarcatori di neuroimaging hanno invece mostrato chiari pattern distintivi tra i sottotipi (Fereshtehnejad et al., 2017). Studi che hanno utilizzato biomarcatori di

neuroimaging come T1 imaging (Zeighami et al., 2019), SPECT imaging (Mansu Kim et al., 2017) e DTI imaging (K. I. Taylor et al., 2018) per prevedere la progressione della Malattia di Parkinson sembrano non offrire ulteriori approfondimenti sulla connettività e sulla fisiopatologia della malattia. La PET con traccianti dopaminergici (es. [18F]DOPA-PET) e la SPECT con DAT-scan possono valutare la perdita neuronale dopaminergica e aiutare nella prognosi. Diverse ricerche hanno mostrato che i segnali precoci e sensibili della progressione del Parkinson possono essere rilevati tramite Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) (Mellema et al., 2022). L'analisi MRI ha evidenziato una maggiore atrofia nella Malattia di Parkinson a evoluzione prognostica negativa e una minore nella forma più lieve a evoluzione prognosticamente più favorevole (Fereshtehnejad et al., 2017). Lo studio Mellema et al. (2022) evidenzia il potenziale della connettività della Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) come biomarcatore prognostico, suggerendo che questi modelli potrebbero migliorare l'accuratezza diagnostica e fornire preziose informazioni sulla fisiopatologia della Malattia di Parkinson. I modelli di connettività della fRM sono stati proposti come biomarcatori prognostici in quanto essi sono in grado di predire la progressione della malattia e il declino cognitivo, offrendo un metodo non invasivo per valutare la progressione della malattia di Parkinson e differenziarlo da disturbi simili (Mellema et al., 2022)

L'integrazione dell'apprendimento automatico con le valutazioni cliniche tradizionali e la ricerca sui biomarcatori promette di migliorare l'accuratezza prognostica e le strategie di trattamento personalizzate nella Malattia di Parkinson. Tuttavia, un'ulteriore convalida e standardizzazione di questi metodi sono necessarie per un'applicazione clinica diffusa (Obeso et al., 2017).

2.3 Aspettativa di successo di soluzioni terapeutiche che incorporano farmaci, chirurgia, riabilitazione

L'efficacia delle soluzioni terapeutiche che si propongono al paziente con Malattia di Parkinson è strettamente legata a un approccio multiforme che integri in maniera coerente farmaci, chirurgia e riabilitazione. Questa strategia completa mira a gestire sia i sintomi motori sia i non motori, migliorando la qualità della vita arrivando anche a rallentare la progressione della disabilità. Ogni componente svolge un ruolo cruciale nell'affrontare le esigenze complesse e personalizzate dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (Pirtošek, 2024).

La farmacoterapia rimane attualmente la base e il punto di partenza nella gestione della Malattia di Parkinson, con Levodopa e agonisti della dopamina che sono i trattamenti principali per un'efficace gestione dei sintomi motori (Foltynie et al., 2024; Lee et al., 2024; Muleiro Alvarez et al., 2024). Questi farmaci, tuttavia, danno luogo a complicazioni nel tempo, richiedendo accurati aggiustamenti del dosaggio e talvolta terapie combinate. Sono in studio al momento trattamenti emergenti, quali alcuni agenti antidiabetici e la terapia genica, per il loro potenziale neuroprotettivo (Alvarez et al., 2024).

Trattamenti farmacologici emergenti

Agenti antidiabetici

Ricerche recenti stanno esplorando il potenziale degli agenti antidiabetici per la neuroprotezione nella Malattia di Parkinson. Questi agenti possono offrire nuove vie di trattamento mirando alle vie metaboliche che potrebbero aiutare a gestire i sintomi e rallentare la progressione della malattia (Muleiro Alvarez et al., 2024).

Gli agenti antidiabetici infatti, in particolare quelli che migliorano la sensibilità all'insulina e il metabolismo del glucosio, sembrano fornire secondo i più recenti studi neuroprotezione attraverso la riduzione dello stress ossidativo, migliorando la funzione mitocondriale delle cellule. Dal momento che lo stress ossidativo contribuisce al danno neuronale, i processi dannosi vengono limitati, così da proteggere i neuroni dopaminergici dalla degenerazione, modificando in questo modo la progressione e l'andamento di malattia (Hong et al., 2020; Cheong et al., 2020; Umeno et al., 2017). Studi emergenti suggeriscono che i pazienti con Malattia di Parkinson trattati con determinati farmaci antidiabetici possono presentare una riduzione della gravità dei loro sintomi (Muleiro Alvarez et al., 2024). L'uso di agenti antidiabetici in combinazione con i trattamenti tradizionali per la Malattia di Parkinson potrebbe migliorare i risultati terapeutici complessivi in termini di miglioramento della prognosi funzionale e di qualità di vita dei pazienti (Muleiro Alvarez et al., 2024).

Chirurgia

Gli interventi chirurgici sono fondamentali per i pazienti che non rispondono adeguatamente ai farmaci (Lee et al., 2024). La stimolazione cerebrale profonda (DBS) in particolare è stata oggetto di diversi studi che hanno dimostrato che questa metodica - che rimane comunque un intervento chirurgico e quindi invasivo - migliora significativamente i sintomi motori e la qualità della vita, soprattutto in quei pazienti su cui la terapia farmacologica ha ormai cessato la propria efficacia e i sintomi motori e non motori minano pericolosamente la prognosi funzionale del paziente. Le tecniche più recenti, come la DBS adattiva, offrono una stimolazione personalizzata basata sui

cambiamenti dei sintomi, migliorando l'efficacia del trattamento. Questa terapia innovativa può monitorare i cambiamenti nei circuiti cerebrali e regolare la stimolazione in tempo reale in base ai sintomi dominanti del paziente e al livello attuale di farmaci dopaminergici. L'adattabilità della DBS è fondamentale per ottimizzare i risultati del trattamento nei pazienti (Zhang et al., 2023).

Riabilitazione fisica

Diversi studi confermano che lo svolgimento di attività fisica stimola la funzione cerebrale e la neurogenesi, migliorando i livelli di dopamina e favorendo la plasticità cerebrale (T.-W. Lin et al., s.d.; P. Z. Liu & Nusslock, 2018; Speranza et al., 2021; Z. Wang et al., 2015). La terapia fisica è dunque essenziale per affrontare i sintomi motori, migliorare la mobilità, l'equilibrio e la forza (Lee et al., 2024). Tra gli approcci riabilitativi, il training su tapis roulant si è rivelato più efficace rispetto alla camminata su terreno normale (Bahrami et al., 2019). Inoltre, l'uso di tapis roulant con sistemi di sicurezza migliora la lunghezza del passo e la velocità della camminata, riducendo il rischio di cadute (Tyrell et al., 2011; Vincent et al., 2022). In uno studio recente, sembra che i pazienti di sesso maschile affetti da Malattia di Parkinson, abbiano un più netto miglioramento motorio all'UPDRS III, rispetto al sesso femminile, utilizzando il tapis roulant (Tsai et al., 2024).

Tecniche come l'allenamento dell'andatura e dell'equilibrio e l'allenamento dell'andatura assistito da robot vengono utilizzate per migliorare l'indipendenza funzionale. La facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF) e l'allenamento dell'andatura assistita da robot (RAGT) sono metodi innovativi e avanzati che forniscono supporto e feedback mirati durante le sessioni di riabilitazione (Lee et al., 2024). Nella fattispecie, il robot-

assisted gait training (RAGT), utilizza la robotica per migliorare la deambulazione. Il RAGT, combinato con il tapis roulant, offre un feedback sensoriale continuo e intensivo, consentendo un allenamento personalizzato e regolabile per ogni paziente (Alwardat & Etoom, 2019; Cortés-Pérez et al., 2022; C. Liu & Latham, 2009; Meng et al., 2022). Un approccio efficace è il progressive resistance training (PRT), che consiste in un incremento graduale della resistenza muscolare per migliorare la forza. Il PRT ha dimostrato di aumentare la forza degli arti inferiori e migliorare la funzione deambulatoria nei pazienti con Parkinson (Bacanoi et al., 2020; Filho et al., 2020; Saltychev et al., 2016).

Innovazioni non farmacologiche

Anche i trattamenti non farmacologici si stanno evolvendo. Ad esempio, programmi di esercizi su misura e interventi dietetici, come diete ricche di calcio e un'adeguata integrazione di vitamina D, vengono enfatizzati come componenti essenziali di un'assistenza completa. Queste modifiche dello stile di vita mirano a migliorare il benessere generale e potenzialmente a rallentare la progressione della malattia (Lee et al., 2024; pixelentropy, 2024). Specificamente, il ruolo della somministrazione di vitamina D in riabilitazione è stato oggetto di molti studi riguardanti l'evoluzione di Malattia di Parkinson. In particolare, la carenza di vitamina D è associata a un rischio più elevato di osteoporosi e osteopenia nei pazienti con Malattia di Parkinson rispetto ai controlli. È stato suggerito infatti che un'assunzione inadeguata di vitamina D porti a una perdita cronica di neuroni dopaminergici e svolga un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Di conseguenza, lo screening per l'osteoporosi è necessario nell'ambito delle valutazioni dei pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson, al fine di stabilire misure preventive per limitare il rischio futuro dovuto a fratture osteoporotiche, che possono

ridurre la qualità della vita e persino aumentare la mortalità e limitare il trattamento riabilitativo (pixelentropy, 2024).

Sebbene offrano vantaggi significativi, i nuovi trattamenti, in grado di intervenire in maniera più incisiva sulla evoluzione della malattia e quindi sul progressivo deteriorarsi delle funzioni motorie e non motorie, permangono comunque oggetto di studio e di sfide tra le quali spiccano i costi elevati e dunque problemi di accessibilità, in particolare per terapie avanzate come la riabilitazione assistita da robot (Foltynie et al., 2024). La ricerca e lo sviluppo continui sono essenziali per ottimizzare le strategie di trattamento e migliorare i risultati per i pazienti affetti da Malattia di Parkinson.

CAPITOLO 3

Intelligenza artificiale e sistemi di supporto delle decisioni cliniche: stato dell'arte

3.1 Introduzione ai CDSS

“Immagina di avere un assistente virtuale sempre a tua disposizione, equipaggiato con le più recenti conoscenze mediche e pronto ad aiutarti a prendere le migliori decisioni per i tuoi pazienti. Questo è precisamente ciò che i Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche (CDSS), interpretati come i programmi informatici che assistono i professionisti sanitari nel prendere decisioni mediche, rappresentano: un progresso fondamentale nella sanità, che integra la competenza tecnologica con quella medica per aumentare i processi decisionali clinici.” (Elhaddad et al., 2024). Esordisce così la revisione sistematica di Elhaddad et al. (2024), presentando l'innovazione rivoluzionaria che l'introduzione dell'Intelligenza Artificiale nella medicina ha determinato. L'Intelligenza Artificiale si applica in campo sanitario grazie allo sviluppo di Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche (CDSS), sistemi di raccomandazione automatizzata delle informazioni (Muhiyaddin et al., 2020). Nati proprio con l'obiettivo di affrontare sfide nel settore sanitario legate alla modernizzazione e al cambiamento della medicina, i CDSS sono un'integrazione avanzata tra potenza tecnologica (algoritmi complessi, IA, machine learning) e competenza medica (linee guida cliniche, evidenze scientifiche) (Research Inventions Journals, s.d.), il cui fine ultimo è migliorare l'accuratezza, l'efficienza e la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria (Egon et al., 2024), mirando a garantire equità e obiettività nei dati utilizzati e negli algoritmi impiegati. Sui consigli generati tuttavia rimane necessaria un'interpretazione informata e consapevole da parte dei

professionisti sanitari che forniscono supervisione e garantiscono la sicurezza del paziente e del trattamento dei suoi dati (Mohammed et al., 2024): i CDSS favoriscono dunque, se correttamente utilizzati, la collaborazione tra tecnologia e specialisti clinici (Ahmed et al., 2023).

In particolare, come si vedrà nel dettaglio in seguito, gli ambiti maggiormente interessati e potenziati dall'integrazione dell'Intelligenza Artificiale sono quello diagnostico e del processo clinico decisionale, della gestione dei casi complessi di malattia (Y. Liu et al., 2020), della prescrizione terapeutica (Danial-Saad et al., 2015; Griffey et al., 2009) fino alla predizione di evoluzione di malattia (Esmacili et al., 2020; Kaji et al., 2019; Saak et al., 2020). La produzione quotidiana di enormi quantità di dati rende infatti i metodi tradizionali di diagnosi spesso inadeguati nell'elaborare e analizzare efficacemente l'immensa mole di informazioni a disposizione dei professionisti sanitari (Egon et al., 2024); da qui origina la necessità di progettare i Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche: essi integrano dati provenienti da diverse fonti, come le cartelle cliniche elettroniche (EHR), la letteratura medica e le linee guida cliniche, per supportare pratiche basate su evidenze scientifiche. I CDSS utilizzano algoritmi avanzati di apprendimento che semplificano il processo decisionale; questi algoritmi imparano continuamente dai nuovi dati che vengono forniti loro, affinando le loro capacità predittive e adattandosi agli scenari clinici in evoluzione. Così facendo, si riduce il carico cognitivo dei professionisti, permettendo al personale medico di ottenere rapidamente conoscenze affidabili, (Muhiyaddin et al., 2020), si contribuisce a minimizzare gli errori diagnostici e si rende possibile fornire raccomandazioni personalizzate alle esigenze del singolo paziente, ottimizzando in questo modo gli esiti finali (Egon et al., 2024; Elhaddad et al., 2024; Xu et al., 2023a). Dei ventitré studi che sono stati esaminati nella revisione di letteratura

Susanto et al (2023), cinque hanno dimostrato miglioramenti nell'erogazione delle cure (Giannini et al., 2019; Rawson et al., 2019), tempi più brevi per il trattamento (Nicolae et al., 2020; Sibolt et al., 2021) e miglioramento del coordinamento delle cure (Romero-Brufau et al., 2020). Sei studi hanno mostrato migliori risultati per i pazienti, tra cui un numero maggiore di casi di malattia rilevati (Gong et al., 2020; W.-N. Liu et al., 2020; Repici et al., 2020; Wang et al., 2019), tempi di degenza ospedaliera più brevi e una minore mortalità (Burdick et al., 2020; Shimabukuro et al., 2017). Tali benefici rafforzano l'uso di questi sistemi e probabilmente ne determineranno l'implementazione (Susanto et al., 2023). L'Intelligenza Artificiale applicata alla medicina promette quindi di trasformare il processo decisionale in sanità e si configura come una soluzione potenzialmente rivoluzionaria, capace di migliorare l'accessibilità e la qualità delle cure, supportare i professionisti nella diagnosi e nella gestione clinica e ottimizzare i processi decisionali amministrativi (Research Inventions Journals, s.d.-a). Al fine di garantire un efficace utilizzo di questi sistemi è infine necessaria anche una attenta considerazione della comprensione e della reazione dei pazienti a questi sistemi, richiedendo investimenti in trasparenza, monitoraggio e supervisione (Labkoff et al., 2024).

Alcuni fallimenti dei CDSS sono inevitabili; è perciò essenziale progettarli affinché siano il più possibile a prova di errore: questo implica test e convalide approfondite, un design centrato sull'utente e un processo decisionale a più livelli per garantire affidabilità e sicurezza. Errori prevedibili come inesattezze nell'inserimento dei dati, bias algoritmico e disallineamenti con il contesto clinico possono essere mitigati attraverso strategie come l'inserimento automatizzato dei dati, una valutazione continua del bias, l'integrazione dei dati contestuali e aggiornamenti regolari del modello. Anche piccoli cambiamenti in questi sistemi tuttavia possono influire su come essi arrivano a formulare le loro

raccomandazioni finali e gli strumenti normativi attualmente a disposizione non sono ancora sufficientemente agili per affrontare queste criticità. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei CDSS infatti, si basa specificamente su studi controllati randomizzati, studi di coorte e studi caso-controllo; tuttavia, la natura dinamica degli algoritmi non deterministici richiede nuovi approcci (Labkoff et al., 2024).

3.2 Tecniche di Intelligenza Artificiale nei CDSS

Mentre i CDSS possono essere classificati in diversi sottogruppi, le metodologie IA applicate ai CDSS possono essere classificate in due tipi: IA basata su conoscenza e IA guidata dai dati (Montani & Striani, 2019). Alcuni CDSS, soprattutto i primi, sono stati sviluppati con approcci IA basati su conoscenza (Barnett et al., 1987; Fox & Moawad, 2003; Kermany et al., 2018; Montani & Striani, 2019; V. L. Yu et al., 1979). I CDSS basati sulla conoscenza sono costituiti da tre componenti: una base di conoscenza centrale, un motore di inferenza e un'interfaccia utente finale (*MEWS to e-MEWS*, s.d.). In generale, i CDSS basati sulla conoscenza sono sufficientemente trasparenti e interpretabili (Billiet et al., 2018); la sfida principale sta nell'aggiornare la base di conoscenza del sistema (Lam et al., 2015).

Ciò nonostante, con l'applicazione delle tecniche di apprendimento automatico nel campo medico, gli approcci IA guidati dai dati hanno portato enormi progressi e numerosi vantaggi per i CDSS. I CDSS basati sui dati, hanno un alto livello di accuratezza ma sono poco spiegabili per motivi in seguito riportati. Questa loro peculiarità, legata al funzionamento intrinseco dei sistemi, costituisce però un elemento di criticità nell'integrazione di essi nella pratica clinica, per la difficoltà a capire come il sistema è arrivato a una determinata conclusione e una conseguente diffidenza da parte

dell'utilizzatore (Shortliffe & Sepúlveda, 2018; Vandewiele et al., 2018). I CDSS basati sui dati sono stati utilizzati per la previsione (Zihni et al., 2020), la classificazione (Araújo et al., 2020), la diagnosi (Lelis et al., 2020) e la valutazione degli effetti terapeutici (Christian et al., 2016). Sono a loro volta distinti in modelli a scatola bianca e modelli a scatola nera. Come già risulta intuibile, i modelli a scatola bianca trasmettono informazioni esplicite sulla loro struttura interna, come la regressione logistica e gli alberi decisionali (Gaw et al., 2018; Vandewiele et al., 2018). Al contrario, i modelli a scatola nera, come le foreste casuali non lineari, le macchine a vettori di supporto e le reti neurali sono opachi e non permettono di conoscere il processo di ragionamento e le connessioni interne che hanno portato a ottenere quel risultato, poiché si possono osservare solo l'input e l'output dei dati (Gaw et al., 2018); perciò, senza una tecnologia in grado di spiegare la logica delle scatole nere, i CDSS basati sui dati sono difficilmente accettabili (Xu et al., 2023a).

Si procede ora con l'analisi delle tre principali tecnologie che permettono il funzionamento dei CDSS: gli algoritmi di Machine Learning, i modelli di Deep Learning e il Natural Language Processing. Ognuna di queste tecnologie porta capacità uniche, dall'analisi predittiva con Machine Learning, all'analisi del testo con Natural Language Processing, al riconoscimento complesso dei pattern nei dati con Deep Learning e permette di riconoscere schemi, prevedere esiti e fornire informazioni utili con velocità e precisione prima mai raggiunte, basandosi su molteplici fattori, come la storia clinica del paziente, le informazioni genetiche e le condizioni ambientali (Egon et al., 2024; Elhaddad et al., 2024).

Machine Learning (ML)

Gli algoritmi di apprendimento automatico insegnano ai computer ad apprendere continuamente dai nuovi dati, affinando le loro capacità predittive e adattandosi agli scenari clinici in evoluzione, e a migliorare le proprie prestazioni nel tempo senza essere esplicitamente programmati, permettendo ai CDSS di riconoscere modelli, identificare correlazioni e trarre intuizioni da set di dati complessi (Elhaddad et al., 2024). Tra le diverse classi di algoritmi di Machine Learning, ciascuna con metodologie uniche per apprendere dai dati e fare previsioni, si possono citare le Reti Neurali. Le Reti Neurali, ispirate alla struttura e al funzionamento del cervello umano, si sono affermate nei Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche grazie alla loro capacità di individuare schemi complessi all'interno di grandi set di dati. In particolare, le Reti Neurali Convoluzionali (CNN) spiccano tra le altre per la capacità di fare analisi di immagini mediche, migliorando l'accuratezza diagnostica attraverso l'identificazione di anomalie in scansioni radiologiche e lesioni in immagini istopatologiche. Gli algoritmi Decision Tree modellano i processi decisionali attraverso una struttura ad albero basata su input variabili, sono perciò ampiamente utilizzati per supportare scenari clinici complessi e mettere in atto la personalizzazione dei piani di trattamento. (Elhaddad et al., 2024).

L'introduzione degli algoritmi di Machine Learning ha rappresentato la chiave di volta dei CDSS moderni per la capacità di analizzare i dati dei pazienti: questi algoritmi consentono ai CDSS di elaborare e analizzare enormi volumi di dati dei pazienti, inclusi i registri elettronici dei pazienti (EHR), le immagini mediche e le informazioni genomiche, fornendo ai professionisti sanitari capacità di analisi predittiva e supporto nella diagnosi e nella pianificazione del trattamento. Affinché questo possa procedere correttamente, è però necessario che i CDSS che si basano sull'apprendimento automatico

siano integrati senza problemi nei flussi di lavoro clinici (Coiera, 2019; Elhaddad et al., 2024). Nei CDSS basati sul Machine Learning, l'interazione del clinico con il CDSS influenza il modo in cui si prendono decisioni che poi influenzano a loro volta l'erogazione delle cure e gli esiti dei pazienti. Nella revisione di letteratura (Susanto et al., 2023) viene esaminato il livello di autonomia dei CDSS impiegati, utilizzando una classificazione a tre livelli che si basa su come i compiti clinici sono divisi tra il clinico e il CDSS (Lyell et al., 2021):

1. Informazioni autonome: vige una separazione tra come il CDSS e il clinico contribuiscono al compito, in cui il CDSS fornisce informazioni che i clinici possono usare per prendere decisioni (fornisce una visualizzazione di imaging colorata per migliorare la percezione nel differenziare le immagini).
2. Assistivo: vige una sovrapposizione tra ciò che il clinico e il CDSS svolgono, in cui è però il clinico a prendere la decisione finale. Tale sovrapposizione di ruoli si verifica quando i clinici devono confermare o approvare le informazioni o le decisioni fornite dal CDSS; ad esempio, un CDSS assiste i clinici nel rilevare l'osteoartrite da un'immagine radiografica del ginocchio con un disclaimer che il sistema dovrebbe essere utilizzato in sostituzione di una valutazione completa del paziente.
3. Decisione autonoma: il CDSS fornisce la decisione che può essere poi attuata dai clinici o dal CDSS stesso, ad esempio, un CDSS fornisce uno screening per la retinopatia diabetica nella pratica primaria dove il risultato è direttamente utilizzato come decisione di rinvio (Susanto et al., 2023).

Il compito più comune supportato dai CDSS basati sul Machine Learning è il riconoscimento e l'interpretazione delle immagini, seguito dalla valutazione del rischio. Questo sembra essere legato alla vasta disponibilità di metodi di apprendimento delle Reti Neurali Convoluzionali (Kim et al., 2020; H. Lin et al., 2019; W.-N. Liu et al., 2020; Romero-Brufau et al., 2020; Savenije et al., 2020; Yao et al., 2021) e alla grande quantità di dati standardizzati prontamente disponibili nell'imaging e nei dati delle cartelle cliniche elettroniche per la valutazione del rischio (Susanto et al., 2023). I CDSS basati su Machine Learning vengono applicati in numerose aree cliniche, ma la valutazione dei loro effetti sul processo decisionale, sull'erogazione delle cure e sugli esiti dei pazienti è limitata. (Susanto et al., 2023).

Deep Learning (DL)

I modelli di Deep Learning, il cosiddetto apprendimento profondo, sottoinsieme dell'apprendimento automatico, costituiscono un ulteriore ampliamento della capacità dei CDSS alimentati dall'IA, rivoluzionandone di fatto la struttura: questi formano reti neurali con più strati, da cui il termine "profondo". A differenza degli algoritmi tradizionali di Machine Learning infatti, che richiedono caratteristiche definite manualmente e conoscenze specifiche del dominio, i modelli di Deep Learning apprendono rappresentazioni gerarchiche dei dati attraverso più livelli di neuroni interconnessi, permettendo loro di catturare relazioni e sfumature nei set di dati medici. Eccellono quindi nel trovare schemi complessi, automatizzano l'estrazione di pattern complessi da dati medici eterogenei, inclusi immagini e dati sequenziali (come gli ECG) migliorando l'accuratezza diagnostica e predittiva e la cura personalizzata dei pazienti (Research Inventions Journals, s.d.-b; Eguia et al., 2024; Elhaddad et al., 2024).

Dal momento che sfruttano l'estrazione gerarchica delle caratteristiche e le gerarchie spaziali, le Reti Neurali Convoluzionali (CNN) sono state inizialmente sviluppate per compiti di elaborazione delle immagini, in quanto consentono al sistema di discernere dettagli sottili indicativi di anomalie, dimostrando alta sensibilità e specificità diagnostiche. Grazie a queste tecniche sofisticate, i sistemi CDSS basati su CNN sono strumenti preziosi per radiologi e clinici, essendo in grado di analizzare in profondità le immagini mediche quali radiografie, RMN, TC, ecc. Sono state poi adattate per varie applicazioni e attualmente vengono spesso utilizzate per:

- rilevamento e classificazione di patologie (ad esempio, tumori, lesioni, anomalie);
- supporto alle diagnosi attraverso l'identificazione automatica di modelli complessi nei dati medici;
- segmentazione di immagini per isolare aree di interesse (come organi o tessuti specifici).

Per via delle loro capacità di diagnosi accurata aiutano nella rilevazione precoce di malattie altrimenti non riconosciute dall'intelligenza umana se non in stadi più avanzati, portando infine a miglioramenti negli esiti per i pazienti (Elhaddad et al., 2024).

Sempre nel contesto del Deep Learning, sono stati sviluppati altri sistemi, quali le Reti Neurali Ricorrenti (RNN) e le loro varianti, le Reti a Memoria a Lungo Termine (LSTM), che invece eccellono nell'elaborazione di dati sequenziali, come gli elettrocardiogrammi, gli elettroencefalogrammi e i dati clinici in serie temporali. Gli studi di Choi et al. (2016) e Lakhani & Sundaram (2017) hanno entrambi evidenziato le capacità dei CDSS basati su RNN di rilevare schemi anomali e prevedere gli esiti clinici, facilitando così l'intervento precoce e la cura personalizzata del paziente.

Nonostante la sua efficacia, il Deep Learning è poco usato nei CDSS per la necessità di grandi dataset e la scarsa spiegabilità delle decisioni (si veda a proposito il paragrafo sui sistemi a scatola nera) (Elhaddad et al., 2024).

Natural Language Processing (NLP)

L’NLP è un altro sottoinsieme dell’IA che, grazie all’utilizzo di tecniche di analisi linguistica, permette ai computer di leggere, comprendere, interpretare e generare linguaggio umano naturale. La NLP è considerata uno degli strumenti più appropriati nel trovare informazioni utili nei dati contenuti in grandi database (Divita et al., 2018; Jiang et al., 2011; Ross et al., 2018) per via della sua capacità di comprensione semantica e di analisi di grandi quantità di informazioni, senza perdere il focus sulle parti più rilevanti per i professionisti sanitari (Wulff et al., 2020). NLP, trasformando i dati esposti dentro a testi liberi in formati strutturati, gioca dunque un ruolo fondamentale nell'estrarre informazioni dai testi clinici non articolati, come le note dei medici, i riassunti delle dimissioni e la letteratura scientifica. Con la diffusione massiva delle cartelle cliniche elettroniche (EHR) e delle piattaforme sanitarie digitali, i dati testuali sono diventati estremamente numerosi, determinando da una parte grandi opportunità di utilizzo di questi, dall'altra, sfide nell'uso efficace di queste informazioni. L'introduzione degli algoritmi NLP consente quindi ai CDSS di trarre intuizioni utilizzabili nella pratica clinica da diverse fonti di informazioni, facilitando la documentazione clinica automatizzata, la codifica e il recupero delle informazioni, ottimizzando i flussi di lavoro dei medici e migliorando l'interoperabilità dei dati (Research Inventions Journals, s.d.-b; Eguia et al., 2024; Elhaddad et al., 2024).

Una caratteristica distintiva di NLP, non riscontrabile in altri algoritmi, è l'analisi del sentiment, che si riferisce al processo computazionale di discernimento e analisi delle sfumature emotive espresse nei dati testuali. Essenzialmente, coinvolge l'esame sistematico del testo per determinare i sentimenti o gli atteggiamenti sottostanti espressi dall'autore o dal parlante. Gli algoritmi di analisi del sentiment utilizzano spesso tecniche diverse, come il Machine Learning e l'analisi linguistica, per identificare e categorizzare accuratamente il tono emotivo del testo. L'analisi del sentiment gioca un ruolo cruciale nel Natural Language Processing, perché, consentendo l'interpretazione dei contenuti emotivi, favorisce una comprensione più profonda della comunicazione umana e del comportamento (Elhaddad et al., 2024).

In aggiunta, i risultati evidenziano il potenziale della NLP non solo per l'analisi delle note cliniche, ma anche per supportare la ricerca di informazioni specifiche in grandi volumi di dati sanitari (Divita et al., 2018) rendono ragione dell'ampia applicazione che l'NPL presenta in campi di epidemiologia, sanità pubblica e sorveglianza delle malattie (Kostkova et al., 2021; Schoene et al., 2022): i grandi dati che NPL è in grado di analizzare infatti possono essere impiegati per prevenire nuovi focolai di malattie, identificare le caratteristiche principali delle patologie e guidare diagnosi precoci. Inoltre, l'integrazione della NLP con la IA nei CDSS, in particolare con le Reti Neurali potrebbe ottimizzare le consultazioni mediche, automatizzando l'analisi dei dati e la documentazione clinica e migliorando le strategie terapeutiche e i processi diagnostici attraverso l'estrazione mirata di informazioni chiave dalle EHR (Breischneider et al., 2017; Yang et al., 2018).

Le sfide (D'Avolio et al., 2011) che NPL affronta sono legate al formato non strutturato delle cartelle cliniche elettroniche (EHR), che può ostacolare l'accuratezza delle risposte per il NLP (Patrick et al., 2011). Tra le diverse tecniche che sono state proposte per

superare queste sfide, una comporta l'uso combinato di punteggi clinici come guida (Wissel et al., 2020), utile per migliorare i sistemi sanitari, e un'altra tecnica è l'impiego di Reti Neurali per potenziare l'estrazione delle informazioni e migliorare la capacità diagnostica (Yang et al., 2018).

3.3 Applicazioni cliniche dei CDSS basati sull'Intelligenza Artificiale

Supporto diagnostico

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei CDSS basati sull'IA nel migliorare l'accuratezza diagnostica, tanto che una delle applicazioni più significative di questi è proprio supporto diagnostico (Egon et al., 2024; Elhaddad et al., 2024). In questo campo infatti, le capacità avanzate dei CDSS, superano quelle degli esperti umani, specialmente nella rilevazione di anomalie sottili e nella previsione dell'evoluzione clinica dei pazienti (Research Inventions Journals, s.d.-a).

In diverse revisioni sistematiche sono state analizzate le applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in radiologia, le quali rivelano che i sistemi utilizzati, in particolare i modelli di deep learning, possono eguagliare o superare le prestazioni diagnostiche dei clinici esperti nell'identificazione di condizioni come la polmonite e le fratture attraverso immagini mediche come radiografie, tomografie computerizzate e risonanze magnetiche. Inoltre, studi di Esteva et al. (2017) e di Haenssle et al. (2018) hanno evidenziato il potenziale delle Reti Neurali Profonde negli studi istopatologici dei vetrini, che hanno raggiunto tassi di sensibilità e specificità paragonabili a quelli dei dermatologi nella rilevazione del tumore della pelle a partire da immagini dermoscopiche.

Cura personalizzata ed efficace

I Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche basati sull'Intelligenza Artificiale stanno rivoluzionando non solo il supporto ai clinici nella diagnosi, ma anche l'ambito delle raccomandazioni terapeutiche personalizzate. Grazie alla capacità di analizzare e integrare una vasta gamma di dati dei pazienti, gli algoritmi di IA possono individuare strategie di trattamento ottimali, massimizzando l'efficacia e riducendo al minimo i rischi. Questo approccio personalizzato si adatta alle specifiche caratteristiche di ciascun paziente, offrendo cure mirate e innovative (Elhaddad et al., 2024; Egon et al., 2024). Un esempio significativo di questa evoluzione è rappresentato dall'algoritmo sviluppato da Komorowski et al. (2018) per il trattamento personalizzato della sepsi. Questo sistema apprende continuamente dai dati dei pazienti e dalle loro risposte ai trattamenti, consentendo un adattamento dinamico dei regimi terapeutici. I risultati ottenuti hanno dimostrato miglioramenti clinici significativi rispetto ai protocolli standard, evidenziando il potenziale trasformativo dell'IA nella pratica medica. L'integrazione dell'IA nei CDSS rappresenta quindi una svolta nella gestione delle cure, migliorando l'accuratezza, la sicurezza e l'efficacia delle decisioni cliniche (Research Inventions Journals, s.d.-b).

Previsione dei rischi e intervento precoce

Un'altra applicazione notevole e sempre più consolidata dei Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche basati sull'Intelligenza Artificiale è la loro capacità di calcolare il rischio di insorgenza di malattie, consentendo interventi precoci, e di prevedere e affrontare potenziali complicanze di malattia prima che le condizioni cliniche peggiorino. Gli algoritmi di Machine Learning stratificano i pazienti in base ai loro profili di rischio, permettendo interventi mirati e una distribuzione più efficiente delle risorse.

Specificamente, i modelli di Deep Learning si sono dimostrati incredibilmente efficaci nella previsione di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici, come evidenziato da Choi et al. (2016). Il loro studio ha mostrato come l'Intelligenza Artificiale, analizzando in modo approfondito le cartelle cliniche elettroniche (EHR), identifica con precisione gli individui ad alto rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, consentendo interventi tempestivi per prevenire esiti negativi. Analogamente, l'Intelligenza Artificiale si rivela cruciale nel rilevamento precoce di malattie attraverso l'identificazione di pattern sottili che indicano processi patologici in fase iniziale. Un esempio significativo è rappresentato dal lavoro di Ryu et al. (2021), che hanno sviluppato un modello di Rete Neurale Convoluzionale (CNN) capace di prevedere la retinopatia diabetica analizzando immagini OCTA con una precisione compresa tra il 91% e il 98%. Questo risultato evidenzia il potenziale dell'IA nel facilitare interventi tempestivi, prevenendo danni irreversibili e migliorando gli esiti clinici per i pazienti (Research Inventions Journals, s.d.-a).

Documentazione clinica

In ultimo, i CDSS svolgono un ruolo decisivo nella corretta conservazione della documentazione clinica. La documentazione clinica è infatti un elemento fondamentale nella sanità ma molto impegnativo in termini di tempo sottratto alla fornitura di cure sanitarie. L'introduzione della tecnologia IA anche in questo campo aiuta a semplificare i processi di documentazione, consentendo ai medici di concentrarsi maggiormente sulla clinica e sulla cura del paziente. Gli algoritmi NLP infatti automatizzano la documentazione clinica estraendo informazioni pertinenti dalle note cliniche non strutturate, costituendo invece cartelle cliniche elettroniche (EHR) con dati strutturati. Un esempio dell'utilizzo dell'IA nella redazione delle cartelle cliniche viene dallo studio di

Nuthakki et al. (2019) che ha valutato l'uso dell'NLP per l'automatizzazione della documentazione clinica nel Pronto Soccorso, consentendo un notevole risparmio di tempo per i medici, senza tuttavia compromettere la qualità della documentazione (Nuthakki et al., 2019). Se si potessero integrare, senza soluzione di continuità, i compiti di documentazione nei flussi di lavoro clinici, questi sistemi migliorerebbero l'efficienza e la precisione, migliorando la qualità complessiva delle cure per i pazienti (Elhaddad et al., 2024).

L'ampiezza e la profondità dei ruoli svolti dai CDSS basati sull'IA trasformano e ridefiniscono la pratica clinica e medica. Hanno inaugurato un'era di efficienze senza precedenti, migliorando notevolmente la produttività del flusso di lavoro, rendendo i medici liberi di dedicare più tempo alla cura dei pazienti, aumentano la precisione diagnostica e riducendo i potenziali errori culminando in un miglioramento dei risultati per i pazienti. Questo cambiamento di paradigma segna l'inizio di una nuova epoca nella medicina di precisione, un testamento del potere trasformativo dell'IA nella sanità (Elhaddad et al., 2024).

3.4 Vantaggi dell'introduzione dei CDSS

- maggiore sicurezza per il paziente:

i CDSS aiutano a prevenire errori medici, segnalando possibili interazioni farmacologiche pericolose e riducendo i rischi legati a diagnosi o trattamenti errati. Questo contribuisce a una maggiore sicurezza nelle cure sanitarie;

- riduzione dei costi sanitari e accesso a cure di qualità:

automatizzando e ottimizzando i processi clinici, i CDSS migliorano l'efficienza del sistema sanitario, riducendo sprechi e costi. Inoltre, permettono di fornire cure avanzate anche in aree svantaggiate, ampliando l'accesso alla medicina di qualità (Egon et al., 2024);

- migliore comunicazione e coordinamento interdisciplinare:

l'integrazione dei CDSS nei flussi di lavoro clinici facilita il coordinamento tra i team sanitari e migliora la comunicazione tra specialisti, favorendo un approccio collaborativo alla cura del paziente (Research Inventions Journals, s.d.-a);

- riduzione delle disuguaglianze nell'accesso alle conoscenze mediche:

i CDSS consentono ai professionisti sanitari di accedere rapidamente a informazioni basate sulle più recenti evidenze scientifiche, contribuendo a colmare il divario tra regioni con risorse sanitarie limitate e centri altamente specializzati (Estrada-Galiñanes & Wac, 2020).

- maggiore efficienza di cura:

grazie all'automazione di compiti ripetitivi e all'analisi avanzata dei dati, i CDSS permettono ai medici di dedicare più tempo alla cura del paziente, aumentando la qualità e la precisione dei trattamenti (Elhaddad et al., 2024);

- migliore gestione dei dati e supporto alla ricerca:

i CDSS analizzano rapidamente grandi volumi di dati clinici, offrendo informazioni utili per migliorare i protocolli sanitari e sviluppare nuove strategie terapeutiche (Mohammed et al., 2024).

3.5 Accettazione delle tecnologie IA nei CDSS

Nonostante le varie applicazioni e i benefici dei CDSS, sono ancora presenti sfide legate alla loro scarsa adozione, utilizzo inappropriato, conseguenze indesiderate e abbandono della tecnologia nel tempo. Le ragioni di queste sfide sono multifattoriali ed essenzialmente legate alla complessità dei grandi sistemi sanitari. E' proprio questo il ruolo della scienza dell'implementazione: identificare, grazie alle sue teorie e framework, barriere e facilitatori durante il processo di implementazione. Ci si è interrogati su quali possano essere gli elementi determinanti che influenzano il processo di implementazione del CDSS all'interno dei sistemi ospedalieri; l'identificazione sistematica di ostacoli e facilitatori comuni infatti consente di progettare strategie di implementazione mirate per migliorare l'adozione del CDSS all'interno degli ospedali (Abell et al., 2023). Nonostante ciò, finora, poche revisioni sistematiche sui CDSS hanno applicato teorie e framework di scienza dell'implementazione nel contesto dei processi di implementazione degli stessi (Abell et al., 2023).

Un differente discorso è invece quello dell'accettazione delle nuove tecnologie da parte dei singoli operatori sanitari. I CDSS basati sull'IA, quando progettati con un approccio centrato sull'utente (UCD), pongono al centro dello sviluppo le esigenze, le preferenze e le sfide dei professionisti sanitari. Coinvolgere medici, infermieri e altri operatori durante la progettazione garantisce che questi sistemi si integrino armoniosamente nei flussi di lavoro clinici, supportando le decisioni senza interrompere l'attività quotidiana (Bazzano

et al., 2017). Queste modalità di intervento si allineano con i principi del Technology Acceptance Model (TAM) (Research Inventions Journals, s.d.-a), secondo le quali le due variabili principali nell'accettazione di una tecnologia sono la percezione di utilità della tecnologia per il miglioramento della performance e la percezione di facilità nell'utilizzo del mezzo. Per incoraggiare l'adozione di questi strumenti, è fondamentale raccogliere e comprendere il feedback degli utenti finali attraverso sondaggi, interviste e studi qualitativi. Questo è essenziale per identificare le sfide nel flusso di lavoro e valutare l'impatto sulla cura del paziente. Le esperienze dei medici con i CDSS basati sull'IA riguardo l'usabilità, l'utilità percepita e l'allineamento con le pratiche cliniche quotidiane infatti influenzano notevolmente la loro accettazione (Wang et al., 2023).

L'usabilità e la fiducia sono pilastri essenziali per l'implementazione efficace dei CDSS. I professionisti sanitari si affidano agli strumenti basati sull'IA per supportare i loro processi decisionali, semplificare i flussi di lavoro e migliorare i risultati dei pazienti. Pertanto, garantire che i CDSS basati sull'IA siano intuitivi, affidabili e integrati senza soluzione di continuità nei flussi di lavoro clinici esistenti è essenziale per la loro implementazione e utilizzo di successo. L'usabilità è la chiave per l'adozione dei CDSS basati sull'IA nella pratica clinica (Chakrobartty & El-Gayar, 2021); i clinici devono perciò essere aiutati a comprendere il meccanismo di funzionamento dei CDSS così da aumentare la loro consapevolezza e predisposizione al loro utilizzo (Xu et al., 2023). Un sondaggio tra gli utenti di CDSS condotto dallo studio di Wang et al., (2023) rivela che l'interpretabilità dei CDSS aumenta significativamente l'impegno, la soddisfazione e le intenzioni di utilizzo degli operatori sanitari con la tecnologia AI (W. Wang et al., 2023). Al contempo, la fiducia è un elemento fondamentale in ambito sanitario e richiede trasparenza, razionalità e accuratezza (Defining AMIA's artificial intelligence principles

s.d.; Sariyar et al., 2022). I medici devono comprendere come gli algoritmi generano raccomandazioni, quali evidenze le supportano e quali sono le eventuali limitazioni; fornire ai medici l'accesso a linee guida cliniche pertinenti, le motivazioni delle decisioni e le metriche di performance aumenta la fiducia nei CDSS basati sull'IA e ne favorisce l'accettazione e l'adozione nelle strutture cliniche (Elhaddad et al., 2024).

3.6 Sfide e considerazioni nell'integrazione delle tecnologie IA nei CDSS

Sebbene l'integrazione dell'Intelligenza Artificiale nei CDSS offra enormi potenzialità per trasformare l'assistenza sanitaria, questa implementazione presenta numerose sfide che devono essere affrontate per garantirne l'efficacia, la sicurezza e l'uso etico. Tra queste, emerge la presenza di limitazioni tecniche, vincoli normativi, dilemmi etici e barriere organizzative che influenzano l'adozione dei CDSS basati sull'IA (Elhaddad et al., 2024).

Implicazioni etiche e bias algoritmico

Tra le preoccupazioni riportate in letteratura riguardo l'utilizzo di CDSS basati sull'IA trovano voce le questioni etiche relative alla gestione dei dati, il rischio di bias algoritmico e di dipendenza eccessiva dai sistemi. Da qui emerge la necessità di garantire:

- privacy e sicurezza dei dati sensibili (Obermeyer et al., 2019; Research Inventions Journals, s.d.-b):

le organizzazioni sanitarie devono navigare tra i quadri normativi, come il Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) negli Stati Uniti o il General Data Protection Regulation (GDPR) nell'Unione Europea, per tutelare i dati dei pazienti e garantire la conformità alle leggi sulla protezione dei dati, al fine di dare priorità alla privacy e alla sicurezza dei pazienti, promuovendo allo stesso tempo equità, giustizia e trasparenza nei processi decisionali supportati dall'IA (Elhaddad et al., 2024);

- trasparenza nei processi di addestramento e validazione degli algoritmi (Research Inventions Journals, s.d.-b; Obermeyer et al., 2019):

affrontare i bias algoritmici è essenziale per mitigare le disparità nei risultati sanitari e garantire equità nell'accesso alle cure per tutti i gruppi demografici (Obermeyer et al., 2019). Lo studio di Obermeyer et al. (2019) ha dimostrato infatti che un algoritmo utilizzato nel settore delle assicurazioni sanitarie presentava pregiudizi razziali, con conseguenti disuguaglianze nell'accesso alle risorse sanitarie per le popolazioni appartenenti a minoranze: sussiste dunque il rischio che i CDSS introducano dei pregiudizi e discriminazioni (Research Inventions Journals, s.d.-a). Anche in questo caso, le organizzazioni sanitarie devono implementare strategie robuste per rilevare bias negli algoritmi dell'IA, tra cui tecniche di pre-elaborazione dei dati, auditing algoritmico e metodi di valutazione dei modelli consapevoli dei bias (Elhaddad et al., 2024).

- sorveglianza del rischio di eccessiva dipendenza dalla tecnologia (Research Inventions Journals, s.d.-b):

emerge la necessità di evitare un'eccessiva dipendenza dall'IA, mantenendo viva l'esperienza clinica senza che i medici si affidino troppo agli strumenti tecnologici, a discapito delle proprie competenze diagnostiche (Egon et al., 2024). La dipendenza dalle decisioni automatizzate, inoltre, solleva questioni etiche su chi o cosa sia effettivamente responsabile per i risultati delle decisioni prese (Buchlak et al., 2020). La supervisione umana resta un elemento chiave: l'IA deve supportare, ma non sostituire la valutazione medica umana (Kohane et al., 2021; Lagioia et al., 2023).

L'integrazione dell'IA nei CDSS presenta anche altre sfide, di natura più tecnica, che includono:

- qualità e completezza dei dati sanitari: i modelli predittivi richiedono dati accurati e completi per fornire risultati affidabili;
- compatibilità con i sistemi EMR (Electronic Medical Records): integrare CDSS con i sistemi esistenti comporta sfide logistiche e tecniche complesse;
- gestione delle informazioni non strutturate: referti testuali e dati clinici eterogenei necessitano di algoritmi sofisticati per l'interpretazione corretta (Research Inventions Journals, s.d.-a).

Come già esposto, sebbene l'IA possa supportare le decisioni cliniche, non può sostituire la valutazione medica umana; affinché questo avvenga è essenziale garantire che i professionisti sanitari mantengano un ruolo attivo nell'interpretazione delle raccomandazioni generate dall'IA, fornendo una supervisione continua per evitare errori e migliorare la sicurezza del paziente (Kohane et al., 2021; Lagioia et al., 2023).

3.7 Direzioni future

L'introduzione dell'IA nei CDSS rappresenta un'opportunità senza precedenti per migliorare l'assistenza sanitaria. Tuttavia, per garantire un'implementazione efficace ed etica, è indispensabile sviluppare linee guida specifiche che regolamentino la progettazione e l'applicazione dell'IA in ambito sanitario. Queste dovrebbero garantire equità, accuratezza e obiettività nei dati e negli algoritmi, prevedendo controlli periodici per identificare ed eliminare eventuali distorsioni (Egon et al., 2024; Research Inventions Journals, s.d.-a).

Accanto agli aspetti normativi, è fondamentale investire nella formazione del personale sanitario. Come suggeriscono Venkatesh e Davis (2000), per favorire un'adozione su larga scala è necessario sviluppare programmi formativi mirati, capaci di rispondere alle

esigenze delle diverse fasce demografiche dei professionisti sanitari. La formazione non solo favorisce una maggiore familiarità con i CDSS, ma consente anche di promuovere un utilizzo consapevole e collaborativo della tecnologia. I CDSS, infatti, non dovranno mai sostituire l'esperienza medica, ma affiancare i professionisti per migliorare la qualità delle decisioni cliniche. La supervisione umana resta e resterà sempre cruciale per interpretare i consigli generati dall'IA, garantendo sicurezza ed efficacia nella gestione del paziente (Elhaddad & Hamam, 2024).

Collaborazione Interdisciplinare e Sostenibilità

La collaborazione interdisciplinare rappresenta una pietra angolare per il successo dei CDSS basati sull'IA. L'integrazione di competenze provenienti da informatica, medicina, ingegneria ed etica è essenziale per sviluppare soluzioni innovative e garantire che la tecnologia sia utilizzata in modo efficace e responsabile. Favorire sinergie tra discipline diverse non solo arricchisce la presa di decisioni cliniche, ma consente anche di migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria a livello globale (Elhaddad et al., 2024).

Infine, affinché i CDSS basati sull'IA possano essere sostenibili nel tempo, è necessario adattarli ai contesti clinici specifici e monitorarne costantemente l'efficacia. La capacità di valutare periodicamente i risultati e di identificare eventuali criticità è un fattore chiave per il successo dell'implementazione di questi sistemi in contesti complessi e in continua evoluzione (Cowie et al., 2020).

CAPITOLO 4

Il progetto PREPARE

Il progetto PREPARE (Personalized Rehabilitation via Novel AI Patient Stratification Strategies) è un'iniziativa europea avviata nel giugno 2023, con una durata prevista di quattro anni, che coinvolge 20 partner provenienti da nove paesi, tra cui UNIVPM con il Centro di Riferimento per la Diagnosi e la Gestione della Malattia di Parkinson e Parkinsonismi.

4.1 Obiettivi

Gli obiettivi principali enunciati nel documento di presentazione del progetto PREPARE sono essenzialmente due: il primo riguarda la realizzazione di modelli predittivi personalizzati per il singolo paziente attraverso l'utilizzo di tecniche di IA applicate a vasti database clinici; PREPARE mira infatti a creare software avanzati, clinicamente rilevanti e basati sui dati, che possano supportare i medici nella stratificazione dei pazienti e nella previsione degli esiti riabilitativi proposti al paziente in vari ambiti tra i quali, appunto, la Malattia di Parkinson. Il secondo è l'implementazione di protocolli riabilitativi su misura, in virtù dei modelli predittivi sviluppati in precedenza. Essi saranno utilizzati infatti per elaborare protocolli di riabilitazione personalizzati, adattati alle esigenze specifiche di ogni paziente, con l'obiettivo di migliorarne la qualità dell'assistenza e di vita.

Il documento di presentazione del progetto sottolinea l'importanza della riabilitazione in quanto processo altamente personalizzato, evidenziando che l'adozione di modelli predittivi può ottimizzare i percorsi di cura, migliorando l'accuratezza delle decisioni cliniche e coinvolgendo maggiormente i pazienti. Nonostante ciò, attualmente, i modelli

predittivi disponibili sono spesso limitati, poco validati e difficili da integrare nella pratica clinica.

Per affrontare queste criticità, il progetto si propone di sviluppare e testare modelli predittivi utilizzando database clinici esistenti, con lo scopo di verificarne la validità su nuovi pazienti, valutare il loro impatto sulle decisioni mediche e raccogliere dati per studi futuri. I modelli saranno implementati all'interno di un CDSS e validati attraverso nove casi pilota, che coprono varie patologie, tra le quali la Malattia di Parkinson.

Il progetto segue una metodologia condivisa, che include una revisione della letteratura per identificare CDSS già esistenti per la gestione della specifica patologia, la selezione di scenari clinici in cui il CDSS potrebbe migliorare la riabilitazione e la definizione delle variabili predittive sulla base dei dati clinici disponibili. Nonostante le potenzialità del CDSS, il progetto riconosce alcune limitazioni, come i vincoli di tempo e le normative di certificazione, che impediscono la realizzazione immediata di studi clinici su larga scala. Per questo motivo, la validazione viene effettuata tramite simulazioni, con l'obiettivo di costruire una base solida per future applicazioni cliniche. Ogni caso pilota prevede una fase di validazione basata su studi di simulazione, in cui il CDSS viene applicato retrospettivamente a casi clinici già conclusi. I risultati ottenuti vengono poi analizzati per capire se il sistema avrebbe effettivamente modificato le decisioni prese dai medici, come i medici stessi percepiscono l'utilizzo del CDSS e quale sia l'esperienza dei pazienti con i CDSS nel loro percorso riabilitativo.

Un elemento distintivo del progetto PREPARE è il focus sulla capacità funzionale delle persone e sugli esiti specifici della riabilitazione, piuttosto che sulla sola evoluzione della condizione di salute sottostante. Questo approccio nasce dalla comprensione della

complessità della riabilitazione, che l'OMS definisce come un insieme di interventi mirati a ottimizzare la funzionalità e ridurre la disabilità, in un'interazione dinamica tra la persona e il suo ambiente (Rehabilitation, s.d.). L'OMS evidenzia l'importanza della riabilitazione come componente essenziale della sanità e sottolinea la sua rilevanza nell'ambito della promozione della salute, della prevenzione delle malattie e del trattamento medico. In linea con l'OMS, la Cochrane Rehabilitation ha sviluppato una definizione ancora più precisa di riabilitazione (Cochrane Rehabilitation, s.d. December 2024), che viene descritta come “un processo multimodale, incentrato sulla persona e collaborativo' (Intervento-generale), che include interventi mirati alla 'capacità della persona (affrontando strutture corporee, funzioni e attività/partecipazione) e/o ai fattori contestuali legati alla performance' (Intervento-specifico) con l'obiettivo di 'ottimizzare' la 'funzionalità' (Esito) di 'persone con condizioni di salute che attualmente sperimentano disabilità o che probabilmente la sperimenteranno, o persone con disabilità' (Popolazione)” (Negrini et al., 2022).

Nel progetto PREPARE, l'analisi si concentra su tre elementi fondamentali che vengono così denominati: gli esiti, che sono le misurazioni cliniche effettuate in corso di studio per valutare l'efficacia degli interventi; i modificatori, ovvero i fattori che influenzano il decorso della condizione di salute; le misurazioni, ossia le variabili raccolte prima del trattamento, tra cui i dati demografici. Per studiare questi aspetti, vengono analizzati i database dei nove partner clinici scelti, confrontandone le informazioni per costruire una piattaforma comune e modelli di stratificazione predittivi.

Uno strumento chiave utilizzato è GUIDE-Rehab, una linea guida sviluppata da Cochrane Rehabilitation per descrivere in modo sistematico gli interventi riabilitativi. Questa metodologia consente di confrontare in modo strutturato i processi di riabilitazione nei

casi clinici analizzati, contribuendo alla standardizzazione delle informazioni e al miglioramento della qualità della ricerca. Nel progetto PREPARE, GUIDE-Rehab viene utilizzata con alcune limitazioni, includendo solo gli elementi rilevanti per gli studi non controllati e adottando una versione grafica per facilitarne l'applicazione.

Il progetto ha anche creato un glossario condiviso dei termini utilizzati, sviluppato sulla base del lavoro di Cochrane Rehabilitation e del Rehabilitation Treatment Specification System, porgendo particolare attenzione nella distinzione tra "intervento" e "trattamento", al fine di sottolineare il carattere dinamico e personalizzato della riabilitazione, che può subire modifiche nel tempo in risposta alle esigenze individuali del paziente.

L'obiettivo finale di PREPARE è quello di fungere da piattaforma comune per tutti i casi pilota, fornendo strumenti per migliorare la raccolta e l'analisi dei dati, supportando lo sviluppo di modelli di previsione e stratificazione e contribuendo alla definizione di strategie riabilitative più efficaci e personalizzate.

4.2 Metodologia

Si prevede che ciascun partner clinico elabori scenari basati sulla letteratura esistente, identificando predittori noti e potenziali variabili da esplorare. Ogni scenario include la definizione del problema clinico, l'esito desiderato, le decisioni guidate dal modello, i requisiti minimi di prestazione, le sfide specifiche e la disponibilità di dati. Inoltre, vengono esaminati i CDSS esistenti nel settore, i predittori disponibili nei database e le preferenze di visualizzazione degli output.

I CDSS basati su modelli predittivi e di stratificazione possono supportare decisioni cliniche più personalizzate, riducendo l'incertezza e migliorando gli esiti riabilitativi. Tuttavia, i modelli tradizionali hanno limiti di validità e adozione clinica. L'integrazione

dell'Intelligenza Artificiale nei CDSS offre invece una soluzione più avanzata, permettendo l'analisi di grandi volumi di dati per individuare schemi complessi e fornire trattamenti più efficaci. PREPARE mira a sviluppare un CDSS internazionale, adattabile a diversi contesti riabilitativi.

4.3 Validazione dei CDSS

L'obiettivo principale dei modelli di previsione clinica è integrare le caratteristiche del paziente e della malattia per fornire indicazioni prognostiche e supportare la presa di decisioni in ambito medico. Tuttavia, i modelli di previsione clinica dovrebbero essere convalidati prima della loro implementazione nella pratica clinica in termini di efficacia, accuratezza e affidabilità nelle reali situazioni cliniche (Altman et al., 2009; Steyerberg & Harrell, 2016). Il progetto PREPARE adotta un approccio rigoroso per la validazione dei Sistemi di Supporto alla Decisione Clinica sviluppati all'interno della piattaforma. L'obiettivo è garantire che i modelli di previsione sviluppati siano clinicamente validi, affidabili e utilizzabili nei diversi contesti sanitari.

La validazione si sviluppa su due livelli: la performance predittiva dei singoli CDSS e il loro impiego nella pratica clinica quotidiana. Per quanto riguarda la performance predittiva, ogni CDSS deve essere sottoposto a una validazione interna, basata su dati storici, e a una validazione temporale, condotta su nuovi dati raccolti prospetticamente presso le istituzioni partner.

L'uso del CDSS nella pratica clinica viene valutato invece attraverso i nove casi pilota, per verificare il suo impatto sulle decisioni mediche, sull'esperienza dei clinici e su quella dei pazienti. Il successo della validazione dipenderà dal potenziale miglioramento delle decisioni cliniche e dall'accettazione del sistema da parte degli utenti. Tuttavia, poiché i

CDSS sviluppati all'interno del progetto non otterranno una certificazione finale durante PREPARE, la validazione avverrà in contesti simulati piuttosto che in situazioni cliniche reali.

Per analizzare l'efficacia e l'accettabilità del CDSS, saranno adottate diverse metodologie di ricerca. Gli studi di simulazione riproducono scenari realistici, in cui clinici e pazienti ricevono le informazioni fornite dal CDSS per prendere decisioni ipotetiche e condividere il loro feedback sull'esperienza d'uso. Gli studi osservazionali pre-post misurano eventuali cambiamenti nelle decisioni cliniche prima e dopo l'introduzione del CDSS, valutandone il suo impatto. Verranno poi condotti in parallelo questionari e focus group tra medici e tra pazienti, utilizzati per raccogliere le opinioni e le percezioni con un'attenzione particolare alla loro esperienza nell'interazione con il sistema e alla percezione di utilità, la facilità d'uso, la comprensibilità e il valore aggiunto percepito dell'uso dello strumento per supportare la decisione condivisa nella pratica clinica quotidiana, cercando di uniformare gli strumenti di valutazione tra i diversi casi pilota, al fine di garantire una maggiore coerenza nei risultati. I dati saranno analizzati statisticamente per comprendere le risposte demografiche e qualitativamente le discussioni del gruppo e l'insieme di questi approcci metodologici fornirà una base solida per una futura certificazione e implementazione su larga scala.

4.4 Il caso pilota 5: la Malattia di Parkinson

Tra i nove casi pilota che rientrano nello studio PREPARE, il quinto riguarda la validazione di un sistema di supporto alla decisione clinica e alla riabilitazione per la gestione di pazienti con Malattia di Parkinson o Parkinsonismo, trattati presso il Movement Disorder Centre dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, centro

di Riferimento per la Diagnosi e la Gestione della Malattia di Parkinson/Parkinsonismo. UNIVPM ha infatti sviluppato e attivato nel 2007 un database elettronico, basato su FileMaker Pro, che raccoglie e analizza in modo sistematico i dati clinici e riabilitativi dei pazienti. Questo strumento permette di registrare informazioni su parametri demografici, stato di salute generale, trattamenti farmacologici e riabilitativi eseguiti, attività fisica svolta dal paziente, complicanze e punteggi di gravità della malattia (tra queste, la scala di valutazione della malattia di Parkinson unificata UPDRS, parti I, II, III e IV). Dopo i primi anni di sviluppo, sono stati aggiunti altri punteggi standard (la scala dei sintomi non motori, il punteggio MoCA, il King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire – King PQ, e la Parkinson's Disease Sleep Scale - PDSS). Il database standardizza perciò il monitoraggio dell'evoluzione clinica di ciascun paziente e costituisce una risorsa fondamentale per la ricerca e l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, permettendo di avere accesso alle informazioni in maniera ordinata.

Per quanto concerne invece la riabilitazione, presso il Movement Disorder Centre, quando la malattia si trova ancora nelle fasi iniziali e intermedie, viene proposto un allenamento multimodale ad alta intensità, volto a migliorare la resistenza cardiorespiratoria, la deambulazione, l'equilibrio e la destrezza manuale, cercando di superare le barriere psicologiche che inevitabilmente, dopo la diagnosi di malattia, ostacolano l'attività fisica. Questo programma prevede almeno 1800 minuti di esercizio distribuiti su due-tre mesi e ripetuti due volte l'anno per garantire benefici duraturi. Diverso è invece l'approccio nei casi più avanzati, dove può essere indicata la neurochirurgia funzionale con stimolazione cerebrale profonda dei nuclei subtalamici, un trattamento efficace nel migliorare i sintomi motori principali, ottenendo risultati paragonabili alla terapia con Levodopa. Un'altra risorsa terapeutica è rappresentata dalla teleriabilitazione, che offre la possibilità di

eseguire programmi riabilitativi personalizzati a distanza, attraverso una piattaforma digitale. Questo metodo è particolarmente utile per garantire continuità terapeutica a pazienti che, per motivi logistici o clinici, hanno difficoltà a raggiungere le strutture sanitarie. La teleriabilitazione consente di monitorare i progressi del paziente tramite sensori indossabili e contatti regolari con il team medico, facilitando il mantenimento di un regime riabilitativo adeguato nel tempo. La riabilitazione per le persone con Malattia di Parkinson e Parkinsonismo può apportare benefici in qualsiasi fase della malattia. L'uso di un approccio riabilitativo multimodale può offrire vantaggi, ma la risposta al trattamento varia ampiamente tra i pazienti. Tuttavia, il successo di questo approccio dipende dalla capacità dei pazienti di aderire agli allenamenti consigliati, con l'adesione che può variare in base a fattori individuali e clinici. L'integrazione di queste diverse metodologie, dall'allenamento multimodale alla neurochirurgia funzionale, fino alla teleriabilitazione, consente di offrire un trattamento su misura per ogni paziente, migliorando la qualità della vita e favorendo l'autonomia funzionale.

In questo caso pilota, il problema decisionale affrontato dal sistema di supporto alle decisioni cliniche si concentra sulla scelta del trattamento più appropriato tra riabilitazione intensiva, approcci farmacologici o chirurgici basati su dispositivi, rispetto alla gestione abituale della malattia. L'obiettivo principale è migliorare l'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, misurata attraverso la scala UPDRS-II, con una riduzione clinicamente significativa di almeno 3 punti, a tre e sei mesi dall'intervento. Affinché tutti questi interventi vengano applicati, il requisito minimo di efficacia è garantire un miglioramento stabile dell'UPDRS-II nell'80% dei casi. Il modello di previsione deve quindi essere altamente calibrato e applicabile a diverse combinazioni di profili clinici e trattamenti disponibili. I dati utilizzabili per la previsione includono tutte

le informazioni che sono state precedentemente registrate dai clinici sul FileMakerPro in corso di visita, dunque informazioni demografiche, cliniche e terapeutiche e tutti i punteggi dei vari test e valutazioni che vengono eseguiti nel corso del controllo, con un database che raccoglie circa mille pazienti seguiti per almeno cinque anni, con una media di due visite di follow-up all'anno.

La letteratura scientifica sui CDSS applicati alla gestione della Malattia di Parkinson è ancora limitata, soprattutto per quanto riguarda la riabilitazione e non esistono ancora modelli predittivi. La maggior parte delle ricerche si concentra su algoritmi in grado di analizzare i segnali dei sensori indossabili per monitorare i sintomi e supportare la diagnosi. Alcuni studi hanno sviluppato modelli basati su decisioni esperte per ottimizzare i trattamenti farmacologici, suggerendo che l'uso di CDSS possa migliorare la gestione della malattia.

Nel contesto della riabilitazione, lo studio mira a esplorare l'impatto del CDSS sulla prescrizione di trattamenti non farmacologici per i pazienti con Parkinson. Con un design prospettico pre-post controllato, lo studio confronta le decisioni cliniche prese da medici esperti usando o meno il CDSS in tre scenari clinici: prescrivere allenamenti ad alta intensità, trattamenti assistiti da dispositivi per i sintomi motori e programmi di teleriabilitazione. Lo studio aiuterà infatti a capire come l'accesso ai modelli predittivi sviluppati possa influenzare le scelte terapeutiche e migliorare la personalizzazione del trattamento. I partecipanti includono medici di un team multidisciplinare, in particolare neurologi e medici di medicina fisica e riabilitativa, che lavorano in centri di riferimento regionali e che devono essere esperti nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con Parkinson o Parkinsonismo da almeno cinque anni.

Il CDSS proposto si applica nel quinto caso pilota a tre differenti scenari clinici. Il primo riguarda pazienti con disabilità moderata, ancora in grado di camminare nella comunità, per i quali i clinici devono valutare l'opportunità di prescrivere un allenamento ad alta intensità di almeno 1800 minuti per ciclo. Il secondo scenario si riferisce a pazienti in fase avanzata della malattia, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie non controllate dalla terapia farmacologica, per cui il CDSS aiuterebbe a decidere se indirizzare il paziente alla neurochirurgia funzionale. Il terzo scenario riguarda pazienti con qualsiasi grado di disabilità che potrebbero beneficiare della teleriabilitazione, supportando i clinici nella decisione di avviare questo tipo di intervento. Nei primi due casi, il risultato primario è il miglioramento dell'indipendenza nelle attività quotidiane, mentre nei pazienti avviati alla teleriabilitazione si valuta la compliance al trattamento, definita come il completamento di almeno il 75% delle sessioni. In tutti i casi, vengono considerati anche gli effetti sui sintomi motori e non motori, la qualità della vita e gli eventuali eventi avversi legati agli interventi. Il CDSS dovrà quindi stimare la probabilità di ottenere un miglioramento significativo dell'UPDRS-II a 3 e 6 mesi o, nel caso della teleriabilitazione, la probabilità che il paziente aderisca al protocollo riabilitativo.

L'intervento prevede che i medici, in completa autonomia e senza l'ausilio del CDSS, prendano decisioni cliniche per i pazienti, utilizzando dati demografici e clinico-funzionali. Successivamente, ogni medico esaminerà regolarmente i casi e sarà invitato a simulare la propria decisione in modalità cieca, basandosi esclusivamente sui dati presentati dallo strumento CDSS, al fine di valutare l'accuratezza e l'affidabilità del sistema. Le decisioni prese dai medici, riguardanti vari scenari clinici, saranno analizzate per determinare il cambiamento nelle scelte terapeutiche dopo l'uso del CDSS. Allo stesso modo, un altro studio qualitativo coinvolgerà i pazienti con Malattia di Parkinson per

esplorare la loro percezione degli strumenti di previsione utilizzati nel processo di decisione condivisa. I pazienti saranno invitati a commentare l'efficacia della rappresentazione grafica della progressione della malattia e quanto sia stato utile per loro conoscere la progressione prevista della malattia e la migliore opzione terapeutica disponibile. In entrambi gli studi qualitativi, i focus group saranno registrati e trascritti, e i dati raccolti verranno analizzati per identificare le principali tematiche e opinioni emerse, al fine di migliorare la progettazione e l'utilizzo degli strumenti di supporto alla decisione.

4.5 Considerazioni

L'implementazione di un CDSS in questi scenari potrebbe offrire un supporto decisionale concreto ai clinici, ottimizzando la personalizzazione delle terapie e migliorando gli esiti funzionali e la qualità della vita dei pazienti con Malattia di Parkinson. PREPARE si propone dunque di integrare l'intelligenza artificiale e l'analisi dei big data nella riabilitazione, fornendo strumenti avanzati per la stratificazione dei pazienti e la personalizzazione dei trattamenti, al fine di ottimizzare gli esiti clinici e l'efficienza dei percorsi riabilitativi.

CAPITOLO 5

Contributo originale

5.1 Obiettivi

L'obiettivo principale mira a definire i fattori predittivi dell'evoluzione della disabilità nello svolgimento di attività della vita quotidiana in una coorte di pazienti affetti da Malattia di Parkinson e sottoposti a follow-up per almeno 6 anni dalla prima visita svolta presso un Centro di riferimento per la diagnosi e cura dei Disturbi del Movimento. Secondariamente lo studio si è focalizzato sull'identificazione di fattori predittivi dell'evoluzione clinico-funzionale della sintomatologia motoria e non motoria nella Malattia di Parkinson.

5.2 Materiali e metodi

Disegno di studio

Studio di coorte storica monocentrico

Setting

Centro per la Diagnosi e Cura dei Disturbi del Movimento della Clinica di Neuroriabilitazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche.

Criteri di inclusione

Sono stati estratti i record dalle cartelle cliniche dei soggetti presi in carico presso il Centro in base ai seguenti criteri di eleggibilità: diagnosi confermata di Malattia di Parkinson secondo i criteri stabiliti dalla Movement Disorder Society (Postuma et al., 2015); un minimo di tre visite effettuate a intervalli di tre anni presso il Centro per la gestione farmacologica e riabilitativa. Sono stati esclusi i record che non presentavano informazioni complete relativamente ad alcuni parametri clinico-funzionali di minima in

ognuno dei time-points considerati: Body Mass Index, Cumulative Illness rating scale, MDS-Unified Parkinson's disease rating scale (parti I, II, III e IV), Non-Motor symptom scale, informazioni sulla terapia farmacologica e non farmacologica (es riabilitazione, chirurgia funzionale) utilizzata, ed effetti collaterali della terapia farmacologica.

Intervallo temporale di riferimento

Dal 01.01.2014 al 31.12.2023

Protocollo di Valutazione

Come stabilito nei criteri di inclusione, le misure di esito sono state raccolte alla prima valutazione (T0) ed a distanza di 3 anni (± 1) (T1) e 6 anni (± 1) (T2) dalla valutazione basale. In particolare, sono stati raccolti i dati clinici registrati nella comune pratica clinica durante la prima visita e nelle visite di follow up a 3 e 6 anni e depositati presso la SOD Clinica di Neuroriabilitazione in forma di cartelle cliniche ambulatoriali. I dati comprendono:

- età;
- sesso;
- Indice di Massa Corporea (BMI);
- peso delle comorbidità misurato tramite la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Bs et al., 1968);
- terapia farmacologica;
- livello di attività fisica misurato con una scala di quattro livelli: attività fisica intensa (sport o palestra), attività fisica regolare (cammina 20/30 minuti), community walker (esce da solo/a cammina > 500 metri), house walker (esce accompagnato cammina pochi metri);

- numero di sedute di riabilitazione: nessuna seduta negli ultimi 6 mesi, tra 10 e 20 sedute negli ultimi 6 mesi, > 40 sedute negli ultimi 6 mesi;
- stadio di malattia secondo la scala Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967);
- punteggi totali e dei singoli items della parte I, II, III e IV della MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008);
- punteggio totale della Non Motor Symptom Scale NMSS (Chaudhuri et al., 2007);

Endpoints

Primario: valutazione dell'evoluzione di disabilità nelle attività di vita quotidiana misurata dalla variazione del punteggio totale della parte II della MDS-UPDRS (ADL) .

Secondari: valutazione della evoluzione dei sintomi non motori misurati tramite la misurazione dei punteggi della parte I MDS-UPDRS (punteggio totale e relativi sub-items) e della Non Motor Symptom Scale (NMSS) e dei sintomi motori misurati tramite la parte III della MDS-UPDRS (punteggio totale e relativi sub-items).

Statistica

È stata effettuata una statistica descrittiva (media, DS, Range) per la profilazione delle caratteristiche clinico demografiche della popolazione inserita nello studio nei tre tempi di valutazione sul totale del campione e su due sottogruppi definiti in base al sesso di appartenenza. È stata inoltre condotta un'analisi della varianza per valutare l'associazione tra variabili clinico-demografiche e l'evoluzione delle misure di outcome considerate; successivamente un test di regressione logistica è stato applicato per estrapolare fattori predittivi indipendenti di evoluzione funzionale a 3 e 6 anni di distanza dalla valutazione basale.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regionale delle Marche e condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato scritto per l'utilizzo dei dati clinici a fini di ricerca.

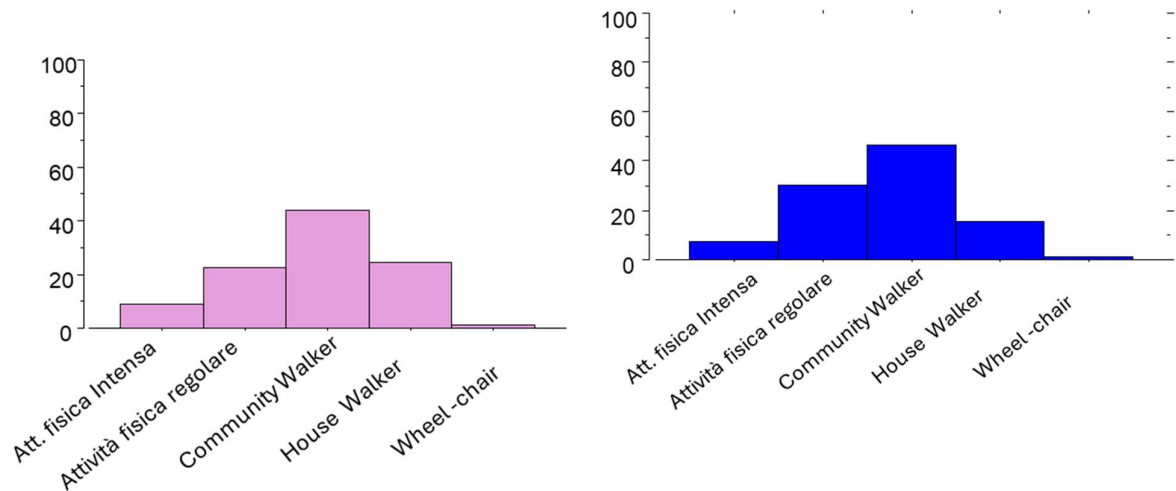
5.3 Risultati

Dal database sono stati estratti 324 record di altrettanti soggetti che corrispondevano ai criteri di eleggibilità, tutti valutati a distanza di 3 (T1) e 6 (T2) anni dalla valutazione basale (T0 = primo accesso al Centro di Diagnosi e cura Disturbi del Movimento). Alla valutazione basale le caratteristiche del campione erano quelle riportate in Tabella 4.

Tabella 1 Profilo demografico e clinico – funzionale del campione esaminato al T0

Parametro media (DS; range)	TOTALE N= 324	DONNE N=151	UOMINI N=173
<u>Età</u>	67,5 (9,1; 35-90)	68,9 (8,6; 35-90)	66,3 (9,4; 35-89)
<u>Durata di malattia</u>	9,3 (7,7; 0-50)	9,7 (8,4; 0-50)	9,0 (7,0; 0-36)
<u>Stadio di malattia</u>	2,6 (1,0; 1-5)	2,5 (1,1; 1-5)	2,7 (1,0; 1-5)
<u>Body Mass Index</u>	26,6 (4,1; 18,1 – 42,1)	26,6 (4,4; 18,1-42,1)	26,6 (3,6; 18,6-38,6)
<u>CIRS</u>	1,4 (0,3; 1-2,2)	1,5 (0,3; 1-2,1)	1,4 (0,3; 1-2,2)
<u>Fruizione di trattamenti riabilitativi (% sul totale)</u>	6,5%	10,2%	3,1%
<u>Attività fisica svolta (% sul totale)</u>			
Intensa	8%	8,7%	7,3%
Regolare	26,3%	22,3%	30%
Community Walker	45%	43,7%	46,4%
House Walker	19,8%	24,3%	15,5%
Immobile in carrozzina	0,9%	1%	0,9%

Fig. 6 Livello di attività fisica svolta (distribuzione percentuale sul totale) rispettivamente dalle donne (a sinistra in rosa) e dagli uomini (in blu) appartenenti al campione esaminato.



L'evoluzione del profilo clinico e funzionale dei soggetti campionati è descritta nella Tabella 2.

Tabella 2. Evoluzione del profilo clinico-funzionale nell'arco dei 6 anni di valutazione

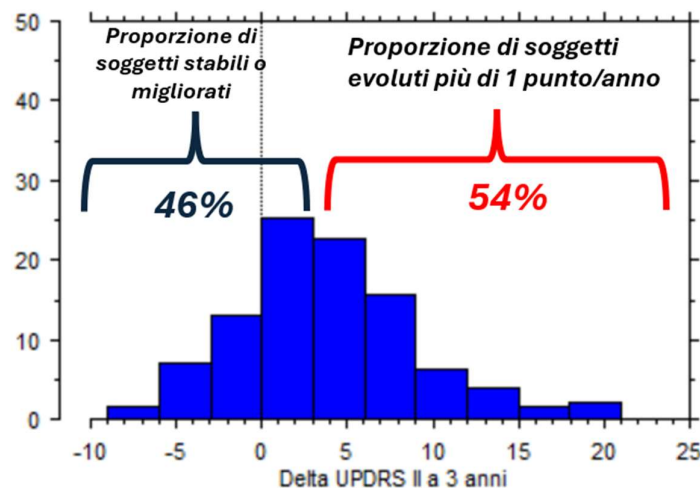
Parametro media (DS; range)	Valutazione basale (T0)	Valutazione a 3 anni (T1)	Valutazione a 6 anni (T2)
UPDRS-MDS I	12,3 (5,6; 0-29)	13,5 (6,3; 0-29)	14,3 (6,7; 0-31)
UPDRS-MDS II (ADL)	12,2 (7,2; 0-33)	15,5 (8,9; 0-42)	18,4 (9,7; 0-45)
UPDRS-MDS III (Motor scale)	19,6 (11,3; 2-71)	24,5 (15; 1-85)	27,5 (15,6; 0-76)
Non Motor Symptom Scale	46,2 (29,5; 1-136)	61,9 (38; 0-182)	69,5 (42,7; 0-196)

L'evoluzione clinico-funzionale è stata valutata attraverso alcuni indicatori specifici di progressione dello stato di salute nei malati di Parkinson, ovvero:

- Il punteggio UPDRS-II (ADL), indicativo del grado di autonomia nelle ADL
- Il punteggio UPDRS-MDS III, indicativo dell'impatto dei disturbi motori
- Il punteggio UPDRS-MDS I e il punteggio Non Motor Symptom scale, indicativo dell'impatto dei disturbi non motori

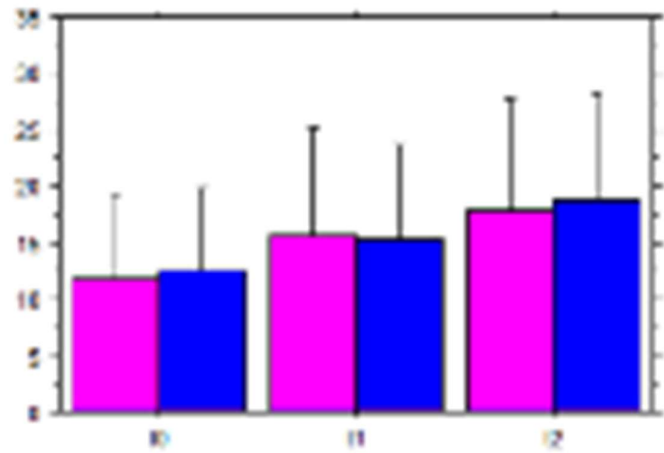
La Fig. 7 illustra come sia distribuita la popolazione campionata rispetto alla variazione del punteggio UPDRS-II (ADL) a 3 anni. In particolare, si evince come il 72% del campione mostra un peggioramento (ovvero un incremento del punteggio), ma solo il 54% esprime un peggioramento superiore all'atteso (ovvero più di un punto /anno).

Fig. 7 Distribuzione percentuale della variazione di punteggio UPDRS-II (ADL) a 3 anni. La maggior parte del campione presenta un peggioramento compreso tra 0 e 6 punti (in media 3, in linea con l'attesa evoluzione di 1 punto/anno)



La Fig 8 illustra l'evoluzione del punteggio UPDRS-II (ADL) distinta per genere. Non si osserva un impatto significativo di questa variabile

Fig. 8 Evoluzione del punteggio UPDRS-II (ADL) nel tempo nei maschi (blu) e nelle donne (rosa) del campione



Analogamente, le Figure 9, 10 e 11 mostrano come l'evoluzione dei punteggi nelle altre componenti della scala UPDRS-MDS I e III e nella NMSS non differiscono nei due sessi.

Fig. 9 Evoluzione del punteggio UPDRS-MDS I nel tempo nei maschi (blu) e nelle donne (rosa) del campione

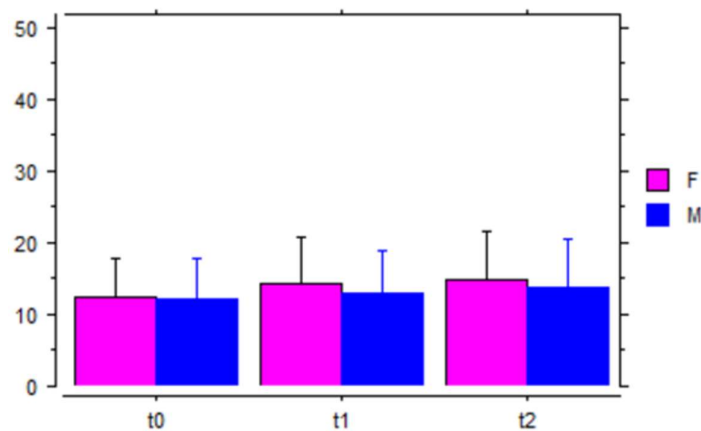


Fig. 10 Evoluzione del punteggio UPDRS-MDS III (Motor part) nel tempo nei maschi (blu) e nelle donne (rosa) del campione

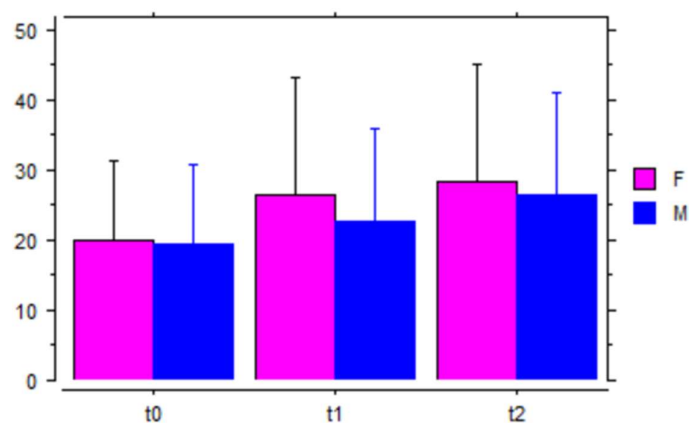
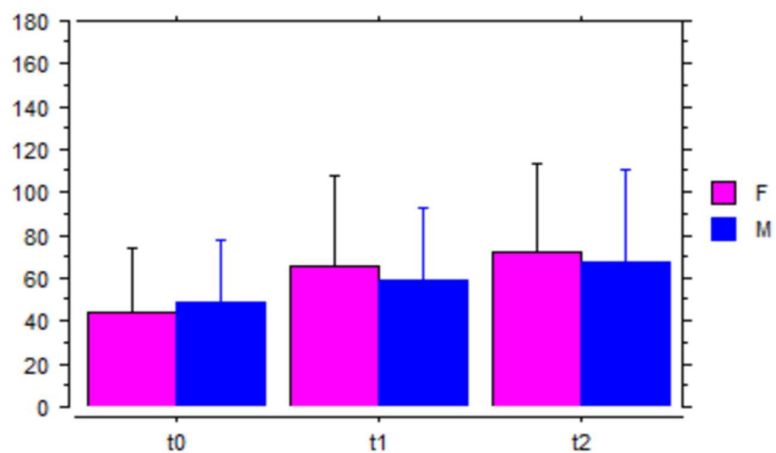


Fig. 11 Evoluzione del punteggio NMSS nel tempo nei maschi (blu) e nelle donne (rosa) del campione



Fattori predittivi indipendenti di evoluzione peggiorativa della disabilità a 3 e 6 anni

E' stata condotta un'analisi univariata e multivariata per estrapolare i fattori predittivi indipendenti di una evoluzione sfavorevole a 3 e 6 anni.

A tal fine sono state considerate le seguenti variabili esplicative registrate al T0:

- Età
- Sesso
- Durata di malattia
- CIRS
- BMI
- Stadio clinico
- Punteggio totale e dei singoli item dei domini della UPDRS-MDS (parte I, parte II e parte III),
- Non Motor Symptom Scale
- Punteggio aggregato dei sintomi motori assiali estrapolato dall'UPDRS-III

Come variabile dipendente è stata utilizzata la variazione assoluta del punteggio UPDRS-II (ADL) registrata a 3 anni e a 6 anni, rispetto al basale, ovvero:

- Delta UPDRS II a 3 anni
- Delta UPDRS II a 6 anni

Le variabili esplicative risultate significativamente associate alle variabili dipendenti considerate (in un'Analisi della Varianza) sono state inserite in un'analisi di regressione logistica.

Le tabelle 12 e 13 illustrano i risultati relativi ai due endpoint principali, ovvero l'evoluzione funzionale a 3 e a 6 anni, rispettivamente.

Nel primo caso si evince come un'evoluzione sfavorevole in termini di degrado dell'autonomia sia condizionata soprattutto da più elevati punteggi di scale di misura dei disturbi non motori (totale UPDRS-MDS -I e NMSS) e, in particolare, dell'item 1, che valuta il deterioramento cognitivo.

Non risultano altrettanto impattanti fattori demografici come età e sesso, o parametri clinici tradizionalmente attenzionati, quali la durata di malattia o la severità dei disturbi motori.

Tab. 3 Risultato dell'analisi di regressione logistica relativa all'evoluzione del punteggio UPDRS-II a 3 anni.

Logistic Model Coefficients Table for Evoluzione Updrs II a 3 anni

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Peggiorato: constant	,724	,326	2,222	4,936	,0263	2,062	1,089	3,905
NMSS totale	-,057	,009	-6,417	41,182	<,0001	,945	,929	,961
UPDRS I NEW Tot	,149	,045	3,286	10,799	,0010	1,160	1,062	1,268
UPDRS I 1.1	,849	,226	3,753	14,089	,0002	2,337	1,500	3,640

Relativamente all'evoluzione osservata a 6 anni, l'unico parametro registrato al basale che consenta di prevedere un declino funzionale è l'età avanzata, mentre nessun fattore clinico, singolarmente considerato, consente di stimare tale evoluzione.

Tab. 4 Risultato dell'analisi di regressione logistica relativa all'evoluzione del punteggio UPDRS-II a 6 anni

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Peggiorato: constant	-3,029	1,030	-2,939	8,640	,0033	,048	,006	,365
NMSS totale	,002	,007	,340	,116	,7335	1,002	,989	1,016
UPDRS I NEW Tot	,017	,040	,434	,188	,6646	1,017	,941	1,100
UPDRS I 1.1	-,009	,194	-,045	,002	,9639	,991	,678	1,450
Età	,040	,015	2,672	7,138	,0075	1,041	1,011	1,073

5.4 Discussione

La Malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un'elevata variabilità clinica e prognostica, con un inevitabile e progressivo incremento del carico di disabilità. È noto che la progressione clinica della malattia non segue un andamento lineare (Lewis et al., 2020), rendendo ancora più complessa la previsione dell'evoluzione nei singoli pazienti. Identificare fattori predittivi affidabili della progressione della disabilità rappresenta quindi una sfida per ottimizzare la gestione clinica e personalizzare le strategie terapeutiche. Lo sviluppo più cruciale in questo ambito infatti è rappresentato dalla crescente necessità di trattamenti personalizzati, adattati al profilo e alle esigenze specifiche di ciascun paziente.

Inserito in questo contesto, il nostro studio ha analizzato l'andamento della disabilità nel tempo, valutando il ruolo di vari parametri clinici e demografici nel determinarne la progressione.

La progressione di disabilità è stata valutata mediante la variazione del punteggio nella parte II della UPDRS, strumento affidabile, come indicato in letteratura, per valutare gli

aspetti motori delle attività quotidiane sulla base della percezione del paziente (Goetz et al., 2008).

La popolazione campionata è stata distribuita rispetto alla variazione del punteggio UPDRS-II (ADL) a 3 anni. In particolare, abbiamo visto come il 72% del campione mostra un peggioramento, ovvero un incremento del punteggio compreso tra 0 e 6 punti, in media 3. Questo esito è in linea con l'attesa evoluzione di 0,99 punti all'anno (95% CI, 0,86–1,13 punti per anno) per la Parte II come riscontrato nello studio di Holden et al. (2018). Il 54% del campione invece esprime un peggioramento superiore all'atteso (ovvero più di un punto /anno). Questo differente esito osservato potrebbe derivare dall'inclusione di partecipanti con malattia più avanzata. A proposito della modalità di evoluzione di MDS-UPDRS nel tempo, diversi autori concordano sul fatto che la curva di progressione della MDS-UPDRS segua un andamento curvilineo (Abell et al., 2023; Post et al., 2011), con i punteggi dell'UPDRS-II che aumentano nel tempo nei soggetti con malattia precoce (Holden et al., 2018; Simuni et al., 2018), ma che diventano relativamente stabili dopo cinque anni (Lenfeldt et al., 2013). Un follow-up più a lungo termine rispetto a quelli effettuati finora in letteratura potrebbe aiutare a determinare la corretta rappresentazione della progressione nel tempo del carico di disabilità.

L'analisi univariata e multivariata condotta in seguito per estrapolare i fattori predittivi indipendenti di evoluzione sfavorevole a 3 e 6 anni ha considerato le variabili esplicative registrate al t0 e ha usato come variabile dipendente la variazione assoluta del punteggio UPDRS-II (ADL) registrata a 3 anni e a 6 anni, rispetto al basale.

Per quanto riguarda la progressione a 3 anni, si osserva che un'evoluzione sfavorevole della malattia, in termini di degrado dell'autonomia, è principalmente condizionata da punteggi elevati nelle scale di misura dei disturbi non motori, in particolare nel totale

UPDRS-MDS-I a t0 e NMSS. Un aspetto rilevante è l'item 1 UPDRS-MDS parte I, che valuta il deterioramento cognitivo, il quale si conferma essere un forte predittore di peggioramento dell'autonomia funzionale. Questo risultato è in linea con numerosi studi di letteratura (Alves et al., 2005; Fereshtehnejad et al., 2017; Reinoso et al., 2015).

Invece altri fattori come ansia, apatia, disturbi del sonno e sintomi assiali che hanno, nel nostro studio, un impatto minore (per quanto non trascurabile), trovano in letteratura un diverso riscontro: nello studio di Bartl et al. (2022), così come in precedenti studi (Alves et al., 2005; Arnulf & Leu-Semenescu, 2009; Hobson et al., 2002) sintomi non motori quali apatia, problemi del sonno, sonnolenza diurna e affaticamento (subitem MDS-UPDRS I) sono stati riscontrati come forti indicatori positivi di progressione rapida. Addirittura, Ou et al. (2021) generalizzando su tutta la sintomatologia non motoria, affermano che l'alto carico di sintomi non motori al basale sia predittore di una progressione motoria più rapida della Malattia di Parkinson.

Per quanto concerne i fattori demografici come età e sesso, questi non hanno, nel nostro studio, un impatto significativo sull'evoluzione della malattia, in quanto abbiamo osservato che, nel lasso di tempo considerato, la disabilità evolve in modo simile tra uomini e donne. Questi nostri riscontri non trovano risposta in studi di letteratura, dove invece i due fattori demografici risultano significativi per la progressione di disabilità. In particolare, l'età è uno dei fattori più rilevanti per la progressione della malattia, indipendentemente dal sesso, in studi più o meno recenti come quello di Abraham et al. (2019), Forsaa et al. (2008) e Bartl et al. (2022). Sul fattore sesso invece, la letteratura resta ancora divergente, con risultati che tendono a contrastare tra loro: se infatti Cerri et al. (2019) affermano che la progressione della malattia è più rapida nelle donne, Bartl et

al. (2022) riportano che una progressione più rapida è stata associata al sesso maschile nello studio DeNoPa e al sesso femminile nello studio PPML.

Infine, nei primi tre anni di monitoraggio, parametri clinici tradizionalmente valutati, come la durata della malattia o la severità dei disturbi motori al basale (UPDRS III a t0) o la comorbidità (punteggio CIRS) non sembrano influenzare in modo rilevante l'evoluzione. Secondo Bartl et al. (2022) e Capecci et al. (2023) invece, esiste una forte relazione tra la progressione della disabilità motoria valutata dal punteggio subtotale dell'UPDRS parte III in fase iniziale e la compromissione funzionale (ADL che sono state valutate singolarmente nei diversi item della scala) giocando così un ruolo importante nel predire la progressione motoria. Bartl et al. (2022) descrivono i risultati di studi condotti su 800 pazienti, che evidenziano come il carico di disturbi motori (punteggio MDS-UPDRS III) al momento della diagnosi sia predittivo di progressione nei 5 anni successivi (Forsaa et al., 2008; Maetzler et al., 2009; Mollenhauer et al., 2019; Ransmayr et al., 1995; Tc et al., 2012).

Relativamente all'evoluzione osservata a 6 anni dalla valutazione basale, tramite regressione logistica, l'unico parametro, registrato al T0, predittivo di declino funzionale è l'età avanzata. Questo parametro si conferma un fattore predittivo significativo per l'evoluzione della sintomatologia motoria, mentre nessun fattore clinico, singolarmente considerato, consente di stimare tale evoluzione. Del resto, l'età viene segnalata come fattore rilevante per la progressione della malattia da numerosi studi in letteratura nel corso del tempo (Bartl et al., 2022; Capecci et al., 2023; Ou et al., 2021; Ransmayr et al., 1995).

La previsione a sei anni è risultata dunque modesta, sicuramente meno accurata di quella a tre anni. Ne consegue che il modello funziona su una prognosi a medio termine, mentre

risulta essere meno efficiente nel lungo periodo, quando il peso delle singole variabili individuali inizia ad essere maggiormente rilevante.

Il nostro studio presenta sicuramente dei punti di forza ed elementi innovativi nella valutazione di evoluzione di disabilità nei pazienti con Parkinson: analizza infatti i fattori predittivi avvalendosi di una casistica sufficientemente ampia e di un campione gestito in modo omogeneo all'interno di un unico centro, riducendo così la variabilità legata a diverse strategie di approccio al paziente con Malattia di Parkinson. Questo Centro, oltre a garantire un'assistenza completa, adotta un approccio integrato che combina educazione terapeutica e promozione di uno stile di vita adeguato. Essendo una struttura di terzo livello, offre inoltre ai pazienti l'accesso alle migliori cure disponibili, comprese terapie avanzate come la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

In un contesto in cui molte variabili individuali sono controllate, abbiamo cercato di valutare il ruolo indipendente di specifici elementi demografici e clinici.

Un elemento distintivo del nostro studio è la durata del follow-up, che si estende per sei anni in una popolazione con diagnosi ormai consolidata di Malattia di Parkinson. Questo follow-up è senz'altro più lungo rispetto ai tre o cinque anni di altri studi (Holden et al., 2018; Ou et al., 2021), rendendo i nostri risultati particolarmente interessanti. Tuttavia, un ulteriore prolungamento del follow-up ai nove anni come nello studio Reinoso et al., (2015) potrebbe fornire dati ancora più approfonditi e rilevanti, poiché consentirebbe di escludere con maggiore certezza la presenza di parkinsonismi atipici.

Per di più, a differenza di altri studi di letteratura che si concentrano su una popolazione di pazienti in una specifica fase della malattia (spesso in early stage, più raramente in fase avanzata), questo studio è stato eseguito su una popolazione eterogenea, con pazienti in fase precoce di malattia e pazienti già in stadio avanzato. Questo ci ha permesso di

considerare una vasta varietà di situazioni cliniche, il che potrebbe portare a una visione più completa dell'evoluzione di malattia nel suo insieme. Questo rende lo studio meno focalizzato su un singolo gruppo omogeneo di pazienti e più orientato a esplorare vari fattori che potrebbero influenzare l'andamento della malattia.

Il limite principale di questo lavoro è il disegno retrospettivo dello studio, che, per sua natura, utilizza dati precedentemente raccolti da altri professionisti sanitari senza possibilità di controllo da chi svolge lo studio. Questo limite è però parzialmente superato dal fatto che tutti i dati utilizzati sono stati raccolti in un unico Centro, attraverso un metodo di raccolta standardizzato da parte di clinici istruiti e certificati per farlo.

Un secondo limite dello studio rientra sempre nella sua natura monocentrica, in cui è stata considerata quindi solo la popolazione afferita al Centro per la Diagnosi e Cura dei Disturbi del Movimento della Clinica di Neuroriabilitazione, punto di riferimento per la popolazione marchigiana e quindi potenzialmente selezionata rispetto a una popolazione generale.

5.5 Indicazioni per future ricerche

Allo stato attuale, elaborare una prognosi funzionale a livello di singolo individuo rimane una sfida complessa, sia a causa della natura eterogenea della sintomatologia, sia per la mancanza di biomarcatori oggettivi che permettano una valutazione più precisa dell'evoluzione della malattia. Attualmente, il contributo alla ricerca di fattori predittivi che questo studio offre si basa interamente sull'intelligenza umana, ma la direzione futura è quella di avvalersi di sistemi di supporto alle decisioni cliniche basati sull'Intelligenza Artificiale. A tal proposito, si inserisce il progetto PREPARE che coinvolge UNIVPM con il Centro di Riferimento per la Diagnosi e la Gestione della Malattia di Parkinson e dei Parkinsonismi. In particolare, i prossimi step saranno quelli di integrare l'utilizzo

dell'intelligenza artificiale con l'esperienza e la conoscenza umana al fine di creare modelli predittivi personalizzati per prevedere gli esiti riabilitativi e sviluppare protocolli riabilitativi su misura al fine di ottimizzare l'assistenza e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

| *Research Inventions Journals*. (s.d.-a). Recuperato 14 febbraio 2025, da <https://rijournals.com/the-role-of-artificial-intelligence-in-clinical-decision-support-systems/>

Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>

Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: Frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(1), 36–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>

Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews. Neurology*, 13(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>

Abell, B., Naicker, S., Rodwell, D., Donovan, T., Tariq, A., Baysari, M., Blythe, R., Parsons, R., & McPhail, S. M. (2023). Identifying barriers and facilitators to successful implementation of computerized clinical decision support systems in hospitals: A NASSS framework-informed scoping review. *Implementation Science: IS*, 18(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13012-023-01287-y>

Abraham, D. S., Gruber-Baldini, A. L., Magder, L. S., McArdle, P. F., Tom, S. E., Barr, E., Schrader, K., & Shulman, L. M. (2019). Sex differences in Parkinson's disease

presentation and progression. *Parkinsonism & Related Disorders*, 69, 48–54.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.019>

Adler, C. H., Beach, T. G., Hentz, J. G., Shill, H. A., Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Sabbagh, M. N., Sue, L. I., Jacobson, S. A., Belden, C. M., & Dugger, B. N. (2014). Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology*, 83(5), 406–412.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000641>

Ahmed, M., Afreen, N., Ahmed, M., Sameer, M., & Ahamed, J. (2023). An inception V3 approach for malware classification using machine learning and transfer learning. *International Journal of Intelligent Networks*, 4, 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.ijin.2022.11.005>

Altman, D. G., Vergouwe, Y., Royston, P., & Moons, K. G. M. (2009). Prognosis and prognostic research: Validating a prognostic model. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 338, b605. <https://doi.org/10.1136/bmj.b605>

Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: A population-based study. *Neurology*, 65(9), 1436–1441. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183359.50822.f2>

Alwardat, M., & Etoom, M. (2019). Effectiveness of robot-assisted gait training on freezing of gait in people with Parkinson disease: Evidence from a literature review. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 15(2), 187–192.
<https://doi.org/10.12965/jer.1836618.309>

Araújo, T., Aresta, G., Mendonça, L., Penas, S., Maia, C., Carneiro, Â., Mendonça, A. M., & Campilho, A. (2020). DR|GRADUATE: Uncertainty-aware deep learning-based

diabetic retinopathy grading in eye fundus images. *Medical Image Analysis*, 63, 101715. <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101715>

Arnulf, I., & Leu-Semenescu, S. (2009). Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S101–S104. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70792-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70792-8)

Bacanoi, M. V., Mititelu, R. R., Danoi, M., Olaru, G., & Buga, A. M. (2020). Functional Recovery in Parkinson's Disease: Current State and Future Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3413. <https://doi.org/10.3390/jcm9113413>

Bahrani, F., Noorizadeh Dehkordi, S., & Dadgou, M. (2019). The Efficacy of Treadmill Training on Walking and Quality of Life of Adults with Spastic Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Child Neurology*, 13(4), 121–133.

Barbeau, A. (1969). L-dopa therapy in Parkinson's disease: A critical review of nine years' experience. *Canadian Medical Association Journal*, 101(13), 59–68.

Barnett, G. O., Cimino, J. J., Hupp, J. A., & Hoffer, E. P. (1987). DXplain. An evolving diagnostic decision-support system. *JAMA*, 258(1), 67–74. <https://doi.org/10.1001/jama.258.1.67>

Bartl, M., Dakna, M., Schade, S., Wicke, T., Lang, E., Ebentheuer, J., Weber, S., Trenkwalder, C., & Mollenhauer, B. (2022). Longitudinal Change and Progression Indicators Using the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale in Two Independent Cohorts with Early Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(1), 437–452. <https://doi.org/10.3233/JPD-212860>

Bélair, M.-A., Kohen, D. E., Kingsbury, M., & Colman, I. (2018). Relationship between leisure time physical activity, sedentary behaviour and symptoms of depression and

anxiety: Evidence from a population-based sample of Canadian adolescents. *BMJ Open*, 8(10), e021119. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021119>

Bhalsing, K. S., Abbas, M. M., & Tan, L. C. S. (2018). Role of Physical Activity in Parkinson's Disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 21(4), 242–249. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_169_18

Bhattacharya, T., Thomas, K. T., & Mathew, L. (2024). Parkinsons Disease Progression Prediction using Advanced Machine Learning Techniques. *2024 International Conference on Electrical Electronics and Computing Technologies (ICEECT)*, 1, 1–5. <https://doi.org/10.1109/ICEECT61758.2024.10739044>

Billiet, L., Van Huffel, S., & Van Belle, V. (2018). Interval Coded Scoring: A toolbox for interpretable scoring systems. *PeerJ. Computer Science*, 4, e150. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.150>

Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., & Alter, D. A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(2), 123–132. <https://doi.org/10.7326/M14-1651>

Bouça-Machado, R., Duarte, G. S., Patriarca, M., Castro Caldas, A., Alarcão, J., Fernandes, R. M., Mestre, T. A., Matias, R., & Ferreira, J. J. (2020). Measurement Instruments to Assess Functional Mobility in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(2), 129–139. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12874>

Breischneider, C., Zillner, S., Hammon, M., Gass, P., & Sonntag, D. (2017). Automatic Extraction of Breast Cancer Information from Clinical Reports. *2017 IEEE 30th*

International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS), 213–218.
<https://doi.org/10.1109/CBMS.2017.138>

Brock, P., Fisher, J. M., Hand, A., & Walker, R. W. (2019). Highlighting the goals for Parkinson's care: Commentary on NICE Guidelines for Parkinson's in Adults (NG71). *Age and Ageing*, 48(3), 323–326. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy158>

Bs, L., Mw, L., & L, G. (1968). Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(5). <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

Buchlak, Q. D., Esmaili, N., Leveque, J.-C., Farrokhi, F., Bennett, C., Piccardi, M., & Sethi, R. K. (2020). Machine learning applications to clinical decision support in neurosurgery: An artificial intelligence augmented systematic review. *Neurosurgical Review*, 43(5), 1235–1253. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01163-8>

Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J.-P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451–1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>

Burdick, H., Pino, E., Gabel-Comeau, D., McCoy, A., Gu, C., Roberts, J., Le, S., Slote, J., Pellegrini, E., Green-Saxena, A., Hoffman, J., & Das, R. (2020). Effect of a sepsis prediction algorithm on patient mortality, length of stay and readmission: A prospective multicentre clinical outcomes evaluation of real-world patient data from US hospitals. *BMJ Health & Care Informatics*, 27(1), e100109. <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2019-100109>

C, R., J, M., Am, S., & Bj, V. H. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(5). <https://doi.org/10.1002/mds.10248>

Capecci, M., Baldini, N., Campignoli, F., Lombardo, L. P., Andrenelli, E., & Ceravolo, M. G. (2023). Clinical and Functional Evolution in Subjects with Parkinson's Disease during SARS-CoV-2 Pandemic. *Applied Sciences*, 13(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.3390/app13021126>

Cartabellotta, A., Berti, F., Patti, A. L., Quintana, S., & Eleopra, R. (s.d.). *Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia.*

Cavaglioni, A., Duvdevani, M., Siegelman, N., Kizony, R., & Yogev-Seligmann, G. (2023). Occupational therapy for people with Parkinson's disease in Israel: A SWOT analysis. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 30(5), 673–683. <https://doi.org/10.1080/11038128.2022.2150305>

Cereda, E., Barichella, M., Pedrolli, C., & Pezzoli, G. (2010). Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(13), 2021–2034. <https://doi.org/10.1002/mds.23226>

Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, 9(3), 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>

Cg, G., Bc, T., Sr, S., Gt, S., S, F., P, M.-M., W, P., C, S., Mb, S., R, D., B, D., R, H., J, J., J, K., Ae, L., A, L., S, L., Pa, L., D, N., ... N, L. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS):

Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15). <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

Chakrobartty, S., & El-Gayar, O. (2021). Explainable Artificial Intelligence in the Medical Domain: A Systematic Review. *Research & Publications*. <https://scholar.dsu.edu/bispapers/272>

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & National Institute for Clinical Excellence. (2006a). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & National Institute for Clinical Excellence. (2006b). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)

Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., Ondo, W., Abe, K., MacPhee, G., MacMahon, D., Barone, P., Rabey, M., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Naidu, Y., Olanow, W., Williams, A. J., Thomas, S., ... Schapira, A. H. V. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders*, 22(13), 1901–1911. <https://doi.org/10.1002/mds.21596>

Choi, E., Bahadori, M. T., Schuetz, A., Stewart, W. F., & Sun, J. (2016). Doctor AI: Predicting Clinical Events via Recurrent Neural Networks. *JMLR Workshop and Conference Proceedings*, 56, 301–318.

Christian, J., Kröll, J., Strutzenberger, G., Alexander, N., Ofner, M., & Schwameder, H. (2016). Computer aided analysis of gait patterns in patients with acute anterior cruciate ligament injury. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, 33, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2016.02.008>

Clarke, C. E. (2007). Parkinson's disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7617), 441–445. <https://doi.org/10.1136/bmj.39289.437454.AD>

Cochrane Rehabilitation Newsletter Issue 79 | December 2024 | Cochrane Rehabilitation. (s.d.). Recuperato 21 febbraio 2025, da <https://rehabilitation.cochrane.org/node/111>

Coiera, E. (2019). The Last Mile: Where Artificial Intelligence Meets Reality. *Journal of Medical Internet Research*, 21(11), e16323. <https://doi.org/10.2196/16323>

Cortés-Pérez, I., González-González, N., Peinado-Rubia, A. B., Nieto-Escamez, F. A., Obrero-Gaitán, E., & García-López, H. (2022). Efficacy of Robot-Assisted Gait Therapy Compared to Conventional Therapy or Treadmill Training in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 22(24), 9910. <https://doi.org/10.3390/s22249910>

Crosby, N. J., Deane, K. H. O., & Clarke, C. E. (2003). Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(2), CD003467. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003467>

Danial-Saad, A., Kuflik, T., Weiss, P. L., & Schreuer, N. (2015). Effectiveness of a Clinical Decision Support System for Pointing Device Prescription. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 69(2), 6902280010p1-7. <https://doi.org/10.5014/ajot.2015.014811>

D’Avolio, L. W., Nguyen, T. M., Goryachev, S., & Fiore, L. D. (2011). Automated concept-level information extraction to reduce the need for custom software and rules development. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 18(5), 607–613. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000183>

Defining AMIA’s artificial intelligence principles | Journal of the American Medical Informatics Association | Oxford Academic. (s.d.). Recuperato 19 febbraio 2025, da <https://academic.oup.com/jamia/article/29/4/585/6534106>

Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., Śmiłowska, K., Berg, D., Corvol, J.-C., Fabbrini, G., Ferreira, J., Foltynie, T., Mir, P., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P., Ruzicka, E., Selikhova, M., Henschke, N., Villanueva, G., & Moro, E. (2022). European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson’s Disease: I. Invasive Therapies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 37(7), 1360–1374. <https://doi.org/10.1002/mds.29066>

Divita, G., Carter, M., Redd, A., Zeng, Q., Gupta, K., Trautner, B., Samore, M., & Gundlapalli, A. (2018). Scaling-up NLP Pipelines to Process Large Corpora of Clinical Notes. *Methods of Information in Medicine*, 54, 548–552. <https://doi.org/10.3414/ME14-02-0018>

Domingos, J., Família, C., Fernandes, J. B., Dean, J., & Godinho, C. (2022). Is Being Physically Active Enough or Do People with Parkinson’s Disease Need Structured Supervised Exercise? Lessons Learned from COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2396. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042396>

- Egon, A., Brooklyn, P., & Gracias, A. (2024). *AI-Driven Decision Support Systems for Healthcare Diagnosis*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5354081/v1>
- Eguia, H., Sánchez-Bocanegra, C. L., Vinciarelli, F., Alvarez-Lopez, F., & Saigí-Rubió, F. (2024). Clinical Decision Support and Natural Language Processing in Medicine: Systematic Literature Review. *Journal of Medical Internet Research*, 26(1), e55315. <https://doi.org/10.2196/55315>
- Elhaddad, M., Hamam, S., Elhaddad, M., & Hamam, S. (2024). AI-Driven Clinical Decision Support Systems: An Ongoing Pursuit of Potential. *Cureus*, 16(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.57728>
- Ellingson, L. D., Zaman, A., & Stegemöller, E. L. (2019). Sedentary Behavior and Quality of Life in Individuals With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(8), 595–601. <https://doi.org/10.1177/1545968319856893>
- Esmacili, M., Ayyoubzadeh, S. M., Ahmadinejad, N., Ghazisaeedi, M., Nahvijou, A., & Maghooli, K. (2020). A decision support system for mammography reports interpretation. *Health Information Science and Systems*, 8(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s13755-020-00109-5>
- Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), 115–118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
- Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Abyu, G. Y., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alabed, S., Al-Raddadi, R., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., Ansari, H., Anwari, P., Ärnlöv, J., ... Vos, T. (2017). Global, regional, and national burden of neurological

disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)

Feliciano, J. S., Rodrigues, S. M. A., de Carvalho Lana, R., & Polese, J. C. (2021). Predictors of physical activity levels in individuals with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(4), 1499–1505. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04701-1>

Fereshtehnejad, S.-M., Romenets, S. R., Anang, J. B. M., Latreille, V., Gagnon, J.-F., & Postuma, R. B. (2015a). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurology*, 72(8), 863–873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>

Fereshtehnejad, S.-M., Romenets, S. R., Anang, J. B. M., Latreille, V., Gagnon, J.-F., & Postuma, R. B. (2015b). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurology*, 72(8), 863–873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>

Fereshtehnejad, S.-M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(7), 1959–1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>

Filho, A. V. de M., Chaves, S. N., Martins, W. R., Tolentino, G. P., Homem, R. de C. P. P., Farias, G. L. de, Fischer, B. L., Oliveira, J. A., Pereira, S. K. A., Vidal, S. E., Mota, M. R., Lima, R. M., & Oliveira, R. J. de. (2020). <p>Progressive Resistance Training Improves Bradykinesia, Motor Symptoms and Functional Performance in Patients with

Parkinson's Disease. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 87–95.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S231359>

Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Herlofson, K., & Alves, G. (2008). Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(10), 1420–1427.
<https://doi.org/10.1002/mds.22121>

Fox, G. N., & Moawad, N. (2003). UpToDate: A comprehensive clinical database. *The Journal of Family Practice*, 52(9), 706–710.

Gallagher, D. A., & Schrag, A. (2012). Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 581–589.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.041>

García Ruiz, P. J., Meseguer, E., Del Val, J., Vázquez, A., Sanchez Bernardos, V., & Vázquez, A. (2004). Motor complications in Parkinson disease: A prospective follow-up study. *Clinical Neuropharmacology*, 27(2), 49–52. <https://doi.org/10.1097/00002826-200403000-00001>

Gaßner, H., Steib, S., Klamroth, S., Pasluosta, C. F., Adler, W., Eskofier, B. M., Pfeifer, K., Winkler, J., & Klucken, J. (2019). Perturbation Treadmill Training Improves Clinical Characteristics of Gait and Balance in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 9(2), 413–426. <https://doi.org/10.3233/JPD-181534>

Gaw, N., Schwedt, T. J., Chong, C. D., Wu, T., & Li, J. (2018). A clinical decision support system using multi-modality imaging data for disease diagnosis. *IIEE Transactions on Healthcare Systems Engineering*, 8(1), 36–46.
<https://doi.org/10.1080/24725579.2017.1403520>

Giannini, H. M., Ginestra, J. C., Chivers, C., Draugelis, M., Hanish, A., Schweickert, W. D., Fuchs, B. D., Meadows, L., Lynch, M., Donnelly, P. J., Pavan, K., Fishman, N. O., Hanson, C. W., & Umscheid, C. A. (2019). A Machine Learning Algorithm to Predict Severe Sepsis and Septic Shock: Development, Implementation, and Impact on Clinical Practice. *Critical Care Medicine*, 47(11), 1485–1492. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003891>

Goetz, C. G., Stebbins, G. T., & Blasucci, L. M. (2000). Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(3), 479–484. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200005\)15:3<479::AID-MDS1009>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200005)15:3<479::AID-MDS1009>3.0.CO;2-P)

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

Greffard, S., Verny, M., Bonnet, A.-M., Beinis, J.-Y., Gallinari, C., Meaume, S., Piette, F., Hauw, J.-J., & Duyckaerts, C. (2006). Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Archives of Neurology*, 63(4), 584–588. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.584>

Griffey, R. T., Lo, H. G., Burdick, E., Keohane, C., & Bates, D. W. (2009). 265: Guided Medication Dosing for Elderly Emergency Department Patients Using a Real-Time, Computerized Decision Support Tool. *Annals of Emergency Medicine*, 54(3), S83. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.06.295>

Hauser, R. A., Rascol, O., Korczyn, A. D., Jon Stoessl, A., Watts, R. L., Poewe, W., De Deyn, P. P., & Lang, A. E. (2007). Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(16), 2409–2417. <https://doi.org/10.1002/mds.21743>

Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Deane, K. H. O., Brady, M. C., Smith, C. H., Sackley, C. M., & Clarke, C. E. (2012). Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(8), CD002812. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002812.pub2>

Hermanowicz, N., Jones, S. A., & Hauser, R. A. (2019). Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: A PMDAAlliance survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2205–2212. <https://doi.org/10.2147/NDT.S213917>

Hobson, D. E., Lang, A. E., Martin, W. R. W., Razmy, A., Rivest, J., & Fleming, J. (2002). Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson DiseaseA Survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 287(4), 455–463. <https://doi.org/10.1001/jama.287.4.455>

Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>

Höglinger, G., German Parkinson's Guidelines Committee, & Trenkwalder, C. (2024a). Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurological Research and Practice*, 6(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00325-4>

Höglinger, G., German Parkinson's Guidelines Committee, & Trenkwalder, C. (2024b). Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurological Research and Practice*, 6(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00325-4>

Holden, S. K., Finseth, T., Sillau, S. H., & Berman, B. D. (2018). Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Movement Disorders Clinical Practice*, 5(1), 47–53. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12553>

Hong, C.-T., Chen, K.-Y., Wang, W., Chiu, J.-Y., Wu, D., Chao, T.-Y., Hu, C.-J., Chau, K.-Y. D., & Bamodu, O. A. (2020). Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease through Aberrant Expression of α -Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling. *Cells*, 9(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>

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

Hwynn, N., Haq, I. U., Malaty, I. A., Resnick, A. S., Okun, M. S., Carew, D. S., Oyama, G., Dai, Y., Wu, S. S., Rodriguez, R. L., Jacobson, C. E., & Fernandez, H. H. (2011). The

Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment. *Parkinson's Disease*, 2011, 290195. <https://doi.org/10.4061/2011/290195>

Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>

Jiang, M., Chen, Y., Liu, M., Rosenbloom, S. T., Mani, S., Denny, J. C., & Xu, H. (2011). A study of machine-learning-based approaches to extract clinical entities and their assertions from discharge summaries. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 18(5), 601–606. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000163>

Jonasson, S. B., Ullén, S., Iwarsson, S., Lexell, J., & Nilsson, M. H. (2015). Concerns About Falling in Parkinson's Disease: Associations with Disabilities and Personal and Environmental Factors. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(2), 341–349. <https://doi.org/10.3233/JPD-140524>

Kaji, D. A., Zech, J. R., Kim, J. S., Cho, S. K., Dangayach, N. S., Costa, A. B., & Oermann, E. K. (2019). An attention based deep learning model of clinical events in the intensive care unit. *PloS One*, 14(2), e0211057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211057>

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

Kermany, D. S., Goldbaum, M., Cai, W., Valentim, C. C. S., Liang, H., Baxter, S. L., McKeown, A., Yang, G., Wu, X., Yan, F., Dong, J., Prasadha, M. K., Pei, J., Ting, M. Y. L., Zhu, J., Li, C., Hewett, S., Dong, J., Ziyar, I., ... Zhang, K. (2018). Identifying Medical

Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell*, 172(5), 1122-1131.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.010>

Khan, A., Ezeugwa, J., & Ezeugwu, V. E. (2024). A systematic review of the associations between sedentary behavior, physical inactivity, and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *PloS One*, 19(3), e0293382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293382>

Kim, Y. J., Han, S. S., Yang, H. J., & Chang, S. E. (2020). Prospective, comparative evaluation of a deep neural network and dermoscopy in the diagnosis of onychomycosis. *PloS One*, 15(6), e0234334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234334>

Kohane, I. S., Aronow, B. J., Avillach, P., Beaulieu-Jones, B. K., Bellazzi, R., Bradford, R. L., Brat, G. A., Cannataro, M., Cimino, J. J., García-Barrio, N., Gehlenborg, N., Ghassemi, M., Gutiérrez-Sacristán, A., Hanauer, D. A., Holmes, J. H., Hong, C., Klann, J. G., Loh, N. H. W., Luo, Y., ... Cai, T. (2021). What Every Reader Should Know About Studies Using Electronic Health Record Data but May Be Afraid to Ask. *Journal of Medical Internet Research*, 23(3), e22219. <https://doi.org/10.2196/22219>

Kostkova, P., Saigí-Rubió, F., Eguia, H., Borbolla, D., Verschuuren, M., Hamilton, C., Azzopardi-Muscat, N., & Novillo-Ortiz, D. (2021). Data and Digital Solutions to Support Surveillance Strategies in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Digital Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.707902>

Labkoff, S., Oladimeji, B., Kannry, J., Solomonides, A., Leftwich, R., Koski, E., Joseph, A. L., Lopez-Gonzalez, M., Fleisher, L. A., Nolen, K., Dutta, S., Levy, D. R., Price, A., Barr, P. J., Hron, J. D., Lin, B., Srivastava, G., Pastor, N., Luque, U. S., ... Quintana, Y. (2024). Toward a responsible future: Recommendations for AI-enabled clinical decision

support. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 31(11), 2730–2739.
<https://doi.org/10.1093/jamia/ocae209>

Lagioia, F., Rovatti, R., & Sartor, G. (2023). Algorithmic fairness through group parities? The case of COMPAS-SAPMOC. *AI & SOCIETY*, 38(2), 459–478.
<https://doi.org/10.1007/s00146-022-01441-y>

Lakhani, P., & Sundaram, B. (2017). Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. *Radiology*, 284(2), 574–582. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162326>

Lam, J., Noor, Y. A., & Supriyanto, E. (2015). Ontology driven knowledge base for high risk pregnancy management. *2015 4th International Conference on Instrumentation, Communications, Information Technology, and Biomedical Engineering (ICICI-BME)*, 196–201. <https://doi.org/10.1109/ICICI-BME.2015.7401362>

Lattanzi, E. (s.d.). *PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE*.

Laux, G. (2022). Parkinson and depression: Review and outlook. *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996), 129(5–6), 601–608.
<https://doi.org/10.1007/s00702-021-02456-3>

Lee, D.-H., Woo, B.-S., Park, Y.-H., & Lee, J.-H. (2024). General Treatments Promoting Independent Living in Parkinson's Patients and Physical Therapy Approaches for Improving Gait-A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(5), 711.
<https://doi.org/10.3390/medicina60050711>

- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 106 (Pt 2), 257–270. <https://doi.org/10.1093/brain/106.2.257>
- Lelis, V. M., Guzmán, E., & Belmonte, M.-V. (2020). Non-Invasive Meningitis Diagnosis Using Decision Trees. *IEEE Access*, 8, 18394–18407. IEEE Access. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2966397>
- Lemke, M. R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H., Rieke, J., & Volkmann, J. (2004). Depression and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 251(6), vi24–vi27. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-1606-6>
- Lenfeldt, N., Hansson, W., Larsson, A., Nyberg, L., Birgander, R., & Forsgren, L. (2013). Diffusion tensor imaging and correlations to Parkinson rating scales. *Journal of Neurology*, 260(11), 2823–2830. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7080-2>
- Lidstone, S. C., Bayley, M., & Lang, A. E. (2020). The evidence for multidisciplinary care in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(6), 539–549. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1771184>
- Lin, H., Li, R., Liu, Z., Chen, J., Yang, Y., Chen, H., Lin, Z., Lai, W., Long, E., Wu, X., Lin, D., Zhu, Y., Chen, C., Wu, D., Yu, T., Cao, Q., Li, X., Li, J., Li, W., ... Liu, Y. (2019). Diagnostic Efficacy and Therapeutic Decision-making Capacity of an Artificial Intelligence Platform for Childhood Cataracts in Eye Clinics: A Multicentre Randomized Controlled Trial. *EClinicalMedicine*, 9, 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.03.001>

Lin, T.-W., Tsai, S.-F., & Kuo, Y.-M. (s.d.). Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*, 4(1), 95–110. <https://doi.org/10.3233/BPL-180073>

Liu, C., & Latham, N. K. (2009). Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(3), CD002759. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002759.pub2>

Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 52. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052>

Liu, W.-N., Zhang, Y.-Y., Bian, X.-Q., Wang, L.-J., Yang, Q., Zhang, X.-D., & Huang, J. (2020). Study on detection rate of polyps and adenomas in artificial-intelligence-aided colonoscopy. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 26(1), 13–19. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_377_19

Liu, Y., Wang, Z., Ren, J., Tian, Y., Zhou, M., Zhou, T., Ye, K., Zhao, Y., Qiu, Y., & Li, J. (2020). A COVID-19 Risk Assessment Decision Support System for General Practitioners: Design and Development Study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(6), e19786. <https://doi.org/10.2196/19786>

López, I. C., Ruiz, P. J. G., Del Pozo, S. V. F., & Bernardos, V. S. (2010). Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(16), 2735–2739. <https://doi.org/10.1002/mds.23219>

Loprinzi, P. D., Danzl, M. M., Ulanowski, E., & Paydo, C. (2018). A pilot study evaluating the association between physical activity and cognition among individuals

with Parkinson's disease. *Disability and Health Journal*, 11(1), 165–168.
<https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2017.05.004>

Lowast, A. C. M., & Patel, M. (2024). Parkinson's Disease Interstage Prognostic Biomarkers for Early Detection through Hybrid Machine Learning Model. *Indian Journal of Science and Technology*, 17(40), 4209–4220.
<https://doi.org/10.17485/IJST/v17i40.2254>

Lyell, D., Coiera, E., Chen, J., Shah, P., & Magrabi, F. (2021). How machine learning is embedded to support clinician decision making: An analysis of FDA-approved medical devices. *BMJ Health & Care Informatics*, 28(1), e100301.
<https://doi.org/10.1136/bmjhci-2020-100301>

Maetzler, W., Liepelt, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: Potential markers. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1158–1171.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70291-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70291-1)

Mansu Kim, null, Seong-Jin Son, null, & Hyunjin Park, null. (2017). Imaging genetics approach to predict progression of Parkinson's diseases. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2017, 3922–3925.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037714>

Marek, K., Chowdhury, S., Siderowf, A., Lasch, S., Coffey, C. S., Caspell-Garcia, C., Simuni, T., Jennings, D., Tanner, C. M., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Seibyl, J., Schuff, N., Singleton, A., Kieburz, K., Toga, A. W., Mollenhauer, B., Galasko, D., Chahine, L. M., ... Parkinson's Progression Markers Initiative. (2018). The Parkinson's progression markers initiative (PPMI)—Establishing a PD biomarker cohort. *Annals of*

Clinical and Translational Neurology, 5(12), 1460–1477.
<https://doi.org/10.1002/acn3.644>

Marras, C., Rochon, P., & Lang, A. E. (2002). Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: A systematic review. *Archives of Neurology*, 59(11), 1724–1728.
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1724>

Martignoni, E., Pacchetti, C., Godi, L., Miceli, G., & Nappi, G. (1995). Autonomic disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 45, 11–19.

Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(3), 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>

Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G., Brown, R. G., Naidu, Y., Clayton, L., Abe, K., Tsuboi, Y., MacMahon, D., Barone, P., Rabey, M., Bonuccelli, U., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Olanow, C. W., ... Chaudhuri, K. R. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(11), 1623–1629.
<https://doi.org/10.1002/mds.21586>

McCarter, S. J., St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2012). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(2), 182–192.
<https://doi.org/10.1007/s11910-012-0253-z>

Mellema, C. J., Nguyen, K. P., Treacher, A., Hernandez, A. A., & Montillo, A. A. (2022). *Longitudinal Prognosis of Parkinsons Outcomes using Causal Connectivity* (No. arXiv:2206.10700). arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2206.10700>

Meng, G., Ma, X., Chen, P., Xu, S., Li, M., Zhao, Y., Jin, A., & Liu, X. (2022). Effect of early integrated robot-assisted gait training on motor and balance in patients with acute ischemic stroke: A single-blinded randomized controlled trial. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 17562864221123195. <https://doi.org/10.1177/17562864221123195>

MEWS to e-MEWS: From a Paper-Based to an Electronic Clinical Decision Support System - ProQuest. (s.d.). Recuperato 17 febbraio 2025, da <https://www.proquest.com/openview/1ed8bb7a41227198dc7e48ea547dddb/1?pq-origsite=gscholar&cbl=396496>

Mohammed, A. S., Neravetla, A. R., Nomula, V. K., Gupta, K., & Dhanasekaran, S. (2024). Understanding the Impact of AI-driven Clinical Decision Support Systems. *2024 15th International Conference on Computing Communication and Networking Technologies (ICCCNT)*, 1–6. <https://doi.org/10.1109/ICCCNT61001.2024.10726136>

Mollenhauer, B. (2023). Status of Current Biofluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(S2), S18–S20. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13753>

Mollenhauer, B., Caspell-Garcia, C. J., Coffey, C. S., Taylor, P., Singleton, A., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Frasier, M., Simuni, T., Iranzo, A., Oertel, W., Siderowf, A., Weintraub, D., Seibyl, J., Toga, A. W., Tanner, C. M., Kieburtz, K., Chahine, L. M., Marek, K., ... PPMI study. (2019). Longitudinal analyses of cerebrospinal fluid α -

Synuclein in prodromal and early Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(9), 1354–1364.
<https://doi.org/10.1002/mds.27806>

Montani, S., & Striani, M. (2019). Artificial Intelligence in Clinical Decision Support: A Focused Literature Survey. *Yearbook of Medical Informatics*, 28(1), 120–127.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1677911>

Muhiyaddin, R., Abd-Alrazaq, A. A., Househ, M., Alam, T., & Shah, Z. (2020). The Impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on Physicians: A Scoping Review. In *The Importance of Health Informatics in Public Health during a Pandemic* (pp. 470–473). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/SHTI200597>

Muleiro Alvarez, M., Cano-Herrera, G., Osorio Martínez, M. F., Vega Gonzales-Portillo, J., Monroy, G. R., Murguiondo Pérez, R., Torres-Ríos, J. A., van Tienhoven, X. A., Garibaldi Bernot, E. M., Esparza Salazar, F., & Ibarra, A. (2024). A Comprehensive Approach to Parkinson's Disease: Addressing Its Molecular, Clinical, and Therapeutic Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), Articolo 13.
<https://doi.org/10.3390/ijms25137183>

National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). (2006). *Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care*. Royal College of Physicians (UK).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>

Negrini, S., Selb, M., Kiekens, C., Todhunter-Brown, A., Arienti, C., Stucki, G., Meyer, T., & 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. (2022). Rehabilitation definition for research purposes. A global stakeholders' initiative by

Cochrane Rehabilitation. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(3), 333–341. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07509-8>

Nicolae, A., Semple, M., Lu, L., Smith, M., Chung, H., Loblaw, A., Morton, G., Mendez, L. C., Tseng, C.-L., Davidson, M., & Ravi, A. (2020). Conventional vs machine learning-based treatment planning in prostate brachytherapy: Results of a Phase I randomized controlled trial. *Brachytherapy*, 19(4), 470–476. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.03.004>

Nuthakki, S., Neela, S., Gichoya, J. W., & Purkayastha, S. (2019). *Natural language processing of MIMIC-III clinical notes for identifying diagnosis and procedures with neural networks* (No. arXiv:1912.12397). arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1912.12397>

Nyholm, D., Askmark, H., Gomes-Trolin, C., Knutson, T., Lennernäs, H., Nyström, C., & Aquilonius, S.-M. (2003). Optimizing levodopa pharmacokinetics: Intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clinical Neuropharmacology*, 26(3), 156–163. <https://doi.org/10.1097/00002826-200305000-00010>

Nyholm, D., Nilsson Remahl, A. I. M., Dizdar, N., Constantinescu, R., Holmberg, B., Jansson, R., Aquilonius, S.-M., & Askmark, H. (2005). Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 216–223. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C>

Obermeyer, Z., Powers, B., Vogeli, C., & Mullainathan, S. (2019). Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*, 366(6464), 447–453. <https://doi.org/10.1126/science.aax2342>

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>

Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., Feigin, P. D., Jankovic, J., Lang, A., Langston, W., Melamed, E., Poewe, W., Stocchi, F., Tolosa, E., & ADAGIO Study Investigators. (2009). A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 361(13), 1268–1278. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809335>

Osborne, J. A., Botkin, R., Colon-Semenza, C., DeAngelis, T. R., Gallardo, O. G., Kosakowski, H., Martello, J., Pradhan, S., Rafferty, M., Readinger, J. L., Whitt, A. L., & Ellis, T. D. (2022). Correction to: Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, et al. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline From the American Physical Therapy Association. *Phys Ther*. 2022;102:pzab302. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab302>. *Physical Therapy*, 102(8), pzac098. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac098>

Ou, R., Hou, Y., Wei, Q., Lin, J., Liu, K., Zhang, L., Jiang, Z., Cao, B., Zhao, B., Song, W., & Shang, H. (2021). Longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: A 3-year prospective cohort study. *NPJ Parkinson's Disease*, 7(1), 58. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00207-5>

Pahwa, R., Factor, S. A., Lyons, K. E., Ondo, W. G., Gronseth, G., Bronte-Stewart, H., Hallett, M., Miyasaki, J., Stevens, J., Weiner, W. J., & Quality Standards Subcommittee

of the American Academy of Neurology. (2006). Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 983–995. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87>

Parkinson Study Group. (2004). A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(4), 561–566. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.561>

Patrick, J. D., Nguyen, D. H. M., Wang, Y., & Li, M. (2011). A knowledge discovery and reuse pipeline for information extraction in clinical notes. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 18(5), 574–579. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000302>

Pirtošek, Z. (2024). Breaking barriers in Parkinson's care: The multidisciplinary team approach. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 131(11), 1349–1361. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02843-6>

pixelentropy. (2024, aprile 24). Trattamento riabilitativo nella malattia di Parkinson: Evidence Based Medicine e differenze di genere. *MR – Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa*. <https://springerhealthcare.it/mr/archivio/trattamento-riabilitativo-nella-malattia-di-parkinson-evidence-based-medicine-e-differenze-di-genere/>

Post, B., Merkus, M. P., De Haan, R. J., Speelman, J. D., & CARPA Study Group. (2007). Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 22(13), 1839–1851. <https://doi.org/10.1002/mds.21537>

Post, B., Muslimovic, D., van Geloven, N., Speelman, J. D., Schmand, B., de Haan, R. J., & Group, on behalf of the C. (2011). Progression and prognostic factors of motor

impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 449–456. <https://doi.org/10.1002/mds.23467>

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015b). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015c). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 6), 1860–1870. <https://doi.org/10.1093/brain/aws093>

Ransmayr, G., König, G., Neubauer, M., Wagner, M., & Falk, M. (1995). Effect of age and disease duration on parkinsonian motor scores under levodopa therapy. *Journal of*

Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section, 9(2–3), 177–188.
<https://doi.org/10.1007/BF02259659>

Rawson, T. M., Hernandez, B., Moore, L. S. P., Blandy, O., Herrero, P., Gilchrist, M., Gordon, A., Toumazou, C., Sriskandan, S., Georgiou, P., & Holmes, A. H. (2019). Supervised machine learning for the prediction of infection on admission to hospital: A prospective observational cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(4), 1108–1115. <https://doi.org/10.1093/jac/dky514>

Rehabilitation. (s.d.). Recuperato 21 febbraio 2025, da <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>

Reichmann, H., Csoti, I., Koschel, J., Lorenzl, S., Schrader, C., Winkler, J., & Wüllner, U. (2022). Life style and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 129(9), 1235–1245. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02509-1>

Reinoso, G., Allen, J. C., Au, W. -L., Seah, S. -H., Tay, K. -Y., & Tan, L. C. S. (2015). Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study. *European Journal of Neurology*, 22(3), 457–463. <https://doi.org/10.1111/ene.12476>

Roberts, A. C., Rafferty, M. R., Wu, S. S., Miao, G., Cubillos, F., Simuni, T., Parkinson's Foundation Quality Improvement Initiative Investigators Steering Committee Members, & PF QII Principal Investigators. (2021). Patterns and predictors of referrals to allied health services for individuals with Parkinson's disease: A Parkinson's foundation (PF) QII study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 83, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.11.024>

- Rodríguez-Violante, M., Camacho-Ordoñez, A., Cervantes-Arriaga, A., González-Latapí, P., & Velázquez-Osuna, S. (2015). Factors associated with the quality of life of subjects with Parkinson's disease and burden on their caregivers. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 30(5), 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.01.008>
- Romero-Brufau, S., Wyatt, K. D., Boyum, P., Mickelson, M., Moore, M., & Cognetta-Rieke, C. (2020). A lesson in implementation: A pre-post study of providers' experience with artificial intelligence-based clinical decision support. *International Journal of Medical Informatics*, 137, 104072. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.104072>
- Ross, M. K., Wei, W., & Ohno-Machado, L. (2018). “Big Data” and the Electronic Health Record. *Yearbook of Medical Informatics*, 23, 97–104. <https://doi.org/10.15265/IY-2014-0003>
- Rossi, C., Frosini, D., Volterrani, D., De Feo, P., Unti, E., Nicoletti, V., Kiferle, L., Bonuccelli, U., & Ceravolo, R. (2010). Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: Evidence from a FP-CIT SPECT study. *European Journal of Neurology*, 17(4), 626–630. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02898.x>
- Ryder-Burbidge, C., Wieler, M., Nykiforuk, C. I. J., & Jones, C. A. (2022). Life-Space Mobility and Parkinson's Disease. A Multiple-Methods Study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(3), 351–361. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13406>
- Saak, S. K., Hildebrandt, A., Kollmeier, B., & Buhl, M. (2020). Predicting Common Audiological Functional Parameters (CAFPAs) as Interpretable Intermediate Representation in a Clinical Decision-Support System for Audiology. *Frontiers in Digital Health*, 2, 596433. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2020.596433>

Sacheli, M. A., Murray, D. K., Vafai, N., Cherkasova, M. V., Dinelle, K., Shahinfard, E., Neilson, N., McKenzie, J., Schulzer, M., Appel-Cresswell, S., McKeown, M. J., Sossi, V., & Jon Stoessl, A. (2018). Habitual exercisers versus sedentary subjects with Parkinson's Disease: Multimodal PET and fMRI study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 33(12), 1945–1950. <https://doi.org/10.1002/mds.27498>

Sakakibara, R., Shinotoh, H., Uchiyama, T., Sakuma, M., Kashiwado, M., Yoshiyama, M., & Hattori, T. (2001). Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 92(1–2), 76–85. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00295-8](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00295-8)

Saltychev, M., Bärlund, E., Paltamaa, J., Katajapuu, N., & Laimi, K. (2016). Progressive resistance training in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6(1), e008756. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008756>

Sariyar, M., Holm, J., & rgen. (2022). Medical Informatics in a Tension Between Black-Box AI and Trust. In *Informatics and Technology in Clinical Care and Public Health* (pp. 41–44). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/SHTI210854>

Savenije, M. H. F., Maspero, M., Sikkes, G. G., van der Voort van Zyp, J. R. N., T J Kotte, A. N., Bol, G. H., & T van den Berg, C. A. (2020). Clinical implementation of MRI-based organs-at-risk auto-segmentation with convolutional networks for prostate radiotherapy. *Radiation Oncology (London, England)*, 15(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01528-0>

Schapira, A. H. V., & Olanow, C. W. (2008). Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64 Suppl 2, S47-55. <https://doi.org/10.1002/ana.21460>

Schiess, M. C., & Suescun, J. (2015). Clinical Determinants of Progression of Parkinson Disease: Predicting Prognosis by Subtype. *JAMA Neurology*, 72(8), 859. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1067>

Schindler, A., Pizzorni, N., Cereda, E., Cosentino, G., Avenali, M., Montomoli, C., Abbruzzese, G., Antonini, A., Barbiera, F., Benazzo, M., Benarroch, E., Bertino, G., Clavè, P., Cortelli, P., Eleopra, R., Ferrari, C., Hamdy, S., Huckabee, M.-L., Lopiano, L., ... Alfonsi, E. (2021). Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 430, 120008. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120008>

Schoene, A. M., Basinas, I., van Tongeren, M., & Ananiadou, S. (2022). A Narrative Literature Review of Natural Language Processing Applied to the Occupational Exposome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), Articolo 14. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148544>

Schrag, A., Dodel, R., Spottke, A., Bornschein, B., Siebert, U., & Quinn, N. P. (2007). Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(7), 938–945. <https://doi.org/10.1002/mds.21429>

Schrag, A., Spottke, A., Quinn, N. P., & Dodel, R. (2009). Comparative responsiveness of Parkinson's disease scales to change over time. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(6), 813–818. <https://doi.org/10.1002/mds.22438>

Shimabukuro, D. W., Barton, C. W., Feldman, M. D., Mataraso, S. J., & Das, R. (2017). Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival

and hospital length of stay: A randomised clinical trial. *BMJ Open Respiratory Research*, 4(1), e000234. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000234>

Shortliffe, E. H., & Sepúlveda, M. J. (2018). Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. *JAMA*, 320(21), 2199–2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17163>

Sibolt, P., Andersson, L. M., Calmels, L., Sjöström, D., Bjelkengren, U., Geertsens, P., & Behrens, C. F. (2021). Clinical implementation of artificial intelligence-driven cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in the pelvic region. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 17, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.12.004>

Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C. S., Weintraub, D., Mollenhauer, B., Lasch, S., Tanner, C. M., Jennings, D., Kieburtz, K., Chahine, L. M., & Marek, K. (2018). Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: The PPMI cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(1), 78–88. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316213>

Speranza, L., di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A., & Volpicelli, F. (2021). Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells*, 10(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>

Steyerberg, E. W., & Harrell, F. E. (2016). Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 69, 245–247. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.04.005>

Stocchi, F., Barbato, L., Nordera, G., Berardelli, A., & Ruggieri, S. (1998). Sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 245 Suppl 1, S15-18. <https://doi.org/10.1007/pl00007731>

Sturkenboom, I. H. W. M., Graff, M. J. L., Hendriks, J. C. M., Veenhuizen, Y., Munneke, M., Bloem, B. R., Nijhuis-van der Sanden, M. W., & OTiP study group. (2014). Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 557–566. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70055-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70055-9)

Susanto, A. P., Lyell, D., Widyanoro, B., Berkovsky, S., & Magrabi, F. (2023). Effects of machine learning-based clinical decision support systems on decision-making, care delivery, and patient outcomes: A scoping review. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*, 30(12), 2050–2063. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocad180>

Takizawa, C., Gemmell, E., Kenworthy, J., & Speyer, R. (2016). A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia*, 31(3), 434–441. <https://doi.org/10.1007/s00455-016-9695-9>

Taylor, J., Anderson, W. S., Brandt, J., Mari, Z., & Pontone, G. M. (2016). Neuropsychiatric Complications of Parkinson Disease Treatments: Importance of Multidisciplinary Care. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.017>

Taylor, K. I., Sambataro, F., Boess, F., Bertolino, A., & Dukart, J. (2018). Progressive Decline in Gray and White Matter Integrity in de novo Parkinson's Disease: An Analysis of Longitudinal Parkinson Progression Markers Initiative Diffusion Tensor Imaging Data. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 318. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00318>

Tc, V., Jg, N., & Nh, H. (2012). Disease progress and response to treatment as predictors of survival, disability, cognitive impairment and depression in Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04208.x>

The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease—Julia L.Y. Cheong, Eduardo de Pablo-Fernandez, Thomas Foltynie, Alastair J. Noyce, 2020. (s.d.). Recuperato 12 febbraio 2025, da <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JPD-191900>

Timblin, H., Rahmani, E., Ryczek, C. A., Hill, C. R., & Jones, J. D. (2022). Physical inactivity links depressive symptoms and cognitive functioning among individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 36(6), 505–512. <https://doi.org/10.1037/neu0000837>

Todorova, A., Jenner, P., & Ray Chaudhuri, K. (2014). Non-motor Parkinson's: Integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology*, 14(5), 310–322. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>

Troeung, L., Egan, S. J., & Gasson, N. (2014). A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *BMC Psychiatry*, 14, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-19>

Truong, D. D., Bhidayasiri, R., & Wolters, E. (2008). Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1–2), 216–228. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.015>

- Tsai, S.-Y., Tai, C.-H., & Lee, Y.-Y. (2024). Exploring Potential Predictors of Treadmill Training Effects in People With Parkinson Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 105(3), 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.09.008>
- Tyrell, C. M., Roos, M. A., Rudolph, K. S., & Reisman, D. S. (2011). Influence of systematic increases in treadmill walking speed on gait kinematics after stroke. *Physical Therapy*, 91(3), 392–403. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090425>
- Umeno, A., Biju, V., & Yoshida, Y. (2017). In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and diabetes. *Free Radical Research*, 51(4), 413–427. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1315114>
- van der Berg, I., Schootemeijer, S., Overbeek, K., Bloem, B. R., & de Vries, N. M. (2024). Dietary Interventions in Parkinson’s Disease. *Journal of Parkinson’s Disease*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.3233/JPD-230366>
- van der Hoek, T. C., Bus, B. A. A., Matui, P., van der Marck, M. A., Esselink, R. A., & Tendolkar, I. (2011). Prevalence of depression in Parkinson’s disease: Effects of disease stage, motor subtype and gender. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1–2), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.007>
- van Uem, J. M. T., Cerff, B., Kampmeyer, M., Prinzen, J., Zuidema, M., Hobert, M. A., Gräber, S., Berg, D., Maetzler, W., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). The association between objectively measured physical activity, depression, cognition, and health-related quality of life in Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 48, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.023>

Vandewiele, G., De Backere, F., Lannoye, K., Vanden Berghe, M., Janssens, O., Van Hoecke, S., Keereman, V., Paemeleire, K., Ongenae, F., & De Turck, F. (2018). A decision support system to follow up and diagnose primary headache patients using semantically enriched data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 18(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12911-018-0679-6>

Vincent, H. K., Madsen, A., & Vincent, K. R. (2022). Role of Antigravity Training in Rehabilitation and Return to Sport After Running Injuries. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, 4(1), e141–e149. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2021.09.031>

Vogt, T., Kramer, K., Gartenschlaeger, M., & Schreckenberger, M. (2011). Estimation of further disease progression of Parkinson's disease by dopamin transporter scan vs clinical rating. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 459–463. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.002>

Wang, W., Chen, L., Xiong, M., & Wang, Y. (2023). Accelerating AI Adoption with Responsible AI Signals and Employee Engagement Mechanisms in Health Care. *Information Systems Frontiers*, 25(6), 2239–2256. <https://doi.org/10.1007/s10796-021-10154-4>

Wang, Z., Guo, Y., Myers, K. G., Heintz, R., Peng, Y.-H., Maarek, J.-M. I., & Holschneider, D. P. (2015). Exercise alters resting-state functional connectivity of motor circuits in parkinsonian rats. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 536–544. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.016>

Wissel, B. D., Greiner, H. M., Glauser, T. A., Holland-Bouley, K. D., Mangano, F. T., Santel, D., Faist, R., Zhang, N., Pestian, J. P., Szczesniak, R. D., & Dexheimer, J. W. (2020). Prospective validation of a machine learning model that uses provider notes to

identify candidates for resective epilepsy surgery. *Epilepsia*, 61(1), 39–48. <https://doi.org/10.1111/epi.16398>

Wulff, A., Mast, M., Hassler, M., Montag, S., Marschollek, M., & Jack, T. (2020). Designing an openEHR-Based Pipeline for Extracting and Standardizing Unstructured Clinical Data Using Natural Language Processing. *Methods of Information in Medicine*, 59, e64–e78. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716403>

Xu, Q., Xie, W., Liao, B., Hu, C., Qin, L., Yang, Z., Xiong, H., Lyu, Y., Zhou, Y., & Luo, A. (2023a). Interpretability of Clinical Decision Support Systems Based on Artificial Intelligence from Technological and Medical Perspective: A Systematic Review. *Journal of Healthcare Engineering*, 2023, 9919269. <https://doi.org/10.1155/2023/9919269>

Xu, Q., Xie, W., Liao, B., Hu, C., Qin, L., Yang, Z., Xiong, H., Lyu, Y., Zhou, Y., & Luo, A. (2023b). Interpretability of Clinical Decision Support Systems Based on Artificial Intelligence from Technological and Medical Perspective: A Systematic Review. *Journal of Healthcare Engineering*, 2023, 9919269. <https://doi.org/10.1155/2023/9919269>

Yang, Z., Huang, Y., Jiang, Y., Sun, Y., Zhang, Y.-J., & Luo, P. (2018). Clinical Assistant Diagnosis for Electronic Medical Record Based on Convolutional Neural Network. *Scientific Reports*, 8(1), 6329. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24389-w>

Yao, X., Rushlow, D. R., Inselman, J. W., McCoy, R. G., Thacher, T. D., Behnken, E. M., Bernard, M. E., Rosas, S. L., Akfaly, A., Misra, A., Molling, P. E., Krien, J. S., Foss, R. M., Barry, B. A., Siontis, K. C., Kapa, S., Pellikka, P. A., Lopez-Jimenez, F., Attia, Z. I., ... Noseworthy, P. A. (2021). Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: A pragmatic, randomized clinical trial. *Nature Medicine*, 27(5), 815–819. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01335-4>

- Yu, M., Roane, D. M., Miner, C. R., Fleming, M., & Rogers, J. D. (2004). Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 12(2), 221–226.
- Yu, V. L., Fagan, L. M., Wraith, S. M., Clancey, W. J., Scott, A. C., Hannigan, J., Blum, R. L., Buchanan, B. G., & Cohen, S. N. (1979). Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts. *JAMA*, 242(12), 1279–1282.
- Zeighami, Y., Fereshtehnejad, S.-M., Dadar, M., Collins, D. L., Postuma, R. B., & Dagher, A. (2019). Assessment of a prognostic MRI biomarker in early de novo Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, 24, 101986. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101986>
- Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., Arnulf, I., Chaudhuri, K. R., Morgan, J. C., Gronseth, G. S., Miyasaki, J., Iverson, D. J., Weiner, W. J., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2010). Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(11), 924–931. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f24>
- Zhang, S., Qin, Y., Wang, J., Yu, Y., Wu, L., & Zhang, T. (2023). Noninvasive Electrical Stimulation Neuromodulation and Digital Brain Technology: A Review. *Biomedicines*, 11(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061513>
- Zhao, Y. J., Wee, H. L., Chan, Y.-H., Seah, S. H., Au, W. L., Lau, P. N., Pica, E. C., Li, S. C., Luo, N., & Tan, L. C. S. (2010). Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(6), 710–716. <https://doi.org/10.1002/mds.22875>

Zhu, J., Cui, Y., Zhang, J., Yan, R., Su, D., Zhao, D., Wang, A., & Feng, T. (2024). Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Healthy Longevity*, 5(7), e464–e479. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00094-1)

Zihni, E., Madai, V. I., Livne, M., Galinovic, I., Khalil, A. A., Fiebach, J. B., & Frey, D. (2020). Opening the black box of artificial intelligence for clinical decision support: A study predicting stroke outcome. *PloS One*, 15(4), e0231166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231166>

7. Ringraziamenti

Questa tesi è frutto di un lungo lavoro di collaborazione con tutta la Clinica di Neuroriabilitazione dell'Azienda Ospedali Riuniti di Torrette. Questo anno di permanenza in Clinica mi ha permesso di vedere da vicino cosa significa vivere con malattie croniche e disabilitanti come la Malattia di Parkinson e di apprezzare ancora di più tutto lo studio e la ricerca che qui vengono incessantemente svolti per permettere un miglioramento o per lo meno, una maggiore stabilità i pazienti e alle persone che si prendono cura di loro.

Vorrei ringraziare in particolar modo la Professoressa Ceravolo per avermi permesso di inserirmi in questo progetto così importante anche se ancora agli albori, per la puntualità, la precisione, la correttezza e la grande professionalità che ha sempre riservato a me e al lavoro svolto insieme in questi mesi. Svolgere questa tesi insieme a lei mi ha permesso di imparare tanto sulla complessità della Malattia di Parkinson, dal punto di vista medico e scientifico, ma soprattutto da quello umano, permettendomi di venire a contatto con le sfide e le difficoltà che i pazienti e le loro famiglie affrontano ogni giorno.

Ringrazio la Professoressa Andrenelli, per la gentilezza, la delicatezza e la disponibilità che ha sempre avuto nei miei confronti e per il tempo e il lavoro dedicato alla realizzazione di questo progetto di tesi.

Grazie infinite al Dottor Nicolò Baldini, che non ringrazierò mai abbastanza per avermi preso sotto la sua ala e ed essersi fatto avanti per primo ogni volta che avevo bisogno di aiuto. Sapere di poter contare su di te mi ha fatto vivere questo percorso con molta più serenità.

Infine, un grazie anche alla Professoressa Capecci, che anche se non direttamente coinvolta in questo progetto, ho avuto modo di incontrare più volte in Clinica, per la gentilezza e cura che mi ha sempre riservato e che ho potuto vedere anche nei confronti dei suoi pazienti.