



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in MEDICINA E CHIRURGIA

CHE COSA TI È SFUGGITO?

**STUDIO DEI MOVIMENTI OCULARI
NEI MALATI DI PARKINSON
CON SINDROME DI PISA**

Relatore: Chiar.ma
**Prof.ssa Maria Gabriella
Ceravolo**

Tesi di Laurea di:
Nicolò Baldini

A.A. 2019/2020

INDICE

MALATTIA DI PARKINSON.....	4
FATTORI DI RISCHIO	6
PATOGENESI	11
CLINICA.....	19
DIAGNOSI.....	27
DISTURBI COGNITIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON	35
DEFINIZIONE	35
EPIDEMIOLOGIA.....	37
PATOGENESI	39
DIAGNOSI.....	42
TRATTAMENTO.....	45
DISTURBI DELLA POSTURA NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	46
DIFETTI CAPO E COLLO.....	50
<i>Anterocollo</i>	50
DIFETTI DEL TRONCO.....	53
<i>Camptocormia</i>	53
<i>Sindrome Di Pisa</i>	60
CONTRIBUTO SPERIMENTALE	69
INTRODUZIONE.....	69
MATERIALI E METODI.....	72
<i>Disegno Dello Studio</i>	72
<i>Popolazione</i>	72
<i>Protocollo Di Valutazione Clinica</i>	73
<i>Protocollo Di Valutazione Del Pattern Di Esplorazione Visiva</i>	77
<i>Strumentazione</i>	79
<i>Parametri Di Tracciamento Oculare</i>	80
<i>Analisi Dei Dati Eye-Tracking</i>	80
<i>Analisi Statistica</i>	84
RISULTATI.....	84
<i>Analisi Descrittiva</i>	84
<i>Analisi Dei Risultati Del Primo Set Di Stimoli (Benton Jlo) all'eye Tracking</i>	87
<i>Analisi Dei Risultati Del Secondo Set Di Stimoli All'eye Tracking</i>	98
DISCUSSIONE.....	107
CONCLUSIONI.....	110
BIBLIOGRAFIA:.....	112

MALATTIA DI PARKINSON

“Tremore involontario associato a diminuzione della forza muscolare; a volte immobilità totale persino con un sostegno; propensione a inclinare il corpo in avanti e a passare da un’andatura normale a un movimento di corsa; i sensi e l’intelletto rimangono intatti” (Parkinson 2002). Nel 1817, a Londra, con queste parole James Parkinson descrisse per la prima volta la condizione patologica, che lui definì “Paralisi Agitante”: Fu poi Jean Martin Charcot, neurologo francese, a coniare per la prima volta il termine “Malattia di Parkinson”: riprese la descrizione del medico inglese e vi aggiunse alcuni sintomi importanti, tra cui la rigidità (Goetz 2011).

Ai giorni d’oggi la Malattia di Parkinson rappresenta una delle principali patologie neurologiche, in particolare, tra quelle neurodegenerative, è seconda solo alla Malattia di Alzheimer (Hirtz et al. 2007).

Viene definita come disordine neurodegenerativo cronico progressivo caratterizzato da sintomi motori e non motori. Nella patogenesi della Malattia di Parkinson, un ruolo centrale lo ha la perdita dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (Agid 1991). Questa porta ad una riduzione dei livelli di dopamina a livello dello striato e delle vie che da esso originano. Un altro aspetto caratteristico è l’accumulo intracellulare di alfa-sinucleina che porta alla formazione dei Corpi e dei Neuriti di Lewy (Spillantini et al. 1997; Masters et al. 2011; Goedert et al. 2013). Tuttavia, la patogenesi non è ancora stata definita chiaramente e diversi sono i neurotrasmettitori coinvolti, così come lo sono anche strutture diverse rispetto ai nuclei della base. Un complesso intreccio tra fattori genetici e ambientali sembra essere alla base del processo patologico che si manifesta con la sintomatologia caratteristica della Malattia di Parkinson.

Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico la Malattia di Parkinson risulta essere la patologia neurodegenerativa più frequente dopo la Malattia di Alzheimer (Hirtz et al. 2007). In particolare, la prevalenza nella popolazione generale è pari a 0,3% (Raza, Anjum, and Shakeel 2019), mentre l'incidenza a 14/100.000. L'entità di questi dati aumenta con l'aumentare dell'età: la prevalenza è pari a circa l'1% in soggetti con età superiore ai 60 anni e al 3% se superiore agli 80, mentre l'incidenza arriva fino a 160/100.000 nei soggetti con età superiore ai 65 anni (Hirtz et al. 2007; Antony et al. 2013). In Italia l'incidenza è pari a 23/1.000 e aumenta fino a 75-84 anni per poi diminuire (Pupillo et al. 2016). Si ipotizza che tale diminuzione dell'incidenza possa essere associata ad un aumento, in tale fascia d'età, delle diagnosi di demenza, che rappresenta un fattore di esclusione per la diagnosi di Malattia di Parkinson. (Ascherio and Schwarzschild 2016). Nonostante questa forte associazione con l'età, circa il 3-5% dei casi esordiscono in soggetti con età inferiore ai 40 anni (Schrag and Schott 2006). Considerando questi dati alla luce dell'aumentata sopravvivenza media della popolazione generale e del miglioramento delle terapie, la frequenza e l'incidenza della Malattia di Parkinson sono destinate a crescere. Si prospetta un aumento di circa il 50% dei casi nel 2030, circa 9.3 milioni di individui nel mondo. Rappresenterà quindi una delle principali problematiche in termini di salute pubblica, determinando un importante aumento dei costi sia diretti che indiretti (Dorsey et al. 2007; Sherer et al. 2012; Raza, Anjum, and Shakeel 2019). Come riportato da Aschenio & Schwarzschild, le aree geografiche in cui l'incidenza risulta maggiore sono Europa, America e Asia, in particolare sono più frequentemente colpite le razze con minore presenza di melanina. Il sesso maschile

risulta essere maggiormente interessato con un rapporto che oscilla tra 1.3 e 2 su 1. (Ascherio and Schwarzschild 2016)

In particolare, il rischio di andare incontro a Malattia di Parkinson nella propria vita è pari al 2% nell'uomo, all'1.3% nella donna, stimato in soggetti di 40 anni (Elbaz et al. 2002).

Fattori Di Rischio

In base a quanto detto precedentemente, la Malattia di Parkinson è una patologia frequente. Attualmente non sono disponibili terapie che ne blocchino o rallentino il processo evolutivo, poiché ancora non sono completamente noti i meccanismi che lo regolano. È per questo che è fondamentale individuare da una parte i fattori di rischio, dall'altra i fattori protettivi, i quali potrebbero avere un ruolo nella patogenesi della Malattia di Parkinson, così da poter agire "a monte" riducendone il rischio.

Un ruolo centrale lo riveste l'età, che rappresenta il più significativo fattore di rischio per lo sviluppo della Malattia di Parkinson, come evidenziato anche dai dati epidemiologici precedentemente riportati (Hindle 2010).

La patogenesi probabilmente è multifattoriale, quindi genetica e ambiente sono fortemente interconnessi. Tuttavia, nel 5-10% dei casi si è di fronte ad una forma familiare di malattia caratterizzata da un'ereditarietà di tipo Mendeliano (autosomico dominante o recessivo)(Warner and Schapira 2003; Cookson, Xiromerisiou, and Singleton 2005). Sono considerati associati alla Malattia di Parkinson più di 20 loci (Nalls et al. 2014). Uno dei più importanti, nonché il primo di cui è stata dimostrata l'associazione, è il gene SNCA, il quale codifica per l'alfa-sinucleina, la componente principale dei Corpi di Lewy, segno caratteristico della Malattia di Parkinson (Polymeropoulos et al. 1997). SNCA risulta mutato nelle forme autosomiche

dominanti, così come il gene LRRK2, mentre PINK 1, ATP13A2, PARK7 (DJ-1), PARK2 (Parkina) nelle forme autosomiche recessive (Antony et al. 2013). Inoltre, un altro importante fattore genetico, che determina un aumento del rischio di oltre 5 volte, è la mutazione al gene GBA, il quale è responsabile della produzione di beta-glucocerebrosidasi ed è mutato nella Malattia di Gaucher (E. Sidransky et al. 2009; Ellen Sidransky and Lopez 2012).

Oltre la genetica, vi sono dei fattori ambientali e l'esposizione porta ad un probabile aumento del rischio di Malattia di Parkinson rispetto alla popolazione generale.

Tra i fattori ambientali, un ruolo importante lo hanno alcuni pesticidi: il Rotenone, che porta ad un'inibizione del I complesso mitocondriale, e il Paraquat, che causa stress ossidativo. Questa associazione è stata individuata partendo dall'osservazione dell'attività neurotossica del metabolita MPTM, il quale ha una struttura molto simile al pesticida Paraquat (Baldi et al. 2003; Tanner Caroline M. et al. 2011).

È stato ipotizzato che anche la dieta possa influire sull'aumento del rischio di Malattia di Parkinson, in particolare bere acqua di pozzo oppure consumare elevate quantità di prodotti derivanti dal latte. In particolare quest'ultima associazione, più presente negli uomini che nelle donne, sembra esser legata al fatto che i latticini determinano una riduzione dell'azione dell'urato, importante fattore antiossidante endogeno (Choi et al. 2004; Jiang et al. 2014; Ascherio and Schwarzschild 2016). D'altra parte, invece, un deficit di vitamina D è di comune riscontro nella Malattia di Parkinson, per questo è stato ipotizzato che possa avere un ruolo prognostico. (Ding et al. 2013)

Altro possibile fattore di rischio è un importante introito di ferro, per esempio con la dieta (Dexter et al. 1989).

Vi sono anche dei farmaci, per i quali è stato ipotizzato un aumento del rischio, in particolare i Beta-Bloccanti, i farmaci antipsicotici, come per esempio l'Aloperidolo o il Risperidone oppure sostanze voluttuarie come le metanfetamine. (Kalia and Lang 2015; Ascherio and Schwarzschild 2016).

Come visto precedentemente, il sesso maschile risulta essere maggiormente interessato rispetto al femminile (Elbaz et al. 2002; Ascherio and Schwarzschild 2016). Questo potrebbe essere legato a motivi ormonali. A riprova di ciò Ascherio et al. hanno registrato un aumento del rischio superiore al 33% in donne in menopausa che, per motivi oncologici, avevano assunto terapie ormonali estrogeniche (Ascherio et al. 2004).

Vi sono anche delle condizioni patologiche, che sono associate ad una maggiore probabilità di Malattia di Parkinson rispetto alla popolazione generale. Una di queste è il diabete mellito di tipo 2. Questo probabilmente è dovuto al fatto che le due patologie condividono degli aspetti a livello fisiopatologico, uno su tutti, la disfunzione a livello mitocondriale (Ascherio and Schwarzschild 2016). Vi è inoltre un'associazione ben documentata con il melanoma, in cui si è riscontrato un aumento del rischio che arriva fino al 44%. Questo è spiegato da diverse teorie, tra cui il fatto che la base genetica sia in parte comune. Infatti, le due patologie condividono alcuni fattori di rischio, tra cui per esempio il colore chiaro dei capelli, e altri protettivi, tra cui il fumo, la caffeina e i telomeri più corti. E' stato anche dimostrato che, in una famiglia con storia positiva di melanoma, il rischio di Malattia di Parkinson era aumentato (H. Wang et al. 2008; Xiang Gao et al. 2009; X Gao et al. 2009; F. Song et al. 2012; Lofffield et al. 2015). Come detto precedentemente, il gene GBA è mutato nella Malattia di Gaucher e, in alcuni casi, è stato riscontrato esserlo anche nella Malattia di Parkinson (E. Sidransky et al. 2009; Ellen Sidransky and Lopez 2012). Quindi è importante tenere in considerazione la possibile

relazione che lega le due patologie. Un'altra associazione ipotizzata è quella tra Malattia di Parkinson e traumi cranici, tuttavia è dibattuto quale sia la causa e quale l'effetto. Una rottura della barriera ematoencefalica, infiammazioni persistenti a livello cerebrale, disfunzioni mitocondriali, aumento del rilascio di glutammato o accumulo di alfa-sinucleina sono effetti che si possono avere in caso di trauma. Questi sono anche fattori importanti nella patogenesi della Malattia di Parkinson. In particolare è stato dimostrato che il rischio è alto nel breve periodo, mentre tende a diminuire nel tempo (Marras et al. 2014). D'altra parte è stato anche ipotizzato un rapporto inverso, cioè che sia la Malattia di Parkinson, ancora non diagnosticata, a causare cadute con conseguenti traumi cranici. Questo soprattutto alla luce del fatto che vi è una fase prodromica lunga e, a volte, la malattia rimane senza diagnosi per anni (Rugbjerg et al. 2008; Ascherio and Schwarzschild 2016).

D'altro canto, ci sono anche dei fattori protettivi, che portano ad una riduzione del rischio. Innanzitutto, è importante tenere in considerazione lo stile di vita. E' fondamentale svolgere attività fisica in modo costante, poiché è stato ipotizzato che questa aumenti i livelli di urato e il rilascio di fattori neurotrofici, e regoli il metabolismo della dopamina (Kalia and Lang 2015). In particolare, Chen et al. hanno riscontrato una riduzione del rischio pari al 34% (Chen et al. 2005). E' importante affiancare ad una frequente attività fisica anche una dieta corretta, ricca di frutta, verdura e pesce (Xiang Gao et al. 2007). Sembra anche un aumentato introito di cibi ricchi in flavonoidi abbia avere un ruolo protettivo (X. Gao et al. 2012). Thacker et al. hanno, invece, dimostrato che una riduzione del rischio di oltre il 70% è presente nei fumatori di tabacco. In particolare hanno osservato che, quando il soggetto fuma in modo costante, il rischio diminuisce, ma, nel momento in cui dovesse smettere di fumare, questo aumenterebbe nuovamente (Thacker et al.

2007). È stato anche proposto che la malattia di Parkinson determini una riduzione della responsività alla nicotina, al punto da considerare la cessazione dell'abitudine tabagica come uno dei sintomi caratteristici della fase prodromica (Ritz et al. 2014). Un altro possibile fattore protettivo è rappresentato da una bevanda molto comune, il caffè: la caffeina, antagonista dei recettori A₂ dell'adenosina, ha un ruolo neuroprotettivo nei modelli animali (K. Xu et al. 2010; Kachroo, Irizarry, and Schwarzschild 2010). Inoltre, basse dosi di caffeina hanno anche effetto terapeutico sulla rigidità, sulla bradicinesia e sul freezing della marcia (Kitagawa, Houzen, and Tashiro 2012; Postuma, Lang, et al. 2012; Schwarzschild 2012). Non solo il caffè ha questo effetto, ma anche il tè è stato dimostrato avere un ruolo protettivo, indipendentemente dall'intake totale di caffeina. In particolare, coloro che bevono tè nero hanno un rischio minore rispetto ai non bevitori. Non solo quest'ultimo, ma anche il tè verde sembra avere effetto nel proteggere da Malattia di Parkinson (Levites et al. 2001; G. Hu et al. 2007; Tan et al. 2008). Tenendo in considerazione che una delle componenti alla base della fisiopatologia della Malattia di Parkinson è legata ad uno stato infiammatorio cronico e una disregolazione del sistema immunitario, anche i farmaci anti infiammatori non steroidei hanno un ruolo protettivo, in quanto riducono l'attivazione della microglia. In particolare, quello che sembra avere un'efficacia maggiore è l'ibuprofene (Miyazaki 2008; Tsuji et al. 2009). Non solo i FANS, ma anche le statine è stato ipotizzato che determinino una riduzione del rischio, poiché sono anch'esse dei potenti antinfiammatori e immunomodulanti (Human et al. 1997). Un'altra classe di farmaci considerata un possibile neuro protettore nei confronti della Malattia di Parkinson è quella dei Calcio Antagonisti. Gudala, Kanukula et Bansal hanno riscontrato una riduzione del rischio pari al 19% nei soggetti in trattamento con questa classe di medicinali (Ritz et al. 2010; Pasternak et al. 2012; Gudala, Kanukula, and Bansal 2015). Oltre a quanto

detto, anche alti livelli di urato a livello plasmatico hanno un ruolo protettivo contro il danno e la perdita dei neuroni dopaminergici, poiché sono potenti antiossidanti (Duan et al. 2002; Guerreiro et al. 2009).

Patogenesi

Nella Malattia di Parkinson vi sono due aspetti patologici caratteristici: da una parte la deplezione neuronale e la gliosi della pars compacta della Sostanza Nera sottocorticale, dall'altra la presenza di ammassi proteici intranucleari rotondeggianti, definiti Corpi Lewy, se presenti a livello del soma neuronale, Neuriti di Lewy, se a livello dei processi neuronali (Agid 1991; Spillantini et al. 1997; Masters et al. 2011; Goedert et al. 2013).

Dal punto di vista neurofisiopatologico si definisce la Malattia di Parkinson come una riduzione del 80% del contenuto di dopamina nello striato e una perdita di circa il 60% dei neuroni dopaminergici a livello della pars compacta della Sostanza Nera, in particolare l'area prevalentemente interessata è quella ventrolaterale. Questa è la lesione che si ritiene responsabile della sintomatologia motoria classica (Agid 1991). Tuttavia, l'insieme dei sintomi è molto vario, tant'è che sono presenti anche altre aree in cui si riscontra perdita di neuroni: Locus Coeruleus, Nucleo basale di Meynert, nucleo peduncolopontino, nuclei del Rafe, nucleo dorsale motore del Vago, l'amigdala e l'ipotalamo. Di conseguenza, la deplezione neurotrasmettoriale non riguarda solo la dopamina, ma sono coinvolte, se pur in minor misura, anche noradrenalina, serotonina e acetilcolina (Dickson 2012).

A questa riduzione del numero di neuroni, come detto precedentemente, si accompagna la presenza di agglomerati intracellulari, la cui componente principale è l'alfa-sinucleina che, a causa di un'alterazione strutturale, diviene insolubile e si

aggrega, formando i Corpi e i Neuriti di Lewy (Spillantini et al. 1997; Masters et al. 2011; Goedert et al. 2013). Questi si localizzano non solo a livello corticale, ma anche nelle strutture midollari e del sistema nervoso autonomo. Sono stati riscontrati a livello del sistema nervoso enterico, del plesso cardiaco, dei nervi vago, sciatico e cutanei, delle ghiandole salivari e della midollare del surrene (Iwanaga et al. 1999; Fumimura et al. 2007; Beach et al. 2010; Del Tredici et al. 2010).

Nell'analisi della fisiopatologia della Malattia di Parkinson consideriamo in primo luogo quelle che sono le mutazioni principali che si ritrovano in quel 5-10% di forme familiari (Warner and Schapira 2003; Cookson, Xiromerisiou, and Singleton 2005).

Il primo gene che è stato individuato come responsabile di una forma di parkinsonismo ereditario autosomico dominante è stato il gene SNCA responsabile della sintesi di alfa sinucleina (Polymeropoulos et al. 1997). Questo gene può essere coinvolto da tipi di mutazioni differenti, ma tutte accomunate da perdita di solubilità con conseguente maggiore tendenza all'aggregazione e precipitazione a livello intracellulare dell'alfa sinucleina (Kalia and Lang 2015).

D'altra parte, la maggior parte delle forme ereditarie sono caratterizzate da mutazioni a livello del gene LRRK2 (Healy et al. 2008), il quale è coinvolto nel controllo della morfologia e dell'autofagia a livello mitocondriale (Raza, Anjum, and Shakeel 2019). Oltre a ciò, nell'uomo, induce anche anomalie funzionali dei neuroni dopaminergici (Aasly et al. 2010). Vi sono anche altri geni responsabili delle forme ad ereditarietà autosomica recessiva come Parkin o PINK1, i quali hanno un ruolo importante nel controllo della qualità mitocondriale, in particolare del processo che porta all'eliminazione dei mitocondri danneggiati, definito mitofagia, che risulta quindi compromesso (Lee, Giordano, and Zhang 2012). Il gene DJ1 è meno frequentemente coinvolto, tuttavia, se mutato, determina sia un accumulo di aggregati di alfa sinucleina, sia un'alterazione della funzionalità mitocondriale

(Kojima et al. 2016; C.-Y. Xu et al. 2017; Strobbe et al. 2018). Inoltre, mutazioni del gene ATP13A2 riducono la funzione lisosomiale, così come il gene responsabile della sintesi della glucocerebrosidasi 1 (Gba1) (Antony et al. 2013; W. Wang et al. 2016).

Da quello che emerge dalla genetica, i principali meccanismi intracellulari coinvolti nella patogenesi della Malattia di Parkinson sono un'anomala omeostasi proteica con accumulo di proteine insolubili, una disfunzione a livello mitocondriale e sinaptico. Questo determina, di conseguenza, anche stress ossidativo e neuroinfiammazione.

L'alfa sinucleina riveste quindi un ruolo importante. Nel dettaglio, diverse sono le alterazioni che ne portano all'aggregazione, tra queste la fosforilazione della Serina in posizione 129 oppure il suo ripiegamento incorretto (Breydo, Wu, and Uversky 2012; Karampetsou et al. 2017). I corpi di Lewy, accumulandosi nel soma dei neuroni e nei loro processi, determinano: riduzione dei livelli delle Heat shock protein 70 e 40 con conseguente limitazione della loro funzione di sorveglianza (Auluck et al. 2002); compromissione dei meccanismi autofagici determinando l'inibizione, per esempio, del proteasoma (Zondler et al. 2017). Interferiscono anche con i meccanismi di trasporto intracellulare, in particolare a livello dei microtubuli, causando alterazioni della funzionalità sinaptica e dell'omeostasi neuronale (Sheng and Cai 2012). È stato anche dimostrato che alcune forme mutate di alfa sinucleina hanno la capacità di interferire con i meccanismi autofagici mediati dagli chaperone molecolari, inibendo così la loro stessa degradazione (Martinez-Vicente et al. 2008). Ciò si va ad aggiungere all'alterazione dei meccanismi lisosomiali mediati, per esempio, da mutazioni a livello di ATP13A2 (Antony et al. 2013). È importante tenere in considerazione che vi sono sia forme di Malattia di Parkinson in cui i corpi di Lewy sono assenti, come per esempio in caso di mutazione a Parkin (Antony et

al. 2013), sia condizioni in cui vi sono anche altri aggregati proteici intracellulari, tra questi le placche di beta amiloide o proteine tau iperfosforilate caratteristiche della Malattia di Alzheimer. Le medesime formazioni intracellulari sono state riscontrate nel 50% dei casi di concomitante presenza di demenza e Malattia di Parkinson (Irwin et al. 2012; Irwin, Lee, and Trojanowski 2013).

Considerando le principali mutazioni responsabili delle forme familiari, notiamo come non sia coinvolta solo l'alfa sinucleina ma anche alterazioni a livello mitocondriale. Questi organelli cellulari rivestono un ruolo molto importante nella patogenesi della Malattia di Parkinson, come dimostrato anche dall'intossicazione da MPTP, un composto secondario che si forma durante la sintesi di Meperidina, che porta allo sviluppo di un parkinsonismo irreversibile. In particolare, questa sostanza provoca l'inibizione irreversibile del Complesso I, NADH deidrogenasi, a livello della catena mitocondriale di trasporto degli elettroni (Langston et al. 1983; Cleeter, Cooper, and Schapira 1992). I neuroni dopaminergici presenti a livello della Sostanza Nera sono una popolazione cellulare ad alto rischio di degenerazione in quanto presentano lunghi processi neuronali verso lo striato, sono privi di mielina e hanno un alto grado di arborizzazioni e un alto numero di sinapsi (Matsuda et al. 2009; Bolam and Pissadaki 2012). Sono anche i neuroni che consumano più energia a livello del Sistema Nervoso Centrale (Surmeier and Sulzer 2013). Ne consegue che una disfunzione mitocondriale comporta una riduzione dei livelli energetici necessari affinché tali neuroni possano svolgere la propria funzione nel migliore dei modi. Tuttavia, il deficit energetico non è l'unico problema legato ai mitocondri, poiché questi sono degli organelli che hanno un ruolo molto importante anche nel regolare i livelli delle specie reattive dell'ossigeno, con conseguente aumento dello stress ossidativo a livello dei neuroni dopaminergici. Questo è anche aggravato dal fatto che questi ultimi presentano elevati livelli di calcio intracellulare,

determinando, fisiologicamente, un aumento dei livelli basali di stress ossidativo a livello mitocondriale (Kalia and Lang 2015). Il calcio non è l'unico ione importante nella patogenesi della Malattia di Parkinson, lo è anche il ferro. Quest'ultimo, attraverso la reazione di Fenton e Haber Weiss, reagisce con gli ioni perossido e superossido, prodotti dal metabolismo mitocondriale, formando radicali ossidrilici, i ROS più pericolosi per il sistema nervoso (Antony et al. 2013). A ciò si aggiunge che la zona del cervello che presenta i più elevati livelli di ferro è la Sostanza Nera stessa e la neuromelanina ha la capacità di legarlo con un'elevata affinità. È stato infatti dimostrato che, a tale livello, nei soggetti con forme di Parkinson sia familiare che idiopatico sono presenti maggiori livelli di ferro rispetto al normale (Hallgren and Sourander 1958; Riederer et al. 1992; Ben-Shachar, Riederer, and Youdim 1991; Schweitzer et al. 2007). Vi è quindi un elevato stress ossidativo che causa alterazioni non solo a livello intracellulare, ma anche a livello delle fisiologiche vie di segnale (Orhan et al. 2004). A ciò si aggiungono anche i danni a livello del DNA mitocondriale: nei soggetti con Malattia di Parkinson vi è un maggior numero di delezioni e l'entità di quest'ultime correla con l'avanzare del processo patologico (Sterky et al. 2011).

Un esempio di delezione è quella del Fattore Di Trascrizione Mitocondriale A, che, in modelli murini noti come MitoPark, causa l'insorgenza dei sintomi classici della patologia (Sterky et al. 2011). Oltre a quanto già detto, vi è anche l'accumulo dei mitocondri danneggiati, poiché il processo fisiologico che ne regola l'eliminazione, definito Mitofagia, è soppresso. Un esempio di ciò lo si può riscontrare nelle forme familiari in cui vi siano mutazioni a PINK1 e Parkin. (Shiba-Fukushima et al. 2012; Lee, Giordano, and Zhang 2012).

I mitocondri hanno quindi un ruolo molto importante nella patogenesi della Malattia di Parkinson, ma non esclusivo. Nalls et al. hanno condotto una meta-analisi in cui,

basandosi su dati provenienti da studi di associazione genome-wide hanno ipotizzato anche un possibile ruolo dell'immunità innata (Nalls et al. 2014). A conferma, come visto in precedenza, i farmaci anti infiammatori non steroidei sono considerati fattori protettivi (Miyazaki 2008; Tsuji et al. 2009). In particolare negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta, anche, verso la Microglia, la quale ha un comportamento bivalente: in caso di bassi livelli di stress produce citochine anti infiammatorie, mentre, nella condizione opposta, rilascia citochine proinfiammatorie che attivano la risposta immunitaria contro il patogeno (Antony et al. 2013). Tuttavia la maggior parte degli studi concorda sul fatto che la neuroinfiammazione sia secondaria ai meccanismi patogenetici alla base della Malattia di Parkinson, ma che, stimolando poi la produzione di ROS e citochine proinfiammatorie, abbia un ruolo attivo nella neurodegenerazione dei neuroni dopaminergici. A ciò si aggiunge che a livello della Sostanza Nera si ha la più bassa concentrazione di astrociti, i quali modulano la risposta della microglia. Quest'ultima è ulteriormente stimolata dalla presenza di neuromelanina (Glass et al. 2010; Rocha et al. 2012; Zecca et al. 2008).

Il processo patogenetico caratteristico della Malattia di Parkinson si instaura anni prima rispetto all'insorgenza dei sintomi motori classici. Braak et al. hanno proposto, quindi, un modello di evoluzione della malattia che parte dalla periferia per poi interessare in modo sequenziale le varie aree del Sistema Nervoso Centrale. Nel dettaglio hanno ipotizzato che l'accumulo di alfa sinucleina segua uno specifico pattern a partire dalla cavità nasale e dall'intestino per poi seguire una via ascendente verso le strutture del Sistema Nervoso Centrale. Successivamente Braak et al. hanno presentato una seconda e definitiva ipotesi definita "dual hit hypothesis": la patologia ha inizio a livello della cavità nasale e dei neuroni dell'intestino con la formazione dei Corpi di Lewy, che da qui, attraverso il nervo

vago e il tratto olfattivo, giungono a livello del Sistema Nervoso Centrale seguendo un pattern specifico e costante distinguibile in 6 stadi (vedi tabella nr.1) (H. Braak et al. 2003; Heiko Braak et al. 2003; Del Tredici et al. 2010). A conferma di questa modalità di diffusione degli aggregati di alfa sinucleina vi sono vari studi, tra questi Desplats et al. hanno dimostrato la propagazione di quest'ultima tra neuroni in coltura (Desplats et al. 2009). È stato osservato che la trasmissione tra cellule diverse di oligomeri di alfa sinucleina avviene anche tra cellule neuronali in modelli animali e nei pazienti (Antony et al. 2013). Inoltre, a seguito dell'iniezione di fibrille sintetiche di alfa sinucleina in varie regioni del cervello in topi sia transgenici che wild type, sono state osservate inclusioni intracellulari simili ai Corpi di Lewy sia zone vicine che distanti dal sito di iniezione (Luk, Kehm, Carroll, et al. 2012; Luk, Kehm, Zhang, et al. 2012; Sacino et al. 2013). Nello studio condotto da Kim et al. sono state iniettate delle fibrille di alfa sinucleina preformate a livello della tonaca muscolare duodenale e pilorica in un modello murino e ne è stata valutata l'eventuale diffusione con la fosforilazione della serina in posizione 129: questa è stata osservata prima a livello del nucleo dorsale motore del nervo vago, poi nelle porzioni caudali del rombencefalo, tra cui il locus coeruleus, e, successivamente, a livello dell'amigdala, del nucleo dorsale del raphe e della pars compacta della Sostanza Nera. Parallelamente alla diffusione dell'alfa sinucleina sono stati osservati anche l'insorgenza dei sintomi classici, sia motori che non, della Malattia di Parkinson. D'altra parte nei topi in cui era stata precedentemente eseguita una vagotomia e in quelli con una riduzione dei livelli di alfa sinucleina, hanno riscontrato che non si presentavano né diffusione delle fibrille né insorgenza della sintomatologia parkinsoniana (Kim et al. 2019). Questi dati confermano quindi l'ipotesi di Braak et al. e aprono importanti scenari su possibili terapie precoci che

permettano di intercettare la propagazione dell'alfa sinucleina e bloccarla precocemente prima che siano raggiunte le strutture centrali.

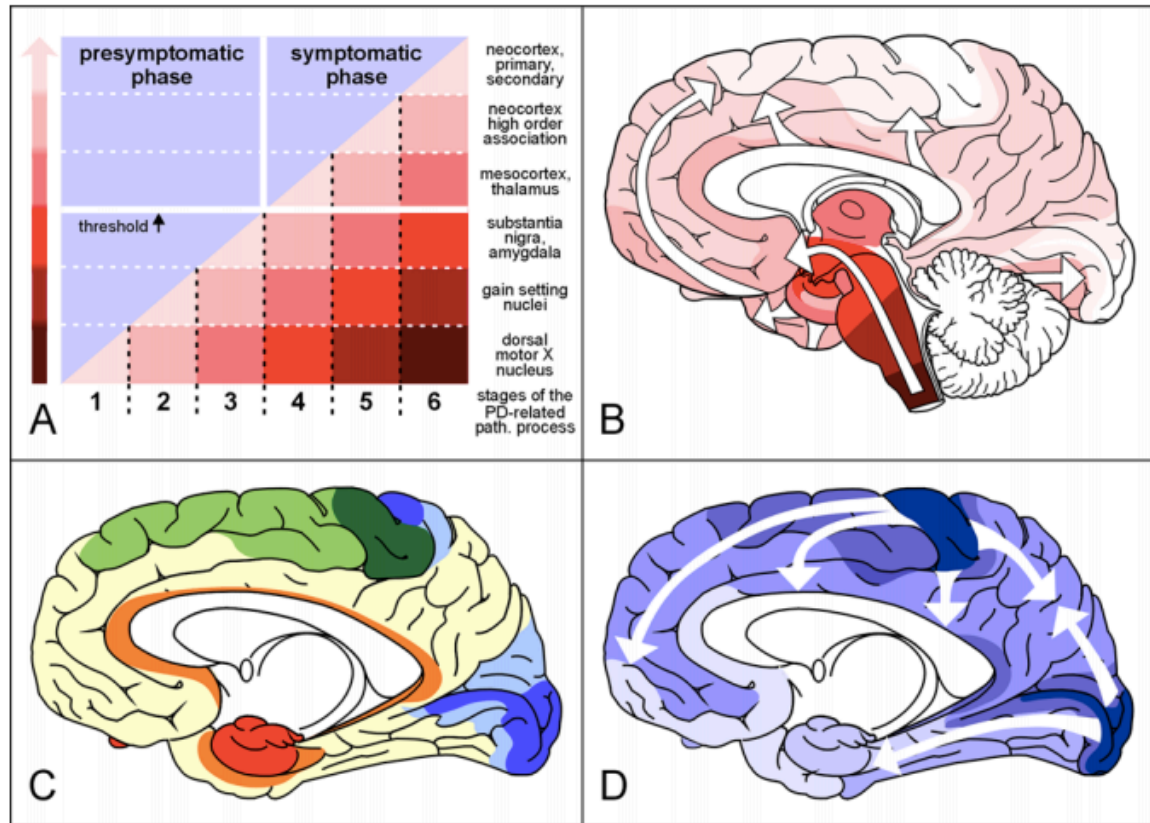


Fig. 1 Stadiazione di Braak (Heiko Braak et al. 2004)

È importante, inoltre, tenere in considerazione quello che è il ruolo dei neuroni dopaminergici a livello della Sostanza Nera. Quest'ultima appartiene ad un gruppo di strutture di sostanza grigia che hanno il ruolo di modulare le informazioni che provengono dai motoneuroni e sono dirette alla Corteccia Cerebrale. A livello della pars compacta della Sostanza Nera vi sono i neuroni dopaminergici che proiettano al Nucleo Striato, dove sono presenti neuroni gabaergici da cui si dipartono due vie: diretta e indiretta. La prima proietta verso il Globo Pallido interno o la pars reticolata della Sostanza Nera, da cui originano fibre gabaergiche che terminano a livello del talamo, il quale proietta poi verso la corteccia con fibre

glutammatergiche. Nella via indiretta, invece, le fibre gabaergiche, che partono dallo Nucleo Striato, si portano al Globo Pallido esterno, che proietta al Nucleo Subtalamico attraverso fibre gabaergiche. Da quest'ultimo partono fibre glutammatergiche dirette al Globo Pallido Interno, dal quale poi originano fibre gabaergiche dirette al talamo, come nella via diretta. Le due vie hanno, quindi, effetti opposti nella modulazione delle informazioni motorie dirette alla corteccia: la via diretta aumenta il flusso eccitatorio verso la corteccia, mentre l'indiretta lo riduce. La dopamina, rilasciata a livello della Sostanza Nera, agisce sui recettori dopaminergici presenti sui neuroni striatali: quelli della via diretta presentano recettori di tipo D1, eccitatori, mentre quelli della via indiretta recettori di tipo D2, inibitori. L'azione della dopamina, tuttavia, è controbilanciata dall'effetto dell'acetilcolina rilasciata dai neuroni interstriatali a livello del Nucleo Striato, che ha effetto opposto rispetto alla dopamina. Questo equilibrio garantisce che i movimenti volontari siano fluidi, continui e armonici (Fazl and Fleisher 2018). Nei soggetti con Malattia di Parkinson, a causa della deplezione dei neuroni dopaminergici e dei ridotti livelli di dopamina a livello dello Striato, si ha uno sbilanciamento in favore dell'acetilcolina con conseguente prevalenza della via indiretta, riduzione del flusso eccitatorio diretto alla corteccia e perdita della fluidità, continuità e armonia dei movimenti volontari (Rizzi and Tan 2017).

Clinica

Una classificazione clinica della Malattia di Parkinson stabilita da un Consensus ancora non è disponibile, nonostante questo ne vengono individuati 3 principali tipi: tremorigeno, rigido-acinetico e misto (Marras and Lang 2013). La prima forma è

caratterizzata dalla presenza di tremore, mentre gli altri sintomi motori possono essere assenti. Questi sono, invece, predominanti nella seconda, in particolare la rigidità e l'acinesia (Marras and Lang 2013; Kalia and Lang 2015). Oltre che dal punto di vista sintomatologico, le due forme si distinguono anche per severità, durata, impatto sulla qualità di vita e risposta alla terapia dopaminergica. La forma tremorigena è meno impattante sulla qualità di vita e la progressione di malattia è più lenta (Jankovic et al. 1990).

Parlando in generale delle manifestazioni cliniche della Malattia di Parkinson, distinguiamo due principali categorie di sintomi: motori e non motori. Tra i primi, bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale sono i sintomi principali da tenere in considerazione (Postuma et al. 2015b). A questi se ne aggiungono poi altri come l'ipomimia, la difficoltà nel cammino, tra cui il fenomeno del freezing o la difficoltà nel cambiare direzione, oppure la distonia (Kevin L Chou 2013; Sveinbjornsdottir 2016). Altrettanto importanti sono i sintomi non motori, poiché sono fortemente impattanti sulla qualità di vita, non sempre rispondono in maniera ottimale alla terapia medica e riguardano oltre il 90% dei pazienti (Löhle, Storch, and Reichmann 2009; Jain 2011). Tra questi vi sono per esempio problemi di tipo olfattorio, disfunzioni del sistema autonomico, sintomi psichiatrici e deficit cognitivi, disordini del sonno, affaticamento e dolore (Kalia and Lang 2015).

Un altro modo per considerare la sintomatologia parkinsoniana è la suddivisione della progressione di malattia in tre momenti, come descritto da Kalia et Lang e Sveinbjornsdottir (Kalia and Lang 2015; Sveinbjornsdottir 2016). Una prima fase prodromica in cui prevalgono i sintomi di tipo non motorio che compaiono anni prima della diagnosi di malattia: iposmia, costipazione, depressione, disordini del sonno in fase REM ed eccessiva sonnolenza diurna, ipotensione ortostatica, incontinenza

urinaria e disfunzione erettile (W. Poewe 2006; Kalia and Lang 2015; Sveinbjornsdottir 2016). Per esempio, i disturbi del sonno in fase REM è stimato che compaiano 12-14 anni prima della comparsa dei sintomi motori (Postuma, Aarsland, et al. 2012). Segue poi una seconda fase in cui si diagnostica la Malattia di Parkinson, qui prevalgono i sintomi motori. Nella maggior parte dei casi l'esordio è unilaterale e di moderata gravità. La risposta alla terapia è molto buona, se non ottima, quindi l'impatto sulla qualità di vita e sulle attività quotidiane è minimo, tanto che questa fase viene definita "luna di miele" (Sveinbjornsdottir 2016). Nonostante alcune segnalazioni sull'effetto neuroprotettivo di farmaci antiparkinsoniani (Dezsi and Vecsei 2017; Szökő et al. 2018), la maggior parte delle terapie a nostra disposizione sono sintomatiche e, di conseguenza, la progressione della malattia non viene interrotta o rallentata. Questo comporta un aumento del peso della terapia, sia in termini di dosaggi che di numero di farmaci richiesti. Infatti, le terapie per rallentare o prevenire la progressione della malattia rimangono al centro della ricerca (Kulisevsky, Oliveira, and Fox 2018). Quindi, da una parte si ha una graduale riduzione della risposta ai medicinali, dall'altra la comparsa delle complicazioni a lungo termine della terapia dopaminergica stessa. Segue poi una terza fase in cui si ha un'importante riduzione della qualità di vita per l'insorgenza dei sintomi non motori, assiali e legati al trattamento (Rodríguez-Violante et al. 2018; Tambasco, Romoli, and Calabresi 2018). In particolare è importante tenere in considerazione le fluttuazioni motorie legate alla terapia con Levodopa. Oltre il 70% dei pazienti va incontro a questa sintomatologia caratterizzata da acinesie di fine dose definite "wearing off", le quali sono correlate alla dose e alla risposta terapeutica del paziente. Iniziano a comparire quando la durata dell'effetto della Levodopa scende sotto le 4 ore, a fronte delle 6 o 7 iniziali. Possono essere corrette con l'aumento della dose o della frequenza di somministrazione (Rodríguez-Violante et al. 2018).

A queste si aggiungono anche fenomeni di OFF improvvisi non legati ai tempi di assunzione della terapia e vere e proprie fluttuazioni motorie caratterizzate dall'alternarsi di fasi ON con miglioramento dei sintomi e fasi OFF caratterizzate da intensa acinesia e rigidità. Quest'ultime sono caratteristiche delle fasi più avanzate di malattia (LeWitt 2015).

Analizzando nel dettaglio i sintomi motori, la bradicinesia è caratteristica e viene definita come rallentamento dell'inizio di un movimento volontario e perdita di fluidità nell'eseguirlo con una riduzione progressiva della velocità e dell'ampiezza (Hughes et al. 1992). Questo può portare poi a sintomi correlati come l'ipomimia, riduzione dell'espressività facciale, e la micrografia, l'ampiezza del movimento della mano diventa via via sempre minore durante la scrittura (Sveinbjornsdottir 2016). Questa sintomatologia viene spesso riferita dal paziente come stanchezza o debolezza e si manifesta con una ridotta manualità a livello delle dita, con una difficoltà ad alzarsi dalla sedia oppure ad aprire scatole o contenitori (Beitz 2014). Un altro sintomo caratteristico della Malattia di Parkinson è la presenza di tremore a livello degli arti. Circa l'80% dei pazienti ne riferisce la presenza (Gelb, Oliver, and Gilman 1999). Viene definito come tremore a riposo: la parte del corpo interessata non è direttamente coinvolta in un movimento ed ha una frequenza compresa tra i 4 e i 6 Hz (Postuma et al. 2015b). Inizialmente, è caratterizzato dalla tendenza del pollice e dell'indice ad entrare in contatto compiendo movimenti circolari (Jankovic 2008). Inizialmente tende ad interessare uno dei due arti superiori, per poi, con l'avanzare della malattia, progredire bilateralmente e, raramente, agli arti inferiori (Reich and Savitt 2019). A ciò si aggiunge anche la presenza di rigidità muscolare plastica che è riscontrabile all'esame obiettivo valutando il movimento passivo dell'articolazione del polso, che risulta essere non fluido, ma assimilabile al movimento di un ingranaggio, in particolare dei denti e della ruota (Postuma et al. 2015a). Un segno

caratteristico è anche la riduzione dell'oscillazione delle braccia durante il cammino. Tutto questo è legato ad aumento involontario del tono muscolare (Kwon et al. 2014; Hess and Hallett 2017). Un altro sintomo motorio importante è l'instabilità posturale che è causa di frequenti cadute. Si stima che queste siano presenti in oltre il 60% dei soggetti con Malattia di Parkinson e che il principale fattore predittivo sia l'età, insieme a durata della malattia, demenza, onset simmetrico e instabilità posturale e autonoma (Sveinbjornsdottir 2016). Qualora, invece, le cadute si verificano nelle prime fasi di malattia e non in età avanzata, bisogna prendere in considerazione altre diagnosi, come la Paralisi Sopranucleare Progressiva (Beitz 2014). A questi sintomi motori "classici" se ne aggiungono altri come la distonia. Quest'ultima è caratterizzata da una contrazione anormale sostenuta nel tempo che causa frequentemente anomalie nei movimenti e nella postura (Tolosa and Compta 2006). Nella maggior parte dei casi è legata alla terapia dopaminergica e può presentarsi sia nelle fasi OFF, coinvolgendo prevalentemente il piede, sia nelle fasi ON in forma di distonie di picco, più frequentemente a livello di collo e faccia (W. H. Poewe and Lees 1987; W. H. Poewe, Lees, and Stern 1988). A quanto detto si aggiungono anche difficoltà nella deambulazione: il fenomeno del freezing caratterizzato da blocchi motori improvvisi che perdurano per alcuni secondi, in particolare quando il soggetto deve iniziare il movimento, cambiare direzione oppure passare attraverso spazi stretti (Nutt et al. 2011). I pazienti con la Malattia di Parkinson presentano anche un'andatura caratteristica, detta "festinatio", in cui l'ampiezza diminuisce all'aumentare della frequenza dei passi (Nonnekes et al. 2019). Così come è usuale anche la postura curva assunta dal paziente. I sintomi motori coinvolgono anche la componente orale: difficoltà nella deglutizione, perdita di saliva, ma soprattutto difficoltà nel parlare. Vi è, infatti, ipofonia e palilalia, il soggetto ripete frasi e parole. I discorsi diventano molto frettolosi (Kevin L Chou 2013; Sveinbjornsdottir 2016).

Anche la vista può subire delle alterazioni, si riscontrano una ridotta frequenza di ammiccamento, visione offuscata e deficit nel rivolgere lo sguardo verso l'alto (Kevin L Chou 2013). Nelle fasi avanzate di malattia è poi caratteristica l'insorgenza di anomalie posturali: la Camptocormia, una marcata flessione in avanti della porzione toracolombare della colonna vertebrale, l'Anterocollo, una marcata flessione involontaria del collo, la Sindrome di Pisa, una flessione laterale del tronco. Possono anche essere presenti scoliosi e cifoscoliosi della colonna vertebrale (Doherty et al. 2011).

Le fasi avanzate sono anche caratterizzate dall'insorgenza di sintomi non motori i quali, come detto precedentemente, sono, da una parte fortemente impattanti sulla qualità di vita, dall'altra molto frequenti e rispondono difficilmente alla terapia dopaminergica (Lim and Lang 2010). In alcuni casi sono, invece, i farmaci stessi a provocare la comparsa di sintomi non motori: psicosi, ipotensione ortostatica, sedazione o attacchi di sonno improvviso, comportamenti compulsivi, nausea e vomito sono alcuni degli effetti collaterali della Levodopa (Hely et al. 2005; Beitz 2014; Kalia and Lang 2015). Questo comporta che i soggetti con Malattia di Parkinson abbiano bisogno di assistenza domiciliare più precocemente rispetto alla popolazione generale e i tassi di accesso al pronto soccorso e quelli di ricovero, così come la durata di quest'ultimo, siano maggiori (Parashos et al. 2002; Low et al. 2015). Tuttavia, è importante tenere in considerazione che i sintomi non motori sono tipici anche della fase che precede la diagnosi di Malattia di Parkinson. Pont-Sunyer et al. hanno esaminato un campione di 109 soggetti osservando che la comparsa di apatia, disturbi del sonno, eccessiva sonnolenza diurna e costipazione erano presenti in circa il 70% dei casi prima che venisse fatta diagnosi (Pont-Sunyer et al. 2015). Possono precedere il riscontro di malattia anche l'iposmia, disturbi della sfera sessuale, depressione o ansia (Lim and Lang 2010; Kalia and Lang 2015). In

questa fase i disturbi del sonno sono caratterizzati da agitazione e frequenti episodi di incubi e aggressività anche nei confronti del partner (Menza et al. 2010; Bohnen and Hu, n.d.). Le difficoltà nel dormire permangono anche nelle fasi avanzate di malattia: studi di polisonnografia hanno confermato un'alterata architettura del sonno nei soggetti affetti da malattia di Parkinson (Beitz 2014).

La patogenesi di questa patologia è complessa e la pars compacta della Sostanza Nera è la struttura prevalentemente coinvolta, ma non l'unica. Vi è anche un interessamento del Sistema Nervoso Autonomo, come dimostrato dall'importante corollario di sintomi non motori presenti. Per esempio il 30-40% dei pazienti presenta ipotensione ortostatica, in particolare nei soggetti con malattia di Parkinson la caduta pressoria può persistere anche per diversi minuti (Wolfgang H. Jost 2003). È comune anche il coinvolgimento dell'apparato gastrointestinale. Si possono, infatti, riscontrare ripienezza post prandiale, ritenzione gastrica, ma soprattutto costipazione, presente in oltre il 70% dei pazienti (W. H. Jost and Eckardt 2003). A livello genitourinario sono di frequente riscontro l'aumento della frequenza urinaria, l'urgenza minzionale e l'incontinenza (Yeo et al. 2012). A questi può essere associata anche disfunzione erettile (Veryugina, Lyashenko, and Gankina 2019). Anche a livello tegumentario vi possono essere delle alterazioni, come ad esempio l'iperidrosi, prevalentemente notturna, oppure la cheratite seborroica (Fischer et al. 2001). È anche importante la relazione tra la Malattia di Parkinson e neoplasie della cute, melanoma e non. E' questione ancora aperta se questa associazione sia dovuta ad un motivo patofisiologico oppure al trattamento dopaminergico, in quanto la dopamina è il precursore della melanina. Difatti l'utilizzo di farmaci dopaminergici è controindicato in caso di melanoma (X Gao et al. 2009; Bose, Petsko, and Eliezer, n.d.). Non solo questo trattamento può causare effetti collaterali a livello cutaneo, ma anche l'Amantadina. Quest'ultima è associata alla comparsa di una forma di

rash, definito Livedo Reticularis, che scompare con la sospensione del trattamento (Beitz 2013; Quaresma et al. 2015).

Altra sfera interessata è quella neuropsichiatrica. Sono frequenti allucinazioni visive e illusioni, la cui durata è molto varia: da minuti a più di un giorno (Holroyd, Currie, and Wooten 2001). Anche in questo caso bisogna tenere in considerazione che tutti i farmaci utilizzati nel trattamento della malattia di Parkinson possono potenzialmente indurre psicosi, tanto che fino al 40% dei pazienti ne ha avuto esperienza nel corso della malattia (Kevin L Chou 2013). Queste terapie hanno anche un importante effetto sul comportamento di ciascun soggetto causando euforia/ipomania, ipersessualità, maggiore difficoltà nell'organizzarsi (O'Sullivan, Evans, and Lees 2009). I pazienti tendono anche ad assumere comportamenti ad alto rischio, come per esempio guidare ad alta velocità, spendere in modo eccessivo oppure sviluppano una dipendenza per il gioco d'azzardo. Questa è stata definita come "Sindrome da disregolazione dopaminergica" e la classe di farmaci prevalentemente interessata è quella dei dopamino-agonisti (O'Sullivan, Evans, and Lees 2009; R. Ceravolo et al. 2010). Tuttavia, quelli che vengono considerati come i sintomi non motori più impattanti sulla qualità di vita sono i disturbi dell'umore, in particolare depressione, ansia, apatia e abulia. In particolare l'ansia è il più frequente, presente in oltre 1/3 dei pazienti (Lew 2007; Politis et al. 2010). Secondo Aarsland et al. la frequenza di un moderato deficit cognitivo è due volte superiore nei soggetti affetti da Malattia di Parkinson rispetto ai controlli (D. Aarsland et al. 2009). In particolare risultano deficitarie le funzioni visuospaziali, il richiamo in memoria e la capacità di assumere decisioni e di eseguire più attività contemporaneamente (Beitz 2014). La malattia di Parkinson è anche fortemente connessa all'insorgenza di demenza: oltre il 60% dei pazienti sviluppa demenza entro i 12 anni dalla diagnosi, fino ad arrivare ad una percentuale superiore all'80 a

20 anni dalla diagnosi (Hely et al. 2008; Gazewood, Richards, and Clebak 2013). È importante aggiungere anche la possibile presenza di alterazioni della sfera sensoriale, in particolare l'iposmia, presente in oltre il 90% dei pazienti (Haehner et al. 2009), e il dolore che interessa prevalentemente gli arti, ma può esser presente anche a livello orale, toracico, addominale e genitale (Waseem and Gwinn-Hardy 2001). È stato ipotizzato che da una parte la sintomatologia algica possa essere causata dalla distonia e dalle deformità scheletriche, dall'altra che vi sia un'alterazione nel processare gli input nocicettivi (Löhle, Storch, and Reichmann 2009).

Diagnosi

La diagnosi di Malattia di Parkinson è clinica e basata su sintomi motori ben definiti. La sicurezza diagnostica è impossibile in vita: il 75-95% dei pazienti a cui è stata diagnosticata la Malattia di Parkinson hanno avuto la diagnosi confermata all'autopsia (Rajput, Rozdilsky, and Rajput 1991; Hughes et al. 1992; I. Litvan et al. 1998; Hughes, Daniel, and Lees 2001; Tolosa, Wenning, and Poewe 2006). La valutazione biptica o anatomopatologica in questa malattia mostra: perdita da moderata a severa di neuroni dopaminergici a livello della pars compacta della Sostanza Nera in assenza di evidenza di altre lesioni patologiche responsabili dell'insorgenza di parkinsonismi (Gelb, Oliver, and Gilman 1999; Gibb and Lees 1988). Ciò nonostante, raramente si ricorre alla valutazione patologica. Allo stesso modo anche gli esami strumentali vengono prescritti soprattutto in caso di dubbio diagnostico. Le condizioni cliniche che vanno in diagnosi differenziale con questa patologia sono diverse, come ad esempio i parkinsonismi atipici o iatrogeni.

Vi sono diversi criteri diagnostici utili nella diagnosi di malattia di Parkinson, come quelli della “UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank” (Hughes et al. 1992) oppure quelli della “Movement Disorder Society” (Postuma et al. 2015a). I primi hanno una sensibilità pari al 90% (Hughes, Daniel, and Lees 2001) e sono suddivisi in tre step che sono utili ad escludere condizioni diverse dalla Malattia di Parkinson. La prima cosa da fare diagnosi di parkinsonismo, definito come la presenza di bradicinesia associata ad almeno uno tra tremore a riposo, rigidità muscolare plastica, instabilità posturale atassica. Si procede poi con il secondo step in cui bisogna escludere la presenza di sintomatologia che rifletta il coinvolgimento anche di strutture extrapiramidali. Si valutano eventuali sintomi atipici precoci come crisi oculogire, remissione prolungata, segni strettamente unilaterali dopo 3 anni di evoluzione, paralisi sopranucleare dello sguardo, segni cerebellari, disautonomia grave precoce, demenza grave precoce, instabilità posturale precoce, freezing precoce, risposta negativa al trattamento con Levodopa o allucinazioni motorie non correlate a quest’ultima. Oltre a ciò, bisogna escludere eventuali pregressi anamnestici che possano causare un parkinsonismo, come pregressi ictus cerebrali, traumi cranici ripetuti, encefalite certa, utilizzo di neurolettici al momento della diagnosi di malattia, presenza di più di un caso in famiglia, tumore a livello encefalico o idrocefalo comunicante riscontrati alla TC. Una volta escluse altre possibili cause di parkinsonismi, per confermare la diagnosi di Malattia di Parkinson è necessario che siano presenti 3 o più dei seguenti criteri: inizio unilaterale dei sintomi, presenza di tremore a riposo, peggioramento progressivo, asimmetria persistente con sintomi del lato primariamente interessato che mostrano una maggiore sensibilità alla Levodopa, movimenti anomali involontari correlati alla terapia con dosaggi medio-elevati, risposta positiva al trattamento nel corso di almeno 5 anni oppure una durata del decorso clinico uguale o superiore ai 10 anni

(Hughes et al. 1992). Come detto precedentemente, ci sono poi i criteri elaborati dalla Movement Disorder Society: anche in questo caso il requisito essenziale è la diagnosi di Parkinsonismo, definito come presenza di bradicinesia associata ad almeno uno tra rigidità o tremore a riposo. A questa segue la diagnosi clinica certa di Malattia di Parkinson, qualora si riscontrino l'assenza di criteri assoluti di esclusione, almeno due criteri di supporto e nessuna "red flag". Si parla, invece, di diagnosi probabile qualora siano assenti i criteri assoluti di esclusione, ma vi siano massimo due red flags, le quali devono essere controbilanciate da altrettanti criteri di supporto. Questi ultimi sono rappresentati da una chiara e importante risposta al trattamento dopaminergico, presenza di discinesie indotte dalla Levodopa, tremore a riposo a livello di un arto documentato clinicamente, la presenza di perdita dell'olfatto oppure denervazione cardiaca alla scintigrafia con MIBG. I criteri di esclusione assoluta includono invece: inequivocabili anomalie a livello cerebellare, paralisi sopranucleare dello sguardo, diagnosi di probabile Demenza Frontoparietale o Afasia Primaria Progressiva, parkinsonismo limitato all'arto inferiore per più di tre anni, esordio dei sintomi correlabile all'inizio di trattamento dopaminergico o all'aumento delle dosi assunte, assenza di risposta alla terapia con Levodopa nonostante gli alti dosaggi e la severità della malattia, chiari segni di perdita della sensibilità corticale, chiara aprassia ideomotoria o afasia progressiva, documentata assenza di segni di deplezione dopaminergica agli esami di neuroimaging o anamnesi positiva per condizioni patologiche, le quali possono essere causa dell'insorgenza di sintomi parkinsoniani. Vi sono poi le red flags, le quali possono essere presenti in numero massimo di due: rapida progressione del disturbo della deambulazione che porta alla necessità di una sedia a rotelle entro i cinque anni dalla diagnosi, completa assenza di progressione dei sintomi motori in cinque o più anni non correlata alla terapia, precoce disfunzione bulbare con severa

disartria o disfagia, problematiche di tipo respiratorio in fase inspiratoria, deficit autonomici severi con insorgenza nei primi cinque anni, cadute ricorrenti a causa di deficit nell'equilibrio nei primi tre anni, segni di distonici eccessivi nei primi 10 anni come ad esempio l'anterocollo, assenza di sintomi non motori nei primi 5 anni di malattia, presenza di altri segni piramidali non altrimenti spiegabili e sintomi parkinsoniani bilaterali (Postuma et al. 2015a). La diagnosi, quindi, è clinica, ma sono stati ipotizzati vari marker, i quali potrebbero avere un ruolo rilevante in futuro. Questo, in particolare, nella prospettiva di poter intercettare il processo degenerativo quanto più precocemente possibile, così da bloccarlo quando la perdita non è ancora tale da scatenare i sintomi ed è ancora potenzialmente reversibile.

Tra i marker ipotizzati vi sono quelli che sfruttano alcune tecniche di imaging. Questi sono utili anche nei casi dubbi e quando è necessario un approfondimento diagnostico. In particolare, a tal fine è opportuna la Risonanza Magnetica che permette di valutare la presenza di segni che facciano escludere la diagnosi di Malattia di Parkinson (Lotankar, Prabhavalkar, and Bhatt 2017). Ad esempio, il riscontro di atrofia mesencefalica con segni di gliosi è tipico della Paralisi Sopranucleare Progressiva, mentre l'atrofia del putamen, del pallido, del cervelletto con iperintensità T2 a livello del tronco è caratteristica dell'Atrofia Multisistemica (Meijer et al. 2017). D'altra parte, al fine di sostenere una diagnosi di Malattia di Parkinson e farlo quanto più precocemente possibile sono utili esami di imaging che permettano di valutare la deplezione dopaminergica. Tra questi vi è l'esecuzione di una SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli), dopo somministrazione di un farmaco radiomarcato con lo Iodio-123, il DATSCAN, un analogo della dopamina definito loflupane (Oravivattanakul et al. 2016; Seifert and Wiener 2013). Quest'ultimo si va a legare ai trasportatori dopaminergici presinaptici

(DAT) a livello dei terminali neuronali che dalla Sostanza Nera proiettano verso lo Striato. Grazie poi alla SPECT, da effettuare entro tre-sei ore dalla somministrazione del DATSCAN, si valuta il numero di trasportatori effettivamente presenti, che, nel caso di Malattia di Parkinson, saranno ridotti rispetto al livello normale (Seifert and Wiener 2013; Oravivattanakul et al. 2016). Un'altra metodica molto utile è la PET con utilizzo di ^{18}F -DOPA, considerata il miglior strumento diagnostico nella valutazione di questa patologia, capace di distinguere in modo specifico la Malattia di Parkinson dalle altre patologie neurodegenerative (Calabria et al. 2016). Viene valutata l'attività dell'enzima Dopa-Decarbossilasi a livello del Nucleo Striato che capta la ^{18}F -DOPA e la converte in ^{18}F -DOPAMINA (Lotankar, Prabhavalkar, and Bhatt 2017). Pikstra et al. hanno dimostrato che le alterazioni alla PET correlano maggiormente con la forma rigido-acinetica. La riduzione dei livelli di captazione è proporzionale alla severità dei sintomi e controlaterale rispetto al lato d'esordio di questi ultimi (Pikstra et al. 2016). Altra importante opzione diagnostica è la Sonografia Transcranica, che permette di valutare in modo non invasivo e non cruento alterazioni morfologiche e funzionali a livello cerebrale, in particolare permette di rilevare aree di iperrecogenità a livello mesencefalico, che si ritiene siano causate da un accumulo di ferro a livello della Sostanza Nera (Bouwman et al. 2013). Considerando che si ha una riduzione dei livelli dopaminergici anche a livello retinico, utile è anche la Tomografia Ottica Computerizzata. È stato infatti ipotizzato che lo spessore delle fibre del nervo ottico possa essere considerato un marker per la Malattia di Parkinson (Satue et al. 2016). Oltre agli esami strumentali, sono stati proposti anche marker che fanno riferimento a reperti biotipici, in particolare a livello del sistema enterico e della cute. Visanji et al. hanno riportato la presenza di accumuli di alfa sinucleina in biopsie coliche in soggetti a cui successivamente è stata diagnosticata la Malattia di Parkinson

(Visanji et al. 2014) Tuttavia, poichè lo stesso reperto bioptico è stato trovato anche nella popolazione generale, non può essere considerato un marker (Shannon et al. 2012; Böttner et al. 2012; Gold, Turkalp, and Munoz 2013). Diversa, invece, è stata la valutazione della presenza di alfa sinucleina a livello di fibre nervose somatiche e autonome in biopsie cutanee (Donadio 2019). Un altro potenziale biomarker sono i livelli di beta glucocerebrosidasi a livello del fluido cerebrospinale, così come quelli di acido urico sierico, i quali risultano ridotti nei pazienti con Malattia di Parkinson (Shen and Ji 2013). Altre sostanze proposte come biomarker sono la Neuromelanina, il Glutazione, il Fattore Neutrofico Cerebrale, la Proteina Acida Fibrillare Della Glia e il Coenzima Q10 (Lotankar, Prabhavalkar, and Bhatt 2017). Anche i test genetici possono essere utili ai fini diagnostici, in particolare in caso di anamnesi familiare positiva per forme di Malattia di Parkinson monogeniche.

Come detto in precedenza, la diagnosi di questa patologia è di tipo clinico di esclusione, quindi le possibili diagnosi differenziali devono essere tenute in considerazione ed escluse (Postuma et al. 2015c). Tra queste vi sono i Parkinsonismi atipici che condividono con la Malattia di Parkinson la presenza di bradicinesia e rigidità, a cui si aggiungono poi altri sintomi caratteristici (Greenland and Barker 2018). Ad esempio, se l'esordio dei sintomi è simmetrico, se vi sono cadute precoci, disfagia e paralisi superiore dello sguardo ci si orienta verso la Paralisi Sopranucleare Progressiva (Höglinger et al. 2017), mentre se c'è decadimento cognitivo con fluttuazioni, ipersensibilità ai neurolettici e allucinazioni, verso la Demenza a Corpi di Lewy (McKeith et al. 2017). Se, invece, l'esordio è asimmetrico, così come nella Malattia di Parkinson, e sono presenti aprassia, arto alieno, demenza e mioclono il principale sospetto diagnostico è la Degenerazione Cortico-Basale (Armstrong et al. 2013), mentre se sono presenti segni autonomi, cerebellari, piramidali o extrapiramidali e ipotensione ortostatica ci si orienta verso

la l'Atrofia Multisitemica (Palma, Norcliffe-Kaufmann, and Kaufmann 2018). In ottica di diagnosi differenziale, in particolare per quel che riguarda la forma tremorigenica, vi è il Tremore essenziale: una patologia considerata benigna, ad esordio simmetrico e bilaterale, prevalentemente a livello della mano o dell'avambraccio in soggetti con anamnesi familiare positiva (Bain et al. 2000; Bhatia et al. 2018). La forma rigido-acinetica va, invece, in diagnosi differenziale con i Parkinsonismi ad eziologia vascolare caratterizzati, per l'appunto, da sindromi rigido-acinetiche: l'esordio è icatale e unilaterale, la risposta alla Levodopa è limitata, gli arti inferiori sono prevalentemente colpiti e vi possono essere associati anche altri sintomi neurologici motori e non (Glass et al. 2010; Greenland and Barker 2018). Oltre a quanto già detto, è necessario valutare anche l'anamnesi farmacologica del paziente, per escludere forme di parkinsonismi secondari a farmaci che riducono l'attività dopaminergica, come antiemetici o antipsicotici (Shin and Chung 2012). Una volta fatta diagnosi, è importante valutare lo stadio della Malattia di Parkinson in cui il soggetto si trova. Tra le varie scale a disposizione, quella maggiormente utilizzata è la scala di Scala di Hoehen e Yahr modificata che individua diversi stadi di malattia (Goetz et al. 2004):

- **STADIO 1:** malattia unilaterale
- **STADIO 1,5:** malattia unilaterale con coinvolgimento assile
- **STADIO 2:** malattia bilaterale senza disturbo dell'equilibrio
- **STADIO 2,5:** malattia bilaterale con recupero dell'equilibrio alle manovre di spinta
- **STADIO 3:** malattia bilaterale da lieve a moderata con qualche instabilità di equilibrio. Il soggetto mantiene la propria indipendenza

- **STADIO 4:** disabilità marcata, ma il soggetto riesce a mantenere la stazione eretta e deambulare in modo autonomo
- **STADIO 5:** soggetto in sedia a rotelle o costretto a letto

Un'altra importante scala da utilizzare è la Unified Parkinson's Disease Rating Scale, meglio nota come UPDRS. Questa è suddivisa in quattro parti che analizzano ciascuna una componente diversa della malattia. Risulta, quindi, clinicamente utile per valutare l'andamento della patologia e la prognosi del soggetto. La prima parte valuta l'impatto che i sintomi non motori hanno sulle attività quotidiane che il soggetto svolge, mentre la seconda parte valuta quello che hanno i sintomi motori. La terza, invece, consiste nella valutazione dei segni motori da parte del clinico, come ad esempio la marcia, il freezing o la postura. Nella quarta parte viene valutata l'eventuale presenza di complicanze motorie, in particolare le discinesie e le fluttuazioni motorie, tra cui le distonie in fase OFF (Goetz et al. 2008)

DISTURBI COGNITIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Definizione

I disordini cognitivi sono tra i disturbi maggiormente impattanti nella Malattia di Parkinson. Determinano una riduzione della qualità di vita sia del paziente sia del caregiver, poiché l'assistenza necessaria diviene sempre più impegnativa a causa della progressiva perdita di autonomia del soggetto (Leroi et al. 2012). Purtroppo, anche in questo caso non vi sono terapie, farmacologiche e non, in grado di bloccare il decadimento cognitivo.

Vi sono due principali disordini cognitivi nei soggetti con Malattia di Parkinson: il deficit cognitivo moderato e la demenza. In molti casi possono essere considerati due step consequenziali di uno stesso processo patologico. Due task force della Movement Disorder Society hanno proposto per i due disturbi definizioni cliniche ormai considerate come criterio diagnostico definitivo. Il deficit cognitivo intermedio viene definito come un declino insidioso delle abilità cognitive riferito dal paziente o da chi vive con lui, oppure obbiettivato dal medico, non causato da altre comorbidità e non impattante sull'indipendenza del soggetto. Quindi, in questo caso, vi è una minima interferenza con le attività svolte quotidianamente (Irene Litvan et al. 2012a). Al contrario, si parla di demenza associata alla Malattia di Parkinson quando vi è la dimostrazione che più di un dominio cognitivo è compromesso e le attività quotidiane svolte dal paziente ne sono fortemente limitate (Emre et al. 2007). In entrambi i casi i domini prevalentemente interessati sono quelli dell'attenzione, delle funzioni esecutive, della velocità di elaborazione, delle funzioni visuospatiali, del linguaggio e della memoria (Emre et al. 2007; Bailey and Goldman 2017).

Per quanto riguarda il Deficit Cognitivo Moderato, la Movement Disorder Society ha individuato due livelli, poiché vi è grande variabilità fenotipica e i test neuropsicologici utilizzabili sono molti. Il primo livello permette di fare diagnosi utilizzando test di valutazione globali, come ad esempio il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), oppure una batteria di test limitata: è necessario dimostrare la presenza del deficit o nel test globale o in almeno due dei test a cui è sottoposto il paziente. Diverso è invece il secondo livello, poiché la batteria dei test proposti al paziente deve essere ampia e questi devono essere almeno due per ognuno dei cinque domini cognitivi generalmente coinvolti: attenzione e memoria di lavoro, funzioni esecutive, linguaggio, memoria e abilità visuospatiali. Per fare diagnosi devono essere positivi almeno due test per ogni dominio valutato (Irene Litvan et al. 2012a; Weil, Costantini, and Schrag 2018). Oltre che dal punto di vista diagnostico il Deficit Cognitivo Moderato può essere anche classificato in base alla regione cerebrale prevalentemente coinvolta e, di conseguenza, alle manifestazioni che ne conseguono: da una parte il fenotipo Fronto-striatale, dall'altra quello Postero Corticale. Il primo è causato dalla riduzione del signalling Fronto-striatale dopaminergico ed è caratterizzato principalmente da deficit delle funzioni esecutive a cui si associano anche alterazioni della memoria di lavoro e della rievocazione libera. Il secondo, invece, è correlato principalmente a deficit visuospatiali e del linguaggio ed è causato dall'accumulo dei Corpi di Lewy e non solo (Williams-Gray et al. 2009; Bailey and Goldman 2017).

Epidemiologia

Con l'aumentare dell'età, la prevalenza della Malattia di Parkinson diventa sempre più alta, difatti la fascia più colpita è quella anziana. D'altra parte, anche un modesto deficit cognitivo è comunque caratteristico della vecchiaia, tanto che si stima che tra il 3 e il 19% della popolazione anziana presenti un moderato deficit che nel 44% dei casi viene corretto nel giro di un anno, mentre tra l'11 e il 33% dei casi evolve verso la demenza (Ritchie 2004; Tomaszewski Farias et al. 2009). Quindi, sicuramente, l'età gioca un ruolo importante, ma non esclusivo. In una review del 2018, viene riportato che la prevalenza del Deficit Cognitivo Moderato nella Malattia di Parkinson è pari al 25-50% dei pazienti (Weil, Costantini, and Schrag 2018).

Innanzitutto, è importante considerare che già nelle fasi iniziali di malattia è di frequente riscontro un Deficit Cognitivo Moderato, Schrag et al. hanno confrontato 46755 controlli con 8166 pazienti di età superiore ai cinquanta anni, a cui era stata fatta diagnosi incidentale di Malattia di Parkinson. Hanno osservato che vi era un declino cognitivo fortemente associato alla patologia neurodegenerativa già 5 anni prima della sua diagnosi. Vi sono diversi studi che hanno valutato la prevalenza del Deficit Cognitivo Moderato in soggetti affetti da Malattia di Parkinson de novo: nello studio "CamPaIGN" il 36% dei pazienti con nuova diagnosi avevano un deficit cognitivo, mentre nello studio "ICICLE-PD" il 42% (Foltynie et al. 2004; Yarnall et al. 2014). Nella maggior parte dei casi il Deficit Cognitivo Moderato tende ad aggravarsi determinando l'insorgenza della demenza: il 62% dei pazienti con Deficit Cognitivo Moderato presenta demenza dopo quattro anni di follow up, a fronte del 20% in caso di pazienti senza precedenti deficit moderati (Janvin et al. 2006). In altri casi, invece, il 50% dei pazienti progredisce verso la demenza a 5 anni (Broeders et al. 2013). Nello studio condotto da Pedersen et al. il 27% dei soggetti presentava

demenza dopo tre anni di follow up, ma, importante, il 21.6% aveva recuperato il deficit (Pedersen et al. 2013).

Come detto in precedenza, l'avanzare dell'età, così come quello della durata della malattia, rappresentano importanti fattori di rischio, tanto che l'83% dei pazienti manifesta demenza a 20 anni dalla diagnosi di malattia (Hely et al. 2008). Altre condizioni che determinano un aumento del rischio di Deficit Cognitivo Moderato sono il sesso maschile, tipo di malattia rigido-acinetico, ridotte performance nei test per la valutazione della fluenza verbale e sintomi non motori, tra cui deficit del Sistema Nervoso Autonomo, come l'ipotensione ortostatica, oppure disturbi dell'umore, tra questi i principali sono ansia e depressione (M. T. M. Hu et al. 2014; Anang et al. 2017; Cholerton et al. 2018). Vi sono anche patologie che, se presenti, aumentano il rischio di Deficit Cognitivo Moderato: patologie cerebrovascolari o cardiache, l'obesità, il diabete mellito e disturbi della sfera psichica, come ad esempio le allucinazioni (Guo et al. 2019). Riguardo questi ultimi, uno studio ha riportato che l'89% dei pazienti parkinsoniani con demenza presentava almeno un sintomo psichiatrico, di cui il 60% clinicamente significativo (Dag Aarsland, Taylor, and Weintraub 2014). D'altra parte, un corretto stile di vita riduce la possibilità di andare incontro a Deficit Cognitivo Moderato, difatti il fumo e il consumo di alcool sono considerati fattori di rischio (Guo et al. 2019). Le condizioni che determinano una maggiore probabilità di conversione del Deficit Cognitivo Moderato in demenza sono simili a quelle precedentemente discusse. Tra queste troviamo l'età avanzata, la depressione e la forma rigido-acinetica. Qualora siano interessati i domini cognitivi non amnesici, il rischio di demenza è maggiore (Janvin et al. 2006; Williams-Gray et al. 2013; Pedersen et al. 2013). Allo stesso modo, il fenotipo postero corticale è caratterizzato da maggior di rischio di demenza, al contrario di quello Fronto-striatale che è associato ad una maggior probabilità di ritorno alla

normalità (Janvin et al. 2006; Williams-Gray et al. 2009). Per quanto riguarda i fattori di rischio, si devono considerare anche alcune mutazioni che sono associate ad una maggiore probabilità di sviluppo di Deficit Cognitivo Moderato e demenza: il polimorfismo Val158Met del gene COMT è associato al fenotipo Fronto-striatale, allo stesso modo mutazioni del gene BDNF, come il polimorfismo Val66Met (Foltynie et al. 2004; Guerini et al. 2009; Bailey and Goldman 2017). Al contrario, mutazioni a livello dei geni SNCA, GBA e MAPT sono associate ad un deficit cognitivo di tipo Postero Corticale (Winder-Rhodes et al. 2013; Mata et al. 2014; Brockmann et al. 2015).

Patogenesi

Due delle mutazioni principali che sono causa di Deficit Cognitivo Moderato sono quelle a COMT e SNCA, quindi nella patogenesi dovrebbero essere coinvolti una deplezione della stimolazione dopaminergica e un accumulo di aggregati di alfa sinucleina a livello intracellulare. Effettivamente, queste due alterazioni sono coinvolte nella patogenesi dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson, ma non sono le uniche. Quindi, i meccanismi responsabili di deficit cognitivi nella Malattia di Parkinson si possono suddividere in due gruppi principali: alterazione dei neurotrasmettitori e accumulo di aggregati intracellulari. Nel primo gruppo rientrano le alterazioni dopaminergiche che determinano deficit delle funzioni esecutive, ma non degli altri domini cognitivi. Tuttavia, il ruolo della dopamina nei disturbi cognitivi non è ancora completamente chiaro e le terapie dopaminergiche non migliorano, se non in parte, le funzioni cognitive. Per esempio, per valutare l'effetto della Rasagilina, un inibitore delle MAO, Weintraub et al. hanno eseguito un trial, al termine del quale non hanno osservato alcun beneficio del trattamento in termini di

miglioramento delle capacità cognitive (Daniel Weintraub et al. 2016; Bailey and Goldman 2017). Tra gli esperti vi è, invece, maggior accordo sul ruolo dell'Acetilcolina nella patogenesi dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson: vi è una correlazione tra la perdita neuronale a livello del Nucleo Basale di Meynert e dei Nuclei Peduncolopontini, la riduzione dell'attività dell'Acetilcolinesterasi corticale e la severità del deficit cognitivo (Perry et al. 1985; Mattila et al. 2001). In particolare, il sistema colinergico ha un ruolo importante nel corretto funzionamento dei domini cognitivi che regolano l'apprendimento, la memoria e l'attenzione, tanto che in soggetti con Malattia di Parkinson e deplezione colinergica, ma senza demenza, risultano deficitari i test di apprendimento verbale e lo Stroop Color and Word Test (Shimada et al. 2009; Bohnen et al. 2010; Bohnen and Albin 2011). A conferma di ciò, vi sono anche gli effetti dei farmaci che agiscono su questo sistema neurotrasmettoriale: le terapie anticolinergiche determinano deficit sia della memoria che delle funzioni esecutive frontali, mentre gli inibitori delle colinesterasi, come Rivastigmina e Donepezil, migliorano le funzioni cognitive (Rolinski et al. 2012). Non solo l'Acetilcolina, ma anche la Noradrenalina sembra essere coinvolta nella patogenesi dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson. Infatti, si riscontrano elevati livelli di aggregati intracellulari di alfa sinucleina a livello dei neuroni noradrenergici del Locus Coeruleus a cui si associa, quindi, un'importante riduzione dei livelli di noradrenalina. Si ipotizza che questo possa avere un effetto negativo sull'attenzione, sulla vigilanza e sulle performance task-oriented (Orimo et al. 2008; Sara 2009; Del Tredici and Braak 2013). Nelle fasi più avanzate di malattia anche l'alterata funzione dei neuroni serotoninergici a livello del Nucleo del Rafe sembra che abbia un ruolo nella patogenesi dei disturbi cognitivi (Halliday et al. 2014). Oltre all'alterazione dei livelli dei neurotrasmettitori, un ruolo importante lo ha anche l'accumulo di inclusioni intracellulari in neuroni di varie regioni del Sistema

Nervoso. Questo accomuna la Malattia di Parkinson ad altre patologie neurodegenerative, di cui il declino cognitivo è una delle principali manifestazioni. Tra queste la più importante è la Malattia di Alzheimer. Nella Malattia di Parkinson i Corpi di Lewy da una parte sono uno dei segni caratteristici, dall'altra, accumulandosi a livello intracellulare favoriscono l'insorgenza dei deficit cognitivi. Infatti, tanto più numerosi sono i Corpi di Lewy, specialmente a livello della corteccia centrale e cingolata, tanto maggiore è la severità del deficit cognitivo (Halliday et al. 2014). Questo è vero, però, in assenza di Malattia di Alzheimer. Per l'appunto, la presenza concomitante di Corpi di Lewy e di fibrille di beta amiloide e di proteina tau iperfosforilata rappresenta la condizione patologica più fortemente associata alla demenza nella Malattia di Parkinson (Compta et al. 2011; Sabbagh et al. 2009; Howlett et al. 2015). In particolare, si è visto che questi accumuli intracellulari hanno un ruolo nella patogenesi dei disturbi cognitivi quando si localizzano a livello della sinapsi, specialmente nel compartimento assonale. Infatti, i neuroni principalmente coinvolti nella demenza associata a Malattia di Parkinson sono quelli che hanno lunghi e complessi prolungamenti assonali, come ad esempio quelli presenti nel Nucleo di Meynert (Perry et al. 1985; Gratwicke et al. 2013; Wu, Williams, and Nathans 2014; Hale and Lowry 2011).

Diagnosi

Come detto in precedenza, la diagnosi è prevalentemente di tipo clinico e, dipendentemente dalla batteria di test utilizzati, si parla di disturbi cognitivi intermedi nella Malattia di Parkinson di primo o di secondo livello. Qualora, poi, questi influiscano in modo significativo sulle attività svolte quotidianamente, si è di fronte ad un quadro di franca Demenza associata a Malattia di Parkinson (Emre et al. 2007; Irene Litvan et al. 2012b). Nella valutazione di un eventuale disturbo cognitivo bisogna tenere in considerazione che ci sono delle condizioni che possono alterare i risultati dei test neuropsicologici, indipendentemente da un eventuale disturbo cognitivo presente, tra queste vi sono i farmaci assunti, i disturbi del sonno o dell'umore, come ansia e depressione. Anche i sintomi motori, come la bradicinesia o il tremore, possono influire negativamente sui risultati dei test, specialmente se sono richieste abilità motorie, come ad esempio nella valutazione delle abilità visuospatiali ed esecutive nel MoCA Test, in cui viene richiesto di unire in sequenza numeri e lettere, di copiare un cubo e di disegnare un quadrante di un orologio con all'interno i numeri e le lancette alle ore undici e dieci.

È necessario valutare cinque domini cognitivi: funzioni esecutive, visuospatiali, attentive, di linguaggio e di memoria. In particolare, sono più comuni quadri caratterizzati da deficit in uno solo dei cinque domini e, tra questi, i più frequentemente coinvolti sono i non amnesici (I Litvan et al. 2011). Tuttavia, quando viene fatta clinicamente la diagnosi, il processo patologico alla base del disturbo cognitivo è ormai in fase avanzata e non vi sono terapie che siano in grado di arrestarlo o, quantomeno, ridurne in modo significativo l'impatto clinico. Questo è importante da considerare poiché, come detto, i disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson sono fortemente gravosi sia per il paziente che per chi lo assiste. A tal

proposito, l'obiettivo di molti studi è stato, ed è tutt'ora, quello di riuscire ad individuare dei potenziali marker che possano da una parte permettere una diagnosi precoce, dall'altra fornire nuove conoscenze da sfruttare per l'introduzione di nuove terapie. Alcuni di questi sono stati ricercati a livello del liquor cefalorachidiano: nei pazienti con Malattia di Parkinson con disturbi cognitivi sono stati riscontrati ridotti livelli di Beta Amiloide 1-42 rispetto ai controlli sani e ai pazienti non dementi. È stato ipotizzato che questo rifletta la presenza di depositi di Beta-Amiloide a livello cerebrale, come avviene caratteristicamente nella Malattia di Alzheimer (Strozyk et al. 2003; Compta et al. 2009; Montine et al. 2010). Stav et al. hanno rilevato che i livelli di Beta-Amiloide correlavano con i punteggi ottenuti in test di apprendimento verbale e nello Stroop Color and Word Test (Stav et al. 2015). Inoltre, sono stati riscontrati ridotti livelli di Beta-Amiloide sia in soggetti con diagnosi de novo di Malattia di Parkinson con un deficit di memoria già presente, sia in soggetti che avrebbero manifestato disturbi cognitivi negli anni successivi (Siderowf et al. 2010; Alves et al. 2014). In aggiunta a ciò, sempre a livello del liquor cefalorachidiano, in pazienti con nuova diagnosi di Malattia di Parkinson sono stati trovati maggiori livelli di alfa sinucleina, i quali sono risultati associati ad un declino cognitivo più rapido (Stewart et al. 2014). Prendendo sempre in esame il fluido cerebrospinale di soggetti con Malattia di Parkinson e Disturbi cognitivi e confrontandolo con quello di soggetti parkinsoniani non dementi o sani, sono state riscontrate concentrazioni maggiori di proteine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina 6 (Lindqvist et al. 2013; Yu et al. 2014). Tra le possibili indagini laboratoristiche, vi è anche l'analisi della concentrazione dell'omocisteina sierica, che risulta essere maggiore a fronte di funzioni cognitive peggiori (Delgado-Alvarado et al. 2016). La ricerca di possibili marker diagnostici non si è limitata alla valutazione di sostanze a livello dei fluidi biologici, ma sono state sfruttate anche diverse tecniche di imaging. Tra queste vi è

la Risonanza Magnetica che mostra atrofia corticale, che è diffusa a varie aree della corteccia cerebrale (S. K. Song et al. 2011; Melzer et al. 2012; Pereira et al. 2014). In particolare, analizzando le immagini pesate in diffusione si trovano segni di alterazioni della sostanza grigia e della sostanza bianca e quest'ultime sono tanto più numerose quanto maggiore è la severità del disturbo cognitivo e si manifestano più precocemente rispetto all'atrofia della sostanza grigia (Melzer et al. 2013; Kamagata et al. 2013; Agosta et al. 2014; Duncan et al. 2016). Si possono utilizzare anche tecniche di imaging funzionale, come la Risonanza Magnetica Funzionale. Durante lo svolgimento di test per valutare la memoria di lavoro e le funzioni esecutive in soggetti parkinsoniani con Disturbi Cognitivi rispetto a pazienti non dementi, questa mostra aree con ridotto flusso sanguigno e, indirettamente, ridotta attività neurale a livello della regioni Fronto-striatali (Ekman et al. 2012; 2014). Indirettamente la Risonanza Magnetica Funzionale permette di valutare anche la comunicazione che c'è tra due strutture nervose che, come detto, risulta ridotta nei pazienti parkinsoniani con un Disturbo Cognitivo Moderato e questo è considerato un fattore di outcome negativo per quel che riguarda le funzioni cognitive (Amboni et al. 2015). Tra altre possibili indagini strumentali che mostrano differenze tra soggetti parkinsoniani con demenza e non, vi è ad esempio la tomografia ad emissione di positroni (PET) con ^{11}C -acetato da cui risulta una diminuita attività colinergica a livello dell'intera corteccia, in particolare quella occipitale, parietale, precentrale, temporale e cingolata posteriore (Shimada et al. 2009; Bohnen et al. 2012; Delgado-Alvarado et al. 2016). Questa riduzione correla con un calo globale delle capacità cognitive. Alla valutazione PET con il radioisotopo ^{18}F FDG si evidenziano zone con ridotto metabolismo, specialmente a livello delle aree associative frontali e parietali (Huang et al. 2007). Non solo gli esami di imaging, ma anche quelli neurofisiologici mostrano alterazioni caratteristiche nei pazienti con

disturbi cognitivi associati alla Malattia di Parkinson: l'elettroencefalogramma mostra un'attività lenta con aumento della potenza alle frequenze delta e theta, come riportato in una review del 2016 (Delgado-Alvarado et al. 2016).

Trattamento

Ad oggi, purtroppo, non ci sono terapie mirate in modo specifico al trattamento dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson. D'altra parte negli ultimi anni la ricerca su questo fronte è stata molto fervida. Come già detto in precedenza, uno dei farmaci proposti per il trattamento di questa sintomatologia è stata la Rasagilina, che, però, al termine del trial, non ha evidenziato alcun beneficio (Daniel Weintraub et al. 2016). Al contrario, l'Atomoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina, e la Rivastigmina hanno mostrato un miglioramento globale delle capacità cognitive (D. Weintraub et al. 2010; Li et al. 2015; Mamikonyan et al. 2015). Non solo i trattamenti farmacologici, ma anche quelli riabilitativi sembrano avere un ruolo attivo nel migliorare le capacità cognitive dei pazienti, come mostrato in una review da Weil, Costantini et Schrag (Weil, Costantini, and Schrag 2018). L'auspicio è che, visto l'attuale fervore della ricerca riguardo i disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson, si trovino presto delle tecniche per poterli diagnosticare quanto prima e dei trattamenti specifici che siano efficaci nel ridurre o bloccare il decadimento cognitivo, migliorando così la qualità di vita dei soggetti e di coloro che se ne prendono cura.

DISTURBI DELLA POSTURA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

“..Tendenza ad inclinare il tronco in avanti..” (Parkinson 2002). Queste furono le parole con cui James Parkinson nel 1817, dopo aver osservato sei abitanti del suo quartiere e averne visitato uno, descrisse un aspetto di quella che definì “paralisi agitante”.

L’osservazione fatta da Parkinson risulta essere ancora attuale: tra i Criteri della Parkinson’s Disease Society Brain Bank vi è “Instabilità posturale non correlata a disfunzione primaria di tipo visivo, cerebellare, vestibolare o propriocettivo” (Hughes et al. 1992).

La tendenza a flettersi in avanti è, quindi, una caratteristica clinica importante e comune nei pazienti con MP. A questa si associano disturbi della postura di gravità maggiore: l’Anterocollo nel distretto testa-collo, la Sindrome di Pisa e Camptocormia a livello del tronco.

In passato questi disturbi della postura erano considerati rari e più comunemente associati ai parkinsonismi atipici. Nel 2006 Ashour e Jankovic dimostrarono che su 202 soggetti esaminati, il 36.1% presentava deformità degli arti, del collo e del tronco e di questi il 33.5% era affetto da MP. (Ashour and Jankovic 2006). Tuttavia, nel 2015 i disturbi della postura furono eliminati dai criteri principali per la diagnosi di MP e furono inseriti tra le “red flags”, da considerare solo qualora questi fossero comparsi entro i primi 10 anni. (Postuma et al. 2015a) Questo perché i disturbi della postura, se presenti negli stadi precoci di malattia, fanno propendere per forme di parkinsonismo atipico. (Köllensperger et al. 2008). Infatti, la maggior parte degli studi presenti in letteratura concordano sul fatto che, quando i disturbi di postura sono presenti in soggetti affetti da MP, questi prevalentemente sono in stadi avanzati di malattia, con una lunga storia di MP, con una sintomatologia più severa

e una peggiore qualità di vita, come evidenziato anche in uno studio multicentrico condotto sulla popolazione italiana. (Tinazzi et al. 2019) A riprova di ciò Cervantes-Arriaga et al. hanno riscontrato una frequenza di deformità posturali pari al 10%, Gli autori hanno attribuito all'over-rappresentazione di soggetti in uno stadio lieve e moderato di malattia nel campione, il motivo del valore inferiore rispetto alla frequenza media riscontrata nella maggior parte degli studi. (Cervantes-Arriaga et al. 2016).

I disturbi della postura impattano negativamente sulla qualità di vita: aumenta il rischio di caduta, il dolore alla schiena e le difficoltà nel camminare possono determinare dispnea, difficoltà nel deglutire e deficit visivi. Sono da valutare anche come fattori di rischio di trombosi venosa profonda e di mortalità precoce.(Ashour and Jankovic 2006; Doherty et al. 2011; Yamane et al. 2013; Tinazzi et al. 2016; Srivanitchapoom and Hallett 2016; Pandey and Kumar 2016; Tinazzi et al. 2019; Alwardat et al. 2019; Laudisio et al. 2019). Inoltre, se consideriamo la presa in cura del paziente affetto da MP nel suo complesso, i disturbi della postura causano anche un aumento importante delle spese mediche da sostenere.(Spottke et al. 2005; Yang and Chen 2017).

Questi dati mettono in luce come i disturbi della postura siano estremamente rilevanti nell'andamento della malattia, di conseguenza una diagnosi e un trattamento precoce sono fondamentali. Tuttavia, le difficoltà per riuscire in tale intento sono diverse.

Partendo dagli aspetti positivi, Perez-Sanchez e Grandas hanno evidenziato come i pazienti mostrino segni di instabilità posturale già nei primi stadi di malattia, I e II di Hoehn-Yahr (Pérez-Sánchez and Grandas 2019); lo stesso è stato dimostrato anche da Khallaf e Fayed, ma va tenuto in considerazione che il campione esaminato era limitato (Khallaf and Fayed 2015).

Vari studi hanno individuato dei fattori che rivestono un ruolo importante nello sviluppo delle anomalie posturali nella MP: la Camptocormia è influenzata dalla durata della MP, dall'età, dallo stadio H & N, dall'esposizione agli agonisti dopaminergici, da una storia positiva per patologie ortopediche (W. Song et al. 2014; Oeda et al. 2013; Khlebtovsky et al. 2017; Lucía Ameghino, Bruno, and Merello 2018; Ando et al. 2019); riguardo la Sindrome di Pisa Tinazzi et al. hanno individuato l'età, l'indice di massa corporea, la durata della patologia, lo stadio H & N, lo score UPDRS, la terapia in atto, le cadute (Tinazzi et al. 2015). Nel 2019 uno studio multicentrico italiano ha confermato questi fattori di rischio ed ha riscontrato che nei pazienti con anomalie della postura i traumi, il diabete, le cardiopatie, l'ipertensione e i disordini mentali sono comorbidità frequenti. (Tinazzi et al. 2019) Questi dati potrebbero essere quindi tenuti in considerazione per una diagnosi precoce di anomalie posturali in soggetti con MP.

Inoltre, ad eccezione della scoliosi, i disturbi della postura sono reversibili assumendo determinate posizioni, come per esempio quella supina. In particolare, la Camptocormia e l'Anterocollo nelle prime fasi sono volontariamente correggibili dal soggetto, sia pure per un breve lasso di tempo, tendendo poi a diventare fisse con il progredire della malattia. (Ashour and Jankovic 2006). Qui riveste un ruolo molto importante la riabilitazione, in quanto è stato dimostrato come questa possa portare ad un importante miglioramento della postura ed il risultato è tanto migliore quanto più precoce è l'intervento. (Stozek et al. 2003; Bartolo et al. 2010; Paolucci et al. 2014; Capecci et al. 2014b).

Questi dati mettono in luce come il riuscire ad intercettare precocemente un'anomalia della postura sia una cosa verosimilmente possibile, che permette poi, intervenendo con specifiche strategie, di migliorare la qualità di vita del paziente.

Tuttavia molti sono anche gli aspetti negativi, in primis la difficoltà nel dare una definizione univoca delle singole anomalie posturali: ad oggi la Camptocormia è l'unica per cui disponiamo di criteri clinici basati su un Consensus, il quale è stato elaborato nel 2018. (Fasano et al. 2018). Tale problematica è legata ad un altro aspetto negativo delle anomalie posturali nella malattia di Parkinson: l'incompleta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici. Vi sono due teorie principali: Centrale e Periferica. Come indicato da Doherty et al. la prima è quella che si ritiene essere più presumibilmente veritiera (Doherty et al. 2011). La Teoria Centrale considera come cause di anomalia posturale: asimmetrie a livello dei nuclei della base, alterazioni nell'integrazione dell'informazioni provenienti dal sistema propriocettivo, visivo e vestibolare, alterata percezione del proprio schema corporeo. A favore di tale teoria inoltre è stato dimostrato come vi sia anche un deficit sul piano cognitivo in particolare con alterazione della funzione attentiva e visuo-spaziale. (Barone et al. 2016; Debû et al. 2018; Doherty et al. 2011). La Teoria periferica considera le anomalie posturali come manifestazioni di miopatie primarie, tuttavia non vi sono segni specifici di malattia che fanno propendere in modo deciso verso questa ipotesi. (Doherty et al. 2011).

Inoltre, sono assenti anche criteri che permettano in modo univoco una diagnosi clinica, questo porta di conseguenza ad un ritardo di quest'ultima, che, in alcuni casi, è anche legato al fatto che nelle fasi più precoci di malattia il soggetto non è consapevole della propria anomalia posturale, soprattutto nel caso della Sindrome di Pisa.

La diagnosi precoce è fondamentale anche in ottica terapeutica, in quanto le anomalie posturali sono scarsamente responsive a diversi trattamenti, tra cui quelli antiparkinsoniani che, in alcuni casi, sono essi stessi una causa, e non vi è una

terapia di scelta per nessuna di queste. Sono stati proposti metodi farmacologici, non farmacologici e chirurgici.

Studi hanno dimostrato che un approccio multidisciplinare è molto efficace, soprattutto se eseguito nelle fasi precoci di malattia. Per esempio, nella Camptocormia il trattamento con un programma di riabilitazione affiancato alla stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e al supporto psicologico, è efficace solo qualora l'intervallo di tempo tra l'onset dello sviluppo dell'anomalia posturale e il trattamento sia inferiore ai 18 mesi. (Liang et al. 2020).

Riuscire ad intercettare precocemente una delle anomalie posturali caratteristiche della Malattia di Parkinson sarebbe essenziale, tuttavia le difficoltà non sono poche.

Difetti Capo e Collo

Anterocollo

L'Anterocollo è una condizione clinica caratterizzata da una marcata flessione involontaria del collo di almeno 45 gradi in cui il soggetto non è capace di estendere il collo contro la gravità, ma è capace di esercitare una forza contro la resistenza della mano dell'esaminatore. Quando la flessione risulta essere particolarmente marcata e il mento è a livello dello sterno, si parla di "Dropped Head Syndrome". Tuttavia, quest'ultima è più spesso attribuita a patologie di tipo neuromuscolare. (Ashour and Jankovic 2006; Doherty et al. 2011; Pandey and Garg 2016).

Dal punto di vista epidemiologico l'Anterocollo è frequente se si considera la totalità dei casi, mentre è raro nella malattia di Parkinson. Ashour et Al. hanno dimostrato che la prevalenza totale è pari al 42.5%, mentre è del 5.8% nel secondo caso. Nello studio condotto da Kashihara et Al. il 6% dei pazienti presentavano l'Anterocollo,

mentre in quello di Pandey & Kumar il 7.4%. (Ashour and Jankovic 2006; Kashihara, Ohno, and Tomita 2006; Pandey and Kumar 2016)

In particolare risultano essere fattori che predispongono ad un maggior rischio di sviluppare l'Anterocollo: il genere femminile, la durata e la severità della malattia di Parkinson (stadio H & N maggiore di 3), l'età a cui è insorta la malattia e il tipo acinetico-ipertonico. (CIT)

(Kashihara, Ohno, and Tomita 2006)

Il dibattito è aperto anche riguardo la fisiopatologia dell'Anterocollo: vi è una Teoria Centrale, secondo cui la contrazione distonica dei muscoli ha un ruolo determinante, e una Teoria Periferica secondo cui una miopatia dei muscoli estensori del collo è alla base dell'anomalia posturale. Trai vari studi a sostegno di quest'ultima teoria ci furono quelli di Askmar et al. e Lava et al. (Askmark et al. 2001; Lava and Factor 2001). Tuttavia, la maggior parte degli studi presenti in letteratura propendono per la teoria centrale considerando la miopatia come secondaria all'insorgenza dell'anomalia posturale. A tal proposito Ameghino et al. hanno mostrato come, in un caso di Anterocollo indotto dal Ropinirolo, all'EMG vi fosse una contrazione simultanea degli estensori e dei flessori del collo, senza evidenze di miopatia (Lucia Ameghino et al. 2015). Oyama et al. hanno mostrato che vi è la contrazione dei muscoli sternocleidomastoidei, la quale è presente anche a riposo. Inoltre, oltre alla componente distonica si pensa che nella patogenesi un ruolo lo abbia anche la rigidità dei muscoli del collo. (Oyama et al. 2009). A favore della Teoria Centrale vi sono anche alcuni studi che dimostrano come vi sia un'associazione tra l'anterocollo e l'utilizzo di farmaci dopamina agonisti, come la cabergolina o la pergolide, altri che descrivono questa anomalia posturale come un fenomeno della fase OFF risolvibile modulando la terapia dopaminergica.

(Kashihara, Ohno, and Tomita 2006; Oyama et al. 2009; Lucia Ameghino et al. 2015; Rabin et al. 2016)

La patogenesi dell'anterocollo è eterogenea, ma un ruolo importante è rivestito da un disordine a livello dei nuclei della base.

Dal punto di vista clinico l'anterocollo è caratterizzato da dolore a livello dei muscoli posteriori del collo, i quali alla palpazione assumono una consistenza lignea. A ciò si aggiungono disfagia, disartria, scialorrea, difficoltà nella visione e nel cammino. (Doherty et al. 2011) In particolare in questi soggetti aumenta l'incidenza di polmonite ab ingestis, che, secondo Kida et al., rappresenta la principale causa di morte. (Kida et al. 2018)

Non vi sono criteri diagnostici definiti ed è importante escludere altre condizioni patologiche che hanno una manifestazione clinica simile: patologie della colonna cervicale se il dolore è eccessivo o l'insorgenza è subacuta, oppure Sclerosi Laterale Amiotrofica, Myastenia Gravis o Polimiositi se è presente debolezza muscolare, oppure Parkinsonismi Atipici, in particolare la Atrofia Sistemica Multipla, se l'anterocollo si manifesta precocemente ed è sproporzionato rispetto agli altri sintomi, oppure miopatie di origine infiammatoria. Oltre a ciò, importante è la valutazione dei farmaci che il soggetto assume in quanto l'Anterocollo può essere, per esempio, legato all'utilizzo di Agonisti dopaminergici o può essere una manifestazione dello stato OFF. (Kashihara, Ohno, and Tomita 2006; Oyama et al. 2009; Doherty et al. 2011)

Attualmente non vi è certezza per il trattamento dell'anterocollo. Oyama et Al. hanno sottolineato come, come prima cosa, è importante valutare la terapia che il soggetto

sta seguendo e, in caso, aumentare la dose di L-Dopa o diminuire quella dei dopamina agonisti. Quello che sembra essere più efficace è il trattamento con la tossina Botulinica, la lidocaina o la MAB. In particolare la lidocaina dovrebbe essere considerata come prima linea. La tossina botulinica, nonostante sia meno efficace nel trattamento del disturbo posturale, allevia maggiormente il dolore e la rigidità muscolare. Il suo utilizzo dovrebbe essere preceduto dal test alla lidocaina al fine di determinare il muscolo affetto su cui poi agire. Utile è anche la terapia riabilitativa e l'utilizzo di un collare cervicale morbido per migliorare la postura e, di conseguenza, la qualità di vita e la visione. (Oyama et al. 2009; Rabin et al. 2016)

Difetti Del Tronco

Camptocormia

La Camptocormia è una marcata flessione in avanti della porzione toracolombare della colonna vertebrale che peggiora durante il cammino o l'esercizio, migliora quando il soggetto si siede e scompare in posizione supina. (Azher and Jankovic 2005)

Fin dal 1817 James Parkinson notò questa "tendenza ad inclinarsi in avanti", ma fu solo negli anni '90 che la camptocormia fu associata alla Malattia di Parkinson. Il termine Camptocormia derivante dalle parole greche "kamptos", flettere, e "kormos", tronco, fu utilizzato per la prima volta da Rosanoff-Saloff e Soques nel 1915 (Wartenberg 1946). Fino agli anni '80 la Camptocormia fu considerata una reazione psicogena, in particolare furono riportati vari casi di soldati che, nella Prima e nella Seconda Guerra Mondiale, svilupparono questa anomalia posturale.

Rappresenta una delle anomalie posturali più frequenti e disabilitanti associate alla Malattia di Parkinson, anche se ancora sono molti gli aspetti da indagare a fondo.

Nel 2018 Fasano et Al. hanno individuato dei criteri condivisi per la diagnosi di Camptocormia nella Malattia di Parkinson classificandola in una forma superiore e una inferiore. La prima viene definita come un'involontaria flessione della colonna vertebrale durante la posizione eretta o il camminare di almeno 45° a livello del fulcro toracico (C7-T12/L1), la seconda di almeno 30° a livello del fulcro lombare (L1-Sacro), entrambe si risolvono con la posizione supina. (Fasano et al. 2018) Questo è stato un grande passo avanti, sia perché ha permesso di avere dei criteri definiti sia perché nelle due forme sono coinvolti muscoli differenti e, di conseguenza, bersagli diversi per il trattamento di chemodenervazione. Possiamo inoltre classificare la Camptocormia in una forma ad evoluzione più rapida e una meno. (Nils G. Margraf et al. 2016)

Dal punto di vista epidemiologico vari studi confermano che la Malattia di Parkinson è la causa principale di Camptocormia, per esempio Azher & Jankovic hanno rilevato che, su un campione di pazienti con Camptocormia, il 68,8% era affetto da Malattia di Parkinson (Azher and Jankovic 2005). Tuttavia, fino al 2018 non ci sono stati dei criteri univoci per la diagnosi, infatti i dati riguardanti la prevalenza sono molto vari. Yoritaka et al. esaminando 1453 pazienti hanno riscontrato la Camptocormia nel 9,5% di questi, Pandey & Kumar nel 20%. Significativo è stato anche lo studio multicentrico condotto da Tinazzi et al. su popolazione italiana prendendo come riferimento i criteri diagnostici condivisi di Fasano et al.: 11.2% dei soggetti presentava Camptocormia, di questi 82% la forma superiore, 12% quella inferiore, il 6% entrambe. (Tinazzi et al. 2019)

I fattori di rischio ipotizzati sono: genere femminile, età avanzata, lunga durata della Malattia di Parkinson, elevato score in UPDRS, avanzato stadio H & N, deterioramento cognitivo, dosi necessarie di levodopa elevate, fluttuazioni motorie,

disfunzioni autonome, patologie della colonna vertebrale. (Ashour and Jankovic 2006; Lepoutre et al. 2006; Tiple et al. 2009; Abe, Uchida, and Notani 2010; Seki et al. 2011; Yoritaka et al. 2013; W. Song et al. 2014; Ando et al. 2019)

Così come nelle altre anomalie posturali presenti nella Malattia di Parkinson, anche la patogenesi della camptocormia non è stata chiaramente definita e vi sono due principali teorie, una centrale ed una periferica. Anche in questo caso quella più veritiera sembra essere la teoria centrale. Seguendo l'impostazione di Srivanitchapoom and Hallett (Srivanitchapoom and Hallett 2016) la Camptocormia può essere vista come un'evoluzione della sintomatologia parkinsoniana in particolare legata alla rigidità, difatti questa anomalia posturale è più frequente nei soggetti con una malattia di lunga durata. Un'altra teoria considera la Camptocormia come un fenomeno distonico, in quanto condivide degli aspetti caratteristici della distonia, come il peggiorare con lo sforzo fisico e l'essere alleviata da varie manovre simili ai "trucchi sensoriali" caratteristici della distonia. (Mailankody and Pal 2017). Wrede et al. hanno dimostrato che la camptocormia nella malattia di Parkinson è caratterizzata da uno quadro specifico alla biopsia muscolare: alterazioni miopatiche con ipertrofia delle fibre di tipo 1, perdita di quelle di tipo 2, inibizione degli enzimi ossidativi e positività delle lesioni per le fosfatasi acide. Questo dato è importante, perché un quadro simile è stato riscontrato in uno studio degli anni '70 in cui si è valutato il muscolo soleo dopo tendinectomia, che ha causato l'abolizione dell'arco riflesso polisinaptico a livello del tendine (Karpati, Carpenter, and Eisen 1972). Nella Camptocormia, invece, questo quadro potrebbe essere causato da una miopatia che si instaura secondariamente alla disregolazione propriocettiva, che è caratteristica della malattia di Parkinson. Invece, secondo la Teoria Periferica, il

quadro istologico è causato da una miopatia primaria, indipendente dalla malattia di Parkinson, che causa poi l'anomalia posturale.

A favore della Teoria Centrale si possono considerare anche i casi di Camptocormia causati da farmaci dopamina agonisti come ropinirolo o il pramipexolo oppure farmaci antipsicotici come l'olanzapina e la clozapina, i quali possono causare l'insorgenza di sintomatologia extrapiramidale come effetto collaterale. (Vela et al. 2006; Nakayama and Miwa 2012; Galati, Möller, and Städler 2014).

Margraf et al. (Nils G. Margraf et al. 2016) hanno stabilito dei criteri clinici per la diagnosi di Camptocormia nella malattia di Parkinson: a) anomalia posturale che persiste per più di 3 mesi con una flessione involontaria del tronco percepita in modo soggettivo mentre si cammina, si sta seduti o in piedi, ma si risolve in posizione supina b) angolo superiore ai 30 gradi, se inferiore si è nella postura curva che è presenza caratteristica nella Malattia di Parkinson. In merito a ciò devono essere tenute in considerazione le ampiezze degli angoli stabiliti successivamente da Fasano et al. (30°: Camptocormia inferiore; 45°: Camptocormia superiore (Fasano et al. 2018)). c) la severità della camptocormia è strettamente legata a all'ampiezza dell'angolo d) vi è una forte associazione con un dolore costante o frequente a livello della colonna lombare e sacrale e) sono necessari supporti per la deambulazione f) vi è difficoltà nello svolgere le attività quotidiane a causa dell'anomalia posturale g) le braccia sono tenute in posizione arretrata per mantenere l'equilibrio h) i soggetti lamentano l'impossibilità di guidare la macchina o di portare oggetti davanti al corpo, la difficoltà nel guardare le persone negli occhi i) pregresse patologie della colonna spinale sono frequenti. Inoltre, rispetto ai controlli, i soggetti con Camptocormia hanno anche riportato un maggiore rischio di caduta, una maggiore frequenza di

dispnea, di problematiche a livello gastrico, di difficoltà nel deglutire e nel mangiare con conseguente perdita di peso. (Nils G. Margraf et al. 2016)

Tra la camptocormia superiore e l'inferiore, quest'ultima è più disabilitante. (Geroïn et al. 2019). Alcuni pazienti riferiscono la sensazione di essere tirati in avanti e di restringimento dell'addome. (Azher and Jankovic 2005).

Durante l'esame neurologico è importante valutare innanzitutto se la deformità è fissa oppure no, altri reperti riscontrabili sono una marcata rigidità assiale e la consistenza lignea alla palpazione dei muscoli paraspinali e del retto dell'addome. (Azher and Jankovic 2005; Bloch et al. 2006; Lepoutre et al. 2006). Utili per un approfondimento diagnostico sono l'elettromiografia e l'imaging a risonanza magnetica.

Tuttavia, è importante tenere in considerazione anche i soggetti con flessione inferiore ai 30°, poiché possono presentare almeno una delle disabilità caratteristiche della Camptocormia ed il dolore è già importante rispetto ai soggetti che non presentano anomalie posturali. Infatti, Fasano et al. considerano questa fase e la Camptocormia come un unicum (Fasano et al. 2018), se così fosse un trattamento precoce in questo momento della malattia potrebbe prevenire lo sviluppo delle disabilità caratteristiche della fase avanzata.

Le cause di Camptocormia sono varie, ma la prima patologia da escludere è la Scoliosi, considerando che nei pazienti con Malattia di Parkinson spesso sono presenti fattori di rischio come osteoporosi e patologie della spina dorsale: la differenza principale tra scoliosi e camptocormia è la fissità della flessione in avanti, la quale non si risolve con la posizione supina o chiedendo al paziente di appoggiare la schiena al muro. Inoltre in questo caso si ha un quadro radiologico caratteristico. La presenza di fissità può suggerire anche la presenza di altre patologie

osteoarticolari come la Spondilite Anchilosante. Qualora si riscontri invece debolezza muscolare bisogna prendere in considerazione la presenza di patologie neuromuscolari, miopatie primarie o patologie del motoneurone, come la Miopatia Assiale o Sclerosi Laterale Amiotrofica. Importante da tenere in considerazione in ottica di diagnosi differenziale è la presenza di Parkinsonismi Atipici, come la Atrofia Multisistemica. Anche in caso di sospetto di Camptocormia bisogna valutare i farmaci assunti dal paziente: dopaminergici, antipsicotici, antiepilettici, inibitori della colinesterasi o anticolinergici possono indurre questa anomalia posturale. (Doherty et al. 2011; N. G. Margraf et al. 2016; Ali, Matsumoto, and Hassan 2018).

Come visto precedentemente la fisiopatologia della Camptocormia è complessa e non del tutto conosciuta, di conseguenza è controverso quale possa essere un trattamento realmente efficace.

In letteratura la maggior parte degli studi tendono a considerare la Camptocormia resistente alla Levodopa, questo poiché risulta essere spesso associata ad un fenotipo parkinsoniano più grave e ad una più lunga durata di malattia. (Doherty et al. 2011). Tuttavia, in uno studio sono stati riscontrati dei miglioramenti con il trattamento con Levodopa. (Bloch et al. 2006).

Considerando la possibile natura distonica della Camptocormia viene utilizzata la Tossina Botulinica, anche se l'efficacia è incerta. I muscoli di riferimento sono l'obliquo interno e l'esterno per la forma superiore, il retto dell'addome e l'ileopsoas per l'inferiore. (Srivanitchapoom and Hallett 2016; Jocson and Lew 2019).

Un'altra opzione terapeutica proposta è stata l'utilizzo della Lidocaina iniettata localmente a livello del muscolo interessato. Furusawa et al. hanno valutato l'efficacia del trattamento in due studi non in cieco: si è riscontrato un miglioramento, pur se limitato. Risultati migliori sono stati ottenuti associando l'iniezione di

Lidocaina ad un programma di Riabilitazione. (Furusawa et al. 2012; 2013; Srivanitchapoom and Hallett 2016).

Alla terapia medica è affiancata quella chirurgica: la chirurgia della colonna vertebrale e la Stimolazione Cerebrale Profonda prevalentemente a livello del Nucleo Subtalamico. La correzione chirurgica dell'anomalia posturale viene presa in considerazione quando vi è fallimento della terapia medica. Srivanitchapoom and Hallett in una review del 2016 hanno mostrato come, a fronte di un iniziale miglioramento del dolore e della postura, in tutti i casi riportati sono sopraggiunte poi complicazioni post operatorie. (Srivanitchapoom and Hallett 2016)

Schulz-Schaffer et al. hanno condotto uno studio valutando gli effetti della Stimolazione Cerebrale Profonda bilaterale a livello del Nuclei Subtalamici in pazienti affetti da Malattia di Parkinson con Camptocormia: tutti i pazienti con l'anomalia posturale insorta da meno di 18 mesi hanno riportato un miglioramento importante, mentre questo non è avvenuto in nessun soggetto con durata di malattia superiore ai 40 mesi. Quindi è stato suggerito essere fattore predittivo positivo un intervallo di tempo inferiore ai 3 anni tra l'esordio della Camptocormia e la Stimolazione Cerebrale Profonda (Schulz-Schaeffer et al. 2015). Ciò è stato confermato anche da Liang et Al., i quali hanno aggiunto che questo trattamento, se associato alla riabilitazione e al supporto psicologico, risulta essere molto efficace.(Liang et al. 2020).

Oltre il trattamento farmacologico o chirurgico, la fisioterapia e l'utilizzo di ortesi permettono il miglioramento della qualità di vita, dei sintomi motori e delle anomalie posturali. (de Sèze et al. 2008; Capecchi et al. 2014b).

Sindrome Di Pisa

La sindrome di Pisa (PS) è clinicamente definita come una flessione laterale del tronco di almeno 10° peggiorata dalla posizione seduta prolungata o dal cammino e che può essere completamente alleviata dalla mobilizzazione passiva o dalla posizione supina.(Ekbom, Lindholm, and Ljungberg 1972; Doherty et al. 2011) Descritta per la prima volta nel 1972 in pazienti trattati con neurolettici (Ekbom K et al., 1972), la PS ha tuttavia attirato l'attenzione dei clinici e dei ricercatori dal 2003, quando fu segnalata in pazienti con malattia di Parkinson (MP). La direzione della deviazione del tronco risulta essere controlaterale rispetto al lato interessato dall'inizio della sintomatologia parkinsoniana. (Cristina Tassorelli et al. 2012) Tinazzi et al., invece, non hanno riscontrato differenze su un campione di 1631 pazienti (Tinazzi et al. 2015). La PS è un'anomalia posturale fortemente disabilitante e impattante sulla qualità di vita, ma se diagnosticata e trattata precocemente può essere reversibile.

La PS può essere classificata in due modi: in base all'esordio oppure in base al grado di inclinazione. Secondo quest'ultimo, quando vi è un angolo inferiore ai 20° si parla di PS moderata, mentre, quando superiore, si parla di forma severa. Tuttavia, Tinazzi et al. non hanno trovato alcuna differenza significativa tra i due gruppi, suggerendo quindi di considerare le varie forme come un gruppo omogeneo. (Tinazzi et al. 2015) Un'altra modalità di classificazione prende come riferimento l'intervallo di tempo necessario affinché la PS si manifesti clinicamente: PS acuta (inferiore ad 1 mese), subacuta (compresa tra 1 e 3 mesi), cronica (superiore a 3 mesi). In particolare, la forma acuta è strettamente legata all'esposizione a determinati farmaci, mentre la forma cronica è associata alla Malattia di Parkinson. (Barone et al. 2016). Quest'ultima è la più frequente, come dimostrato da Tinazzi et

al.: su un campione di 1631 pazienti il 69.9% di questi presentava la forma cronica. (Tinazzi et al. 2015).

Non vi sono dei criteri diagnostici condivisi, di conseguenza i dati epidemiologici sono molto vari. Prendendo in considerazione studi che si basano sulla definizione clinica precedentemente detta, la prevalenza di PS in pazienti affetti da Malattia di Parkinson risulta essere del 8,8% (Tinazzi et al. 2015), 8% (Tinazzi et al. 2019) e 7,4% (Pandey and Kumar 2016).

Vi sono delle condizioni che sono associate ad un maggior rischio di sviluppo di PS: sesso femminile, età avanzata, disturbi mentali organici nella forma acuta (Suzuki and Matsuzaka 2002); età avanzata, lunga durata di malattia, stadio avanzato secondo Hoehn and Yahr, elevata dose giornaliera di Levodopa, trattamento combinato con Levodopa e agonisti dopaminergici, presenza di patologie concomitanti come osteoporosi e artrosi, ridotto indice di massa corporea (BMI) favoriscono l'insorgenza della forma cronica, mentre il sesso femminile ne riduce il rischio. (Kashihara and Imamura 2012; Tinazzi et al. 2015). La PS è un fattore di mortalità precoce nei pazienti con Malattia di Parkinson. (Laudisio et al. 2019)

Dal punto di vista fisiopatologico la PS è complessa, più meccanismi partecipano nel determinare tale anomalia posturale, ma non è ancora chiaro quale sia il principale. Anche in questo caso vi sono due teorie, una centrale ed una periferica. Riguardo la prima, sembrano essere coinvolti alterazioni a livello dei neurotrasmettitori come dopamina e non solo, un'asimmetria a livello dei nuclei della base, fenomeni distonici, disfunzioni propriocettive, deficit vestibolari e cognitivi. La teoria periferica considera l'anomalia posturale dovuta ad una miopatia primaria, tuttavia Frazzitta et al. hanno eseguito un esame elettromiografico su 74

pazienti a livello dei muscoli deputati al controllo posturale e non hanno trovato segni di miopatia o denervazione. (Frazzitta et al. 2015)

Invece, riguardo la teoria Centrale, l'ipotesi legata all'alterazione dei neurotrasmettitori deriva dalle osservazioni fatte sulle forme di PS indotte da farmaci. In particolare, in una Review del 2016 Barone et al. hanno elencato i farmaci responsabili di PS in pazienti non parkinsoniani: antipsicotici tipici e atipici, antidepressivi, stabilizzatori dell'umore, inibitori della colinesterasi e alcuni antiemetici. Castrioto et al. lo spiegano considerando che a livello dello striato e delle strutture ponto mesencefaliche sono presenti neuroni colinergici i quali sono sotto l'influenza dopaminergica e sono deputati al controllo posturale. (Castrioto et al. 2014; Barone et al. 2016) Nella Review precedentemente menzionata vengono riportate anche le situazioni legate allo sviluppo di PS indotta da farmaci nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson: inizio o cambiamento della posologia degli agonisti dopaminergici, cambiamenti nel regime con Levodopa, e aggiunta di Rasagilina e COMT inibitori. Si è ipotizzato che questo effetto fosse legato al fenomeno del priming: a causa del deficit della via nigrostriatale, la sensibilità dei recettori dopaminergici risulta essere aumentata. (Barone et al. 2016)

Questi dati riportati mostrano come vi sia un'alterazione sia del sistema dopaminergico che colinergico, tuttavia i sintomi assiali sono spesso non responsivi al trattamento dopaminergico. Suggestiscono altresì una possibile asimmetria a livello dei nuclei della base. Questo è confermato anche da studi su animali: topi con lesioni unilaterali a livello nigrostriatale hanno mostrato una deviazione verso il lato denervato: tanto maggiore era la denervazione dopaminergica, tanto più severa era l'anomalia posturale. (Herrera-Marschitz, Utsumi, and Ungerstedt 1990). A riprova di questo, pazienti sottoposti a sub-talamotomia unilaterale hanno mostrato una deviazione laterale del tronco controlateralmente. Inoltre, l'anomalia posturale

è stata poi risolta con un secondo intervento di sub-talamotomia controlateralmente rispetto al primo. (Su, Tseng, and Liou 2002). Ciò nonostante, l'asimmetria dei nuclei della base non può essere l'unico meccanismo fisiopatologico presente, in quanto la risposta ai farmaci dopaminergici è scarsa in diversi casi, la direzione della deviazione laterale non è univoca e i reperti anatomopatologici in un caso di paziente affetto da Malattia di Parkinson con PS non hanno mostrato asimmetrie. (Solla et al. 2016) Tuttavia, in un paziente affetto da Atrofia Sistemica Multipla con Sindrome di Pisa, è stata rilevata una perdita neuronale e astrogliosi molto più severa ipsilateralmente alla deviazione posturale. (Hozumi et al. 2004)

Alcuni ipotizzano che la PS sia un fenomeno distonico, poiché all'esame elettromiografico alcuni studi hanno evidenziato un'attivazione tonica dei muscoli spinali ipsilaterali rispetto all'inclinazione del tronco e un miglioramento della sintomatologia dopo trattamento con lidocaina o tossina botulinica (Bonanni et al. 2007; Cristina Tassorelli et al. 2012; Di Martino et al. 2017). Tuttavia tale ipotesi è controversa, in quanto nella PS sono praticamente assenti i sintomi caratteristici della distonia, come per esempio la reversibilità a seguito di "trucchi sensoriali" (Tinazzi et al. 2019). Tinazzi et al. nel campione da loro considerato hanno riscontrato anche due pattern elettromiografici: iperattività dei muscoli lombari ipsilaterali alla deviazione o iperattività dei muscoli paraspinali controlaterali e iperattività dei muscoli non paraspinali ipsilaterali, per di più, a questo pattern era associata atrofia muscolare e degenerazione grassa a livello dei muscoli paraspinali ipsilaterali (Tinazzi et al. 2013). Quindi l'associazione PS-distonia è dibattuta, da alcuni autori è stato ipotizzato che possa essere presente temporaneamente solo nelle fasi precoci di malattia. (Doherty et al. 2011).

Si è ipotizzato che alla base della PS ci sia un'anomala integrazione delle informazioni del sistema sensorimotorio. In particolare, il mantenimento di una

corretta postura richiede il coordinamento delle funzioni vestibolari, visive, propriocettive e, per ottenere ciò, funzioni cognitive inalterate. Secondo Geroïn et al. la PS è associata ad instabilità durante esercizi di equilibrio statici, mentre la performance durante il cammino non è alterata, questo perché i soggetti con PS fanno più affidamento sulle informazioni visive rispetto ai soggetti sani (Geroïn et al. 2015). A riprova di ciò, quando vengono bendati deviano dalla linea del percorso. Questo può essere attribuito ad un'alterazione a livello vestibolare. Vitale et al. hanno riscontrato la presenza di disfunzione vestibolare ipsilaterale rispetto alla deviazione del tronco in tutti i pazienti con PS esaminati, quattro su undici di quelli senza PS avevano solo deficit vestibolare e, di questi, due sono poi andati incontro a PS. È stato quindi ipotizzato che il deficit vestibolare possa precedere la PS (Vitale et al. 2011). A questo si aggiunge il deficit propriocettivo presente in soggetti con Malattia di Parkinson, i quali hanno maggiori difficoltà nel controllare l'orientamento posturale basandosi sulle informazioni provenienti dai muscoli, dalle articolazioni, dalla cute (Vaugoyeau and Azulay 2010). A questo va aggiunto che i soggetti con PS mostrano un'alterata percezione della verticalità, considerata anche un fattore di rischio per PS stessa, e della posizione del proprio tronco, al punto che alcuni non sono consapevoli della propria anomalia posturale. Anche chi lo è, non sempre la compensa variando la posizione della testa. (Tinazzi et al. 2015; Vitale et al. 2016; Huh et al. 2018). Questi dati mostrano come l'integrazione delle informazioni sensorimotorie sia alterata, questo è tanto più vero se consideriamo che il profilo neuropsicologico dei soggetti con PS è alterato: sono ridotte le performance nel dominio visuo-spaziale, attentivo e del linguaggio, in particolare vi è una maggiore difficoltà nel rivolgere l'attenzione ed eseguire due richieste contemporaneamente. Questo può suggerire una correlazione tra l'alterazione de circuiti prefrontali e l'anomalia posturale (Vitale et al. 2016; Artusi, Montanaro, et al. 2019).

Quindi Frazzitta et al., alla luce dei dati presenti in letteratura e di quelli da loro raccolti, hanno proposto come possibile meccanismo alla base della PS un'asimmetria a livello dei nuclei della base. Questa porta la corteccia cerebrale a ridurre il reclutamento delle unità motorie a livello del lato maggiormente affetto dai sintomi parkinsoniani con una conseguente asimmetria dell'attività muscolare a livello del muscolo obliquo esterno. Di conseguenza, il soggetto tende ad assumere una posizione anomala e, a causa dell'alterata integrazione sensorimotoria, a non accorgersi di tale cambiamento (Frazzitta et al. 2015).

La fisiopatologia della PS è quindi complessa, molti sono i possibili fattori in gioco, ma molto plausibilmente alla base di questa vi sono dei meccanismi centrali.

Dal punto di vista diagnostico, se l'esordio dell'anomalia posturale è acuto, ci si orienta verso una forma indotta da farmaci, in particolare farmaci dopaminergici oppure una posologia insufficiente di farmaci antiparkinsoniani (Barone et al. 2016). Diverso invece è il caso delle forme croniche in cui, come detto in precedenza, nelle prime fasi il paziente non è consapevole della deviazione del proprio tronco. Questo porta ad un ritardo della diagnosi e di conseguenza del trattamento. Nelle fasi più avanzate la PS è caratterizzata da dolore a livello lombare di intensità moderata o severa, da instabilità con maggiore rischio di cadute, da una ridotta funzionalità del collo e dell'arto superiore, da dispnea, da depressione e ansia. Questo determina una riduzione delle performance fisiche, della capacità di svolgere le attività quotidiane e, in generale, della qualità di vita (Doherty et al. 2011; Tinazzi et al. 2015; Alwardat et al. 2018; 2019; Liu et al. 2019).

Nella valutazione clinica la misurazione dell'inclinazione del tronco può essere eseguita utilizzando dei software, come il Kinovea, oppure con un goniometro fissato al muro o con un inclinometro. (Tinazzi et al. 2015)

La principale patologia da tenere in considerazione in ottica di diagnosi differenziale è la Scoliosi, la quale viene definita come una deviazione permanente laterale e rotatoria del rachide associata ad un angolo di Cobb maggiore di 10° e rotazione vertebrale. (Schwab et al. 2002) Di conseguenza, all'esame clinico la fissità è un elemento distintivo della scoliosi rispetto alla PS. È comunque consigliata l'esecuzione di un esame radiologico per escludere con maggiore certezza eventuali cambiamenti strutturali del rachide.

E' necessario escludere anche la presenza di miopatie infiammatorie.

Il trattamento della PS è anch'esso complesso, in quanto ancora non vi sono dati certi su quella che sia la sua fisiopatologia.

Qualora l'esordio della PS sia acuto e associato ad una delle situazioni viste precedentemente, la prima cosa da fare è sospendere o cambiare la posologia del trattamento appena iniziato. Possono essere coinvolti farmaci antiparkinsoniani, come agonisti dopaminergici o L-dopa, oppure farmaci per il trattamento di patologie psichiatriche, che abbiamo visto esser frequenti in soggetti con PS. In uno studio condotto da Suzuki & Matzusaka il 40% dei pazienti con PS indotta da farmaci è stato trattato con successo con anticolinergici, mentre nel restante campione è stata sufficiente la sospensione del trattamento (Suzuki and Matsuzaka 2002). Aggiustamenti della terapia con Levodopa si sono mostrati efficaci nella risoluzione della sintomatologia, qualora la PS si manifesti durante le fasi OFF (Michel et al. 2015).

Considerando il possibile ruolo della distonia nella PS, un trattamento farmacologico ipotizzato è stato l'utilizzo della Tossina Botulinica. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, in crossover, controllato con placebo, Bonanni et al. hanno ottenuto una riduzione dell'inclinazione in 6 pazienti su 9 con iniezione a livello dei muscoli

paraspinali ipsilaterali alla deviazione posturale (Bonanni et al. 2007). Tassorelli et al. e Santamato et al. hanno riscontrato un maggior beneficio dall'associazione tra riabilitazione e tossina botulinica rispetto alla sola riabilitazione (Santamato et al. 2009; C. Tassorelli et al. 2014). Inoltre, Artusi et al. hanno eseguito non solo l'elettromiografia, ma anche la risonanza magnetica prima dell'iniezione, ottenendo una riduzione della deviazione di almeno il 40% in 11 pazienti su 13 e un miglioramento del dolore e del discomfort in tutti i partecipanti (Artusi, Bortolani, et al. 2019). Frazzitta et al. ritengono che il muscolo da infiltrare, dopo esame elettromiografico, sia l'obliquo esterno che presenta maggiore attività e che a questo segua poi un trattamento riabilitativo (Frazzitta et al. 2015). Nonostante i dati incoraggianti, i campioni considerati nei vari studi sono spesso numericamente limitati, i muscoli target eterogenei e la distonia non è l'unico meccanismo coinvolto nella patogenesi della PS.

Un'altra opzione di trattamento è rappresentata dalla stimolazione cerebrale profonda. Come visto in precedenza, si ritiene che l'asimmetria a livello dei nuclei della base abbia un ruolo importante nello sviluppo della PS e la neurochirurgia ha mostrato dei risultati soddisfacenti in alcuni casi di Camptocormia, soprattutto se ad esordio precoce. Tuttavia, uno studio retrospettivo ha mostrato come l'effetto della stimolazione cerebrale profonda a livello del nucleo subtalamico ha un effetto limitato: vi è un beneficio da 1 a 3 anni solo nei casi in cui l'anomalia posturale sia lieve o moderata (Umemura et al. 2010). Visti quindi questi risultati insoddisfacenti e considerato il possibile ruolo del sistema colinergico e, in particolare del nucleo peduncolopontino nella PS, quest'ultimo è stato ipotizzato poter essere un bersaglio efficace. Shihi et al hanno ottenuto dei risultati soddisfacenti, mentre in uno studio condotto da Ricciardi et al. vi è stato un iniziale miglioramento della sintomatologia, che però non si è mantenuto nel tempo. (Shih et al. 2013; Ricciardi et al. 2014).

Tra le possibili opzioni chirurgiche vi è anche la chirurgia spinale, la quale viene presa in considerazione solo nei casi più gravi in cui tutti gli altri trattamenti hanno fallito, poiché questa è gravata da un'alta percentuale di complicazioni, così come alto è anche il tasso di re-intervento.

La PS è una condizione difficile da trattare con approcci farmacologici o chirurgici, infatti, proprio per questo motivo, la terapia riabilitativa è strategica e, se applicata negli stadi precoci, può essere determinante nel risolvere la PS, prima che questa diventi irreversibile e fortemente invalidante. Nella Review pubblicata nel 2016 Tinazzi et al. riportano che, in base ai dati presenti in letteratura, vi è un'evidenza provata che la riabilitazione motoria è un trattamento efficace nella PS, nonostante l'effetto limitato ad un periodo massimo di 6 mesi. Gli studi condividono il concetto che il programma debba essere ad alta intensità: 4 o 5 giorni alla settimana per 2 o 4 settimane. Capecchi et al. hanno sottoposto ogni paziente ad un programma riabilitativo specifico con stimolazione tattile e propriocettiva, esercizi di stretching e rieducazione posturale per 4 settimane. Al termine di queste hanno registrato un miglioramento dell'inclinazione laterale, il quale non si è mantenuto stabile nel tempo (Capecchi et al. 2014a). Al medesimo risultato sono giunti anche Bartolo et al. dopo un programma di 4 settimane composto da esercizi per ridurre la rigidità, migliorare la flessibilità e la rigidità del tronco, potenziare l'equilibrio e l'andatura (Bartolo et al. 2010).

L'utilizzo di ortesi spinali per la correzione dell'anomalia posturale è stato provato su alcuni pazienti, ma la scarsa tolleranza ne ha limitato l'utilizzo (Doherty et al. 2011).

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

Introduzione

Il controllo e il mantenimento della postura richiedono l'interazione di meccanismi complessi e avvengono in modo automatico. A tale scopo, sono fondamentali l'orientamento e la stabilità, così come l'integrazione delle informazioni provenienti dalla vista, dal sistema propriocettivo e vestibolare (Borel and Alescio-Lautier 2014). Nei soggetti affetti da Malattia di Parkinson (MP), l'orientamento e la stabilità risultano essere deficitari (Vaugoyeau and Azulay 2010; Schoneburg et al. 2013). In particolare nei pazienti con Sindrome di Pisa (PS) l'instabilità posturale si manifesta prevalentemente durante lo svolgimento di task in condizioni statiche, mentre l'andatura non risulta alterata (Geroïn et al. 2015). Tuttavia, in caso di deprivazione visiva, compaiono disturbi dell'equilibrio anche durante la deambulazione (Scocco et al. 2014; Geroïn et al. 2015). Quindi, l'informazione visiva ha un ruolo fondamentale nel controllo posturale dei soggetti con PS.. La vista è però fortemente influenzata dall'anomalia posturale stessa, poiché molti, anche se consapevoli dell'inclinazione laterale del proprio corpo, non modificano la posizione della testa, e, di conseguenza, l'asse orizzontale del campo visivo non viene compensato (Tinazzi et al. 2016). Nei soggetti affetti da PS risulta alterata anche la verticale visiva soggettiva. (Huh et al. 2018) Questi dati suggeriscono che alla base del disturbo posturale e del compenso visivo ci sia una compromissione a livello propriocettivo e vestibolare.

L' anomala integrazione delle informazioni afferenti comporta una alterazione nella consapevolezza della deviazione posturale da parte dei soggetti con PS e/o la mancanza di strategie adattative per contrastarla come la deviazione del capo.

(Tinazzi et al. 2015; Vitale et al. 2016; Huh et al. 2018; Artusi, Montanaro, et al. 2019).

Il controllo posturale richiedendo l'integrazione di funzioni e informazioni differenti, non può quindi prescindere dal coinvolgimento corticale: i principali meccanismi coinvolti sono la working memory, le funzioni esecutive e l'attenzione (Shumway-Cook and Woollacott 2000; Horak 2006; Borel and Alescio-Lautier 2014). A riprova di ciò, nei soggetti anziani è stata dimostrata una correlazione tra decadimento cognitivo e controllo posturale. (Borel and Alescio-Lautier 2014). Inoltre, Erro et al. hanno rilevato un'associazione tra deterioramento cognitivo e sintomi assiali anche nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson. (Erro et al. 2013).

Nel 2016 Vitale et al., per la prima volta, hanno valutato il profilo neuropsicologico di soggetti affetti da MP e PS. Questi pazienti hanno una maggiore difficoltà nel rivolgere l'attenzione e nelle attività di dual tasking, quindi un probabile deficit a livello dei circuiti prefrontali. Inoltre, hanno una maggior difficoltà nelle prove di attenzione selettiva e divisa, come dimostrato dai punteggi allo Stroop Color and Word Test, e nelle prove di abilità visuospatiali come il Benton Judgment of Line Orientation Test. In generale, Vitale et al. hanno suggerito una correlazione tra la PS e le alterazioni dell'attenzione e delle funzioni della corteccia posteriore (Vitale et al. 2016). Questi dati sono stati confermati da Artusi et al., i quali hanno riscontrato nei soggetti con PS risultati peggiori rispetto ai controlli nei domini visuospatiali, attentivo e del linguaggio. Gli stessi autori hanno anche evidenziato nei soggetti con PS un'alterazione della percezione della propria postura. (Artusi, Montanaro, et al. 2019)

Con questo studio vogliamo, quindi, analizzare la Sindrome di Pisa da una prospettiva ancora inesplorata: il comportamento oculare.

Il nostro obiettivo principale è quello di chiarire l'associazione tra la PS e il disturbo delle abilità visuospatiali e attentive attraverso l'analisi del comportamento oculare (cosiddetto Eye Tracking), indagando inoltre la presenza di possibili predittori clinici dell'alterazione delle abilità visuospatiali. Per questi obiettivi abbiamo quindi verificato le seguenti ipotesi:

1. Ipotesi nulla H1 : i soggetti affetti da MP con PS (PISA+) NON differiscono dai soggetti affetti da MP senza PS(PISA-) e dai coetanei sani (HC) relativamente a: (a) pattern di esplorazione visiva, definito mediante lo Scan Path, e quantificato attraverso la variabile First Fixation Time per singola area di interesse ; (b) quantità di distribuzione dell'attenzione nei confronti delle aree di interesse, quantificata dalla variabile Net Dwell Time (c) competenze visuo-spaziali, indagate con il test di Benton (Benton, Varney, and Hamsher 1978) e la sezione relativa del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al. 2005); (d) consapevolezza della propria anomalia posturale. Relativamente ai parametri c) e d) il confronto è limitato ai soggetti PISA+ e PISA-
2. Ipotesi nulla H2: i soggetti affetti da MP con PISA+ esprimono un comportamento oculare omogeneo, esibendo lo stesso pattern di esplorazione e la stessa quantità di distribuzione dell'attenzione, indipendentemente da: (a) durata di malattia; (b) dose equivalente giornaliera di Levodopa (LEDD); (c) severità della compromissione motoria; (d) competenze cognitive; (e) severità della compromissione non motoria.

Materiali E Metodi

Disegno Dello Studio

È stato allestito uno studio cross-sezionale di confronto delle risposte comportamentali e del pattern di esplorazione visiva in un gruppo di soggetti affetti da Malattia di Parkinson, con e senza anomalia posturale del tronco, ed un gruppo di soggetti sani di età confrontabile.

Popolazione

Abbiamo arruolato soggetti consecutivamente afferiti ad un Centro di diagnosi e cura dei Disturbi del Movimento, nel periodo compreso tra il 5 maggio e il 1 giugno 2020 che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione:

1. Diagnosi di Malattia di Parkinson secondo i criteri della Movement Disorder Society (Postuma et al. 2015a) esordita da almeno cinque anni;
2. Età compresa tra 50 e 80 anni;
3. Entrambi i generi.

Sono stati, invece, considerati come criteri di esclusione:

1. Demenza di grado moderato-severo (come indicato da un punteggio MoCA <20);
2. Presenza di disturbi di rifrazione o acuità visiva tali impedire una adeguata acquisizione del segnale eye-tracking;
3. Presenza di comorbidità invalidanti (comorbidità con punteggio CIRS>3; punteggio CIRS complessivo <1,5);
4. Presenza di residuo tremore a riposo o discinesie (anche lievi) in fase ON, che possono interferire con un corretto tracciamento dei movimenti oculari;

5. Malattie neuromuscolari coesistenti note per influire negativamente sulla postura (es. miopatie infiammatorie);
6. Patologie osteoarticolari (es. fratture vertebrali, spondilodiscite, scoliosi idiopatica, osteoporosi severa, chirurgia vertebrale);
7. Diagnosi di parkinsonismo atipico (ad es. Atrofia del sistema multiplo, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale);
8. Trattamento con farmaci che possono portare ad alterazioni della postura del tronco (neurolettici diversi dalla clozapina o quetiapina e antiemetici, eccetto per domperidone);
9. Stimolazione Cerebrale Profonda del nucleo subtalamico;
10. Eterometria degli arti inferiori.

Su un totale di 45 soggetti sottoposti a screening, 19 sono risultati eleggibili in base ai criteri menzionati. Di questi, 14 presentavano una flessione laterale del tronco (PS) e sono stati assegnati al gruppo PISA+, mentre i restanti 5 soggetti senza alterazioni della postura venivano assegnati al Gruppo PISA-.

Sono stati inoltre arruolati 10 soggetti sani (5 donne 5 uomini) con età media pari a $57,14 \pm 7,4$ anni (Gruppo HC).

Protocollo Di Valutazione Clinica

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti inizialmente ad un'intervista per raccogliere i seguenti dati clinico-demografici: età, sesso, BMI, durata e lato di esordio della malattia, stadio Hoehn e Yah (Goetz et al. 2004), dose giornaliera equivalente di Levodopa (LEDD) (Tomlinson et al. 2010), LEDD relativo ai dopaminoagonisti, presenza di dolore al rachide ed eventuale trattamento riabilitativo mirato alla

postura.

Sono state utilizzate le seguenti misure di outcome:

- UPDRS totale per la valutazione della severità clinica e singole parti per la valutazione dei sintomi non motori (UPDRS I), dell' impatto nelle attività di vita quotidiana (UPDRS II), dei sintomi motori (UPDRS III), e delle complicanze della terapia (UPDRS IV). L'UPDRS III è stato riportato sia come punteggio totale sia come punteggio relativo a ciascun lato e, infine, è stato estrapolato il subitem postura. Successivamente, è valutata la presenza di asimmetria clinica, definita come una differenza tra i punteggi del UPDRS III di ciascun lato uguale o maggiore di quattro (Tinazzi et al., 2015).
- Questionario "Freezing of the Gait" (FOGQ), per la valutazione della gravità del freezing (Tambasco et al. 2015).
- Scala Visuo-Analogica (VAS) per la valutazione del dolore a livello del rachide (Fig.2)

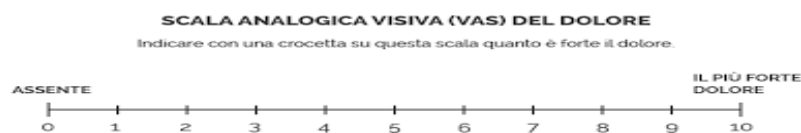


Fig. 2 Scala Visuo-Analogica

- "Evaluation of Postural Image Scale - Parkinson Disease" (EPIS - PD) per la valutazione della percezione della postura . Al soggetto viene chiesto di indicare quale tra le immagini proposte rappresenta meglio la posizione della sua testa, il suo corpo visto lateralmente e frontalmente. Per ciascuna delle tre richieste, il partecipante deve scegliere tra sei figure che presentano la relativa anomalia posturale di gravità crescente (Fig.3). Per ogni serie il punteggio va da sei, assenza di disturbo posturale, a zero, anomalia severa.

Al termine del test è stato confrontato il punteggio ottenuto dal paziente con quello ottenuto dal clinico e, in caso di discordanza, è stata attribuita al partecipante un'alterata percezione della propria postura (Deitos and Trippo 2017). Oltre a ciò, è stato osservato se il paziente compensasse o meno l'anomalia posturale modificando la posizione della testa.

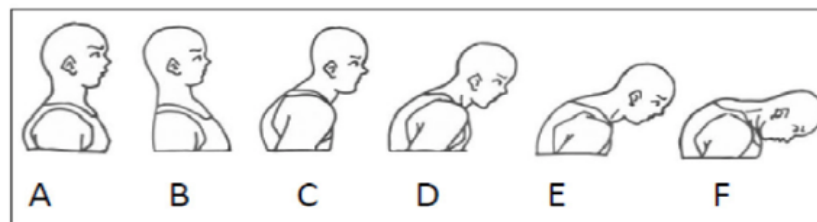


Fig. 3 EPIS-PD, percezione della posizione della propria testa

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) per lo screening delle abilità cognitive.

Il test permette l'esplorazione dei seguenti domini cognitivi: funzioni esecutive, abilità visuospaziali, attenzione, linguaggio, memoria, astrazione, orientamento spaziotemporale, e capacità di calcolo. Il punteggio massimo che può essere ottenuto è pari a trenta, qualora questo sia inferiore a ventisei, si inizia a considerare la presenza di un deficit cognitivo.

- Test delle Matrici Attentive (MA) per la valutazione dell'attenzione visiva. Il test comprende tre tavole e il soggetto deve individuare più velocemente possibile i numeri 5, 2 e 6 e 1, 4, 9 rispettivamente. Il tempo massimo è di 45 secondi oltre il quale non vengono più considerate le risposte corrette fornite.
- Stroop Color and Word Test (SCWT) per la valutazione dell'attenzione selettiva. Ad ogni soggetto vengono sottoposte tre diverse tavole, le prime

due presentano stimoli congruenti, mentre la terza incongruenti: quanto più velocemente possibile il soggetto deve leggere il nome del colore scritto con inchiostro nero nella prima tavola, dire che colore vede nella seconda, mentre nella terza deve individuare il colore con cui sono scritti i nomi dei vari colori, che non corrispondono l'uno con l'altro, come ad esempio la parola "rosso" scritta in verde. I colori presenti sono sempre il rosso, il blu, il verde e il giallo. Al termine vengono valutati sia il tempo impiegato che il numero totale di errori commessi (John Ridley Stroop 1935).

- Test semplificato delle figure sovrapposte di Levin (TSFSL), per la valutazione dell'agnosia: sono stati mostrati due stimoli visivi formati rispettivamente da quattro e da cinque figure sovrapposte ed è stato chiesto al soggetto di individuarne quante più possibile (Levin et al. 1991).
- Beck Depression Inventory II (BDI-II) per la valutazione della depressione. Il punteggio totale varia da 0 a 63, con un cut off di 13 . In particolare possiamo definire sia il grado di depressione lieve (14-19), moderata (20-29) o grave (30-63). Inoltre permette di estrapolare un punteggio relativo alla componente cognitiva e uno score per quella psicoaffettiva (Beck et al. 1996; Vanheule S et al., 2008).

L'alterazione della postura nei soggetti PS+ è stata valutata con le seguenti misure:

- Grado di inclinazione del tronco rilevato con il software KINOVEA, prendendo come riferimento l'angolo tra la linea che unisce il fulcro e la linea perpendicolare al terreno.
- Misurazione della distanza tra il terzo dito della mano e il terreno misurata in centimetri da cui abbiamo calcolato la differenza tra i due lati.
- Compenso del capo valutato in modo dicotomico, presente o assente.

- Consapevolezza della postura valutata chiedendo al paziente se percepiva la propria postura alterata oppure no.

Protocollo Di Valutazione Del Pattern Di Esplorazione Visiva

Il protocollo dell'esperimento è stato creato e implementato tramite iMotions.

Esso consiste in due set di stimoli visivi ciascuno composto da 18 diapositive. Il primo set è esemplificativo del test di Benton: nella metà superiore dello schermo è rappresentata una linea con inclinazione diversa per ogni stimolo presentato e posizionata 9 volte a sinistra della linea mediana e 9 volte a destra, secondo una sequenza randomizzata. Nella metà inferiore dello schermo sono rappresentate 11 linee con diverso grado di inclinazione tra 0° e 180°; al soggetto viene chiesto di indicare quale delle linee rappresentate in basso ha la stessa inclinazione dello stimolo, scegliendo tra 4 opzioni indicate nella parte destra dello schermo (Fig.4).

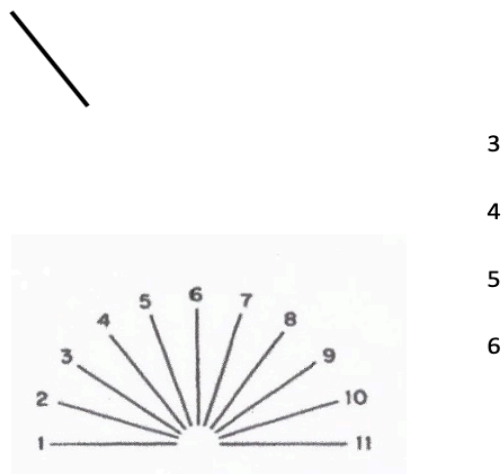


Fig. 4 BJLOT modificato

Il secondo set di stimoli propone al soggetto 18 coppie di figure umane, femminili (6 coppie) o maschili (12 coppie) fotografate di fronte (8 coppie) o di dietro (10 coppie), e tutte con una anomalia posturale del tronco caratterizzata da inclinazione laterale destra (9 coppie) o sinistra (9 coppie) in successione randomizzata. Al soggetto viene chiesto di indicare a quale tra le due figure corrisponda la propria inclinazione del tronco (Fig.5)

Per entrambi i set di stimoli l'opzione viene dichiarata a voce e registrata immediatamente dal sistema.

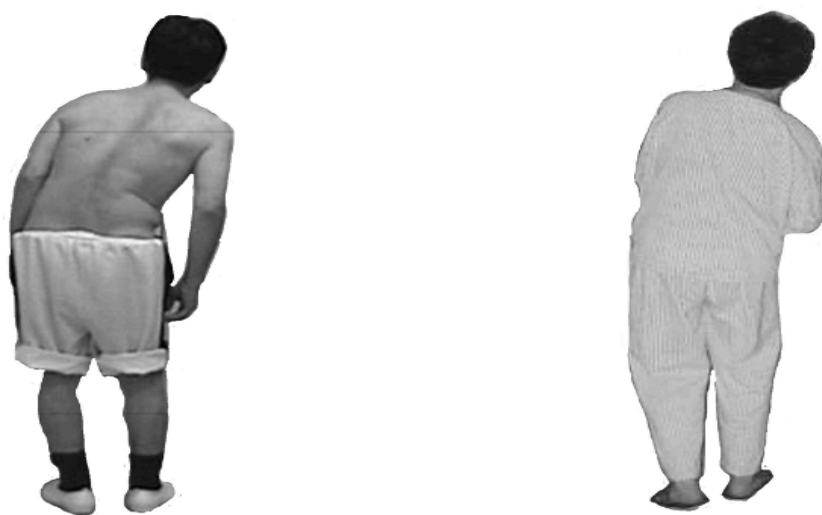


Fig. 5 esempio di coppia di figure con anomalia posturale

Strumentazione

Gli stimoli visivi sono stati presentati su un monitor da 17 " con una risoluzione di 1024 × 768 pixel. Gli stimoli sono stati generati utilizzando la suite informatica Experiment Builder (Experiment Builder, SR Research Ltd, Canada).

Un secondo computer controllava a registrazione in corso i dati sul movimento oculare.

I movimenti oculari dominanti sono stati registrati dal eye-tracker EyeLink1000 ad una frequenza di campionamento di 1.000 Hz (SR Research Ltd, Canada). La testa del soggetto è stata stabilizzata da una mentoniera che riduceva i movimenti della testa. L'esperimento è stato condotto in una stanza illuminata esclusivamente da luce artificiale e i partecipanti erano seduti a una distanza di 68-72 cm dallo schermo. Per il rilevamento delle fissazioni e tempo di permanenza (Dwell Time) sono stati utilizzati gli algoritmi di rilevamento automatico del sistema EyeLink.

L'attività è stata preceduta da una procedura di calibrazione a 5 punti, che è stata ripetuta fino a quando la calibrazione non è stata sufficiente per ciascuno dei punti dati. Prima di ogni prova, una diapositiva grigio chiaro con una croce di fissazione appariva per 2 secondi per riorientare l'attenzione e garantire che tutti i successivi pattern di scansione partissero dal centro dello schermo.

In questo studio, i parametri di tracciamento oculare selezionati per studiare il comportamento oculomotorio durante la scansione degli stimoli visivi sono in linea con studi precedenti (M. G. Ceravolo et al. 2019).

Parametri Di Tracciamento Oculare

Sono state prese in considerazione le seguenti metriche di tracciamento oculare:

- la variabile **FFT (first fixation time)**: esprime l'intervallo medio (ms) tra presentazione dello stimolo (inizio del trial) e la prima fissazione dello sguardo in ogni area di interesse AOI; inoltre permette di valutare l'analisi del percorso di scansione (Scan Path)
- **Interest Area Dwell Time (DT)**: esprime la somma della durata di tutte le fissazioni all'interno dell'AOI specifica;
- **Trial Dwell Time**: codifica la quantità di attenzione assegnata all'intero stimolo

Analisi Dei Dati Eye-Tracking

Il software di analisi eye-tracking consente l'estrapolazione di diverse variabili quantitative che descrivono i parametri spaziali e temporali dello sguardo. Inoltre, è possibile dividere lo stimolo presentato in diverse aree di interesse (AOI) al fine di comprendere meglio l'influenza delle diverse caratteristiche delle informazioni visive sull'allocazione dell'attenzione.

I dati sulla posizione dell'occhio sono stati analizzati con un approccio standard di area di interesse (AOI).

Per il primo set di stimoli sono state create 6 aree di interesse come rappresentato in figura 6

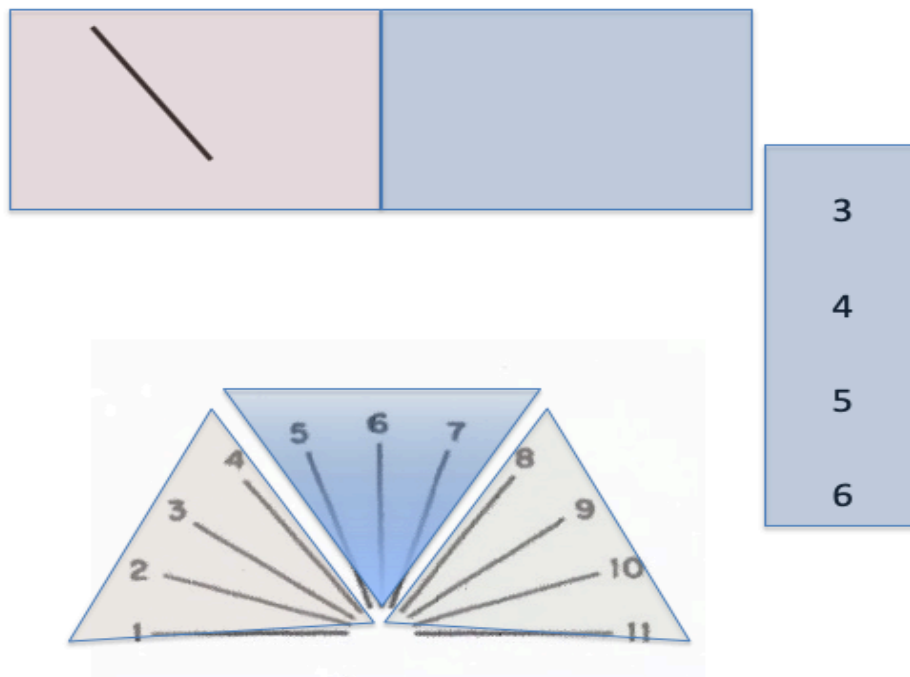


Fig. 6 Sei aree di interesse (AOI)

Per il secondo set di stimoli sono state create 4 aree di interesse come rappresentato in figura 7.

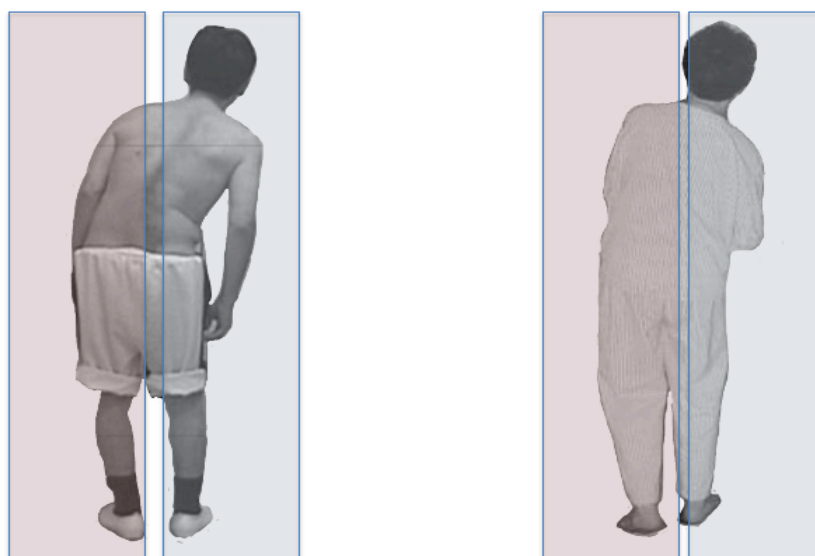


Fig. 7 Quattro aree di interesse (AOI)

I parametri Eye-Tracking sono stati inoltre correlati, nei soggetti con MP, con i dati demografici, la presenza/assenza di anomalia posturale, e gli indicatori di severità della compromissione motoria e cognitiva (con particolare riferimento alle competenze visuo-spaziali), utilizzando la seguente gestione delle variabili cliniche continue:

- a) **Presenza di anomalia del tronco:** variabile nominale dicotomica: PISA+ e PISA-
- b) **Età**
- c) **BMI**
- d) **Durata di malattia**
- e) **LEDD totale**
- f) **LEDD agonisti**
- g) **Stadio di malattia** secondo la scala di Hoehn e Yahr modificata
- h) **Punteggio UPDRS , totale e subtotale item I, II, III, IV**
- i) **Punteggio UPDRS III relativo al lato destro**
- j) **Punteggio UPDRS III relativo al lato sinistro**
- k) **Punteggio UPDRS III – subitem relativo alla postura**
- l) **Punteggio NMSS**
- m) **Punteggio VAS-pain**
- n) **Punteggio FOGQ**
- o) **Punteggio MOCA, Total, visuospatiale-esecutivo, attenzione, memoria, linguaggio, astrazione**
- p) **Punteggio MA**
- q) **Punteggio TSFSL**
- r) **Punteggio SCWT, numero errori totali, tempo totale impiegato**

- s) **Punteggio BDI-II, totale, cognitivo, somatico-affettivo**
- t) **Punteggio del Benton Test**
- u) **Gradi della deviazione della Sindrome di Pisa**
- v) **Differenza tra la distanza del III dito dalla mano dal pavimento di destra e quella di sinistra**
- w) **Durata della Sindrome di Pisa**
- x) **Punteggio alla scala di Percezione del corpo valutata con EPIS-PD**

Sono state inoltre utilizzate le seguenti variabili cliniche nominali:

- a) **Presenza di anomalia del tronco:** dicotomica: PISA+ e PISA-
- b) **Genere:** dicotomica: maschile e femminile
- c) **Asimmetria clinica:** dicotomica: presente e assente
- d) **Tipo di malattia:** tremorigeno, rigido-acinetico e misto
- e) **Lateralità della Malattia:** sinistra, destra e bilaterale
- f) **Lato maggiormente affetto dai sintomi:** dicotomica: sinistro e destro
- g) **Trattamento riabilitativo in corso:** dicotomica: si e no
- h) **Severità della Sindrome di Pisa:** dicotomica: lieve e moderata
- i) **Direzione della Sindrome di Pisa:** dicotomica: destra o sinistra
- j) **Confronto tra lateralità della Malattia e lato di esordio della Sindrome di Pisa:** dicotomica: ipsilaterale e controlaterale
- k) **Compenso della deviazione posturale con la testa:** dicotomica: si e no
- l) **Consapevolezza della deviazione posturale:** dicotomica: si e no

Inoltre la variabile dello score EPIS-PD è stata gestita in maniera dicotomica differenziando i soggetti in base alla concordanza o discordanza tra il giudizio relativo alla propria postura e quello fornito dai clinici. L'eventuale discordanza tra

le due valutazione, indicava un'alterazione della percezione della postura da parte del partecipante.

Analisi Statistica

E' stata utilizzata una statistica descrittiva (medie, deviazioni standard per variabili continue parametriche, mediane e range per variabili non parametriche, percentuali per variabili categoriali) ed una statistica comparativa mediante T-test per campioni non appaiati (per il confronto di variabili parametriche), U-di Mann-Whitney (per il confronto di variabili non parametriche), Chi-square (per il confronto di proporzioni). E' stata inoltre applicato un test di regressione semplice per valutare l'associazione tra variabili cliniche e variabili eye-tracking, o un'Analisi della Varianza per indagare la distribuzione di variabili parametriche tra gruppi (Pisa+ vs Pisa – vs controlli); infine, un test di analisi multivariata è stato applicato per estrapolare fattori predittivi indipendenti di risposte comportamentali.

RISULTATI

Analisi Descrittiva

Sono stati arruolati 29 soggetti, di cui 19 affetti da Malattia di Parkinson (MP) e 10 sani. I soggetti affetti da MP hanno un'età media di $71,6 \pm 7,5$ anni e di questi, 14 presentano un'inclinazione laterale del tronco (PISA+) mentre 5 non presentano disturbi della postura (PISA-). In base al genere i soggetti con MP sono 14 femmine (F) e 5 maschi (M) così distribuiti: 9 F e 5 M nel gruppo PISA+, 5 F nel gruppo PISA-. Valutando nel dettaglio le caratteristiche clinico demografiche, 7 soggetti sono affetti da MP prevalentemente tremorigena, di cui 6 appartenenti al gruppo PISA +, mentre 10 soggetti presentano una forma rigido-acinetica, di cui 7 facenti parte del gruppo Pisa+. Inoltre, una forma mista è presente in 2 soggetti equamente distribuiti

tra i due gruppi. La lateralità di esordio dei sintomi parkinsoniani è prevalentemente sinistra, presente in 11 soggetti, di cui 8 PISA+, a fronte di 7 soggetti con lateralità destra, di cui 5 facenti parte del gruppo PISA +. Un solo soggetto, PISA +, presenta un interessamento bilaterale della sintomatologia all'esordio. Il lato maggiormente affetto dai sintomi è prevalentemente quello sinistro, che ricorre in 13 soggetti, di cui 10 PISA+. La mediana dello stadio Hoehn and Yahr è pari 2 [1.5-4] indicativa di una malattia bilaterale senza compromissione di equilibrio. I sintomi motori della MP sono distribuiti in modo asimmetrico (Tinazzi et al., 2015) in 10 soggetti, di cui 7 appartenenti ai PISA+. Quattordici soggetti, di cui 11 PISA+ presentano dolore al rachide. Tra i 14 soggetti presenti nel gruppo PISA+, la presenza del freezing del cammino è equamente distribuita. Guardando alla totalità dei casi, questo è presente in 9 partecipanti. Riguardo al trattamento, oltre la valutazione del LEDD totale e dei dopamino agonisti, abbiamo valutato se i soggetti si avvalsero di un trattamento riabilitativo: questo viene svolto da 10 soggetti, di cui 7 appartenenti al gruppo PISA +, al contrario di 9 soggetti, di cui solo 2 appartenenti al gruppo PISA -. Nella tabella 1 sono illustrate tutte le variabili clinico demografiche dei soggetti con MP. I soggetti PISA+ hanno un'età significativamente più avanzata ($p < 0.008$) e sono sottoposti a dosi maggiori di terapia antiparkinsoniani ($p < 0.5$) rispetto al gruppo PISA-. Riferiscono inoltre un dolore più severo a livello del rachide ($p < 0.5$).

Tabella 1. Dati clinico-demografici nei soggetti con MP e nei gruppi PS+ e PS-.

VARIABILI CLINICO DEMOGRAFICHE	SOGGETTI CON MP (N=19)	PISA+ (N=14)	PISA- (N=5)	P-VALUE
ETA' (anni)	71.6 ± 7.7	74.1 ± 5.3	64.4 ± 8.6	<i>p</i> < 0.008
BMI (Kg/m ²)	26.5 ± 3.8	27.4 ± 3.7	24.1 ± 3.3	NS
DURATA MALATTIA (anni)	8.0 ± 4.2	8.6 ± 4.5	6.2 ± 2.3	NS
UPDRS TOTALE	39.7 ± 17.2	39.3 ± 16.8	41.2 ± 20.1	NS
UPDRS I	2.5 ± 3.6	2.8 ± 4.1	1.6 ± 1.9	NS
UPDRS II	12.4 ± 10.5	13.4 ± 11.9	9.8 ± 5.3	NS
UPDRS III	22.0 ± 10.2	20.7 ± 8.3	25.8 ± 14.7	NS
UPDRS IV	1.5 ± 2.6	1.3 ± 1.8	2.0 ± 4.5	NS
UPDRS III – Postura	1.5 ± 1.0	1.7 ± 0.9	1 ± 1.2	NS
LEDD TOTALE	489.7 ± 242.1	549.5 ± 229.1	322.2 ± 213.2	<i>p</i> < 0.5
LEDD D-AGONISTI	93.6 ± 102.1	112.1 ± 101.7	42 ± 93.9	NS
DOLORE_VAS	4.6 ± 3.3	5.4 ± 3.3	2.4 ± 2.6	<i>p</i> < 0.5
FOG Q	5.1 ± 5.8	5.2 ± 5.8	4.8 ± 6.7	NS

BMI: Body Mass Index FOG Q: Freezing Of Gait Questionnaire; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VAS: Visual Analogue Scale. I dati sono descritti come media e deviazione standard. Livello di significatività pari a $p < 0.05$.

Riguardo ai domini cognitivi esplorati, i due gruppi (PISA+ e PISA-) non mostrano differenze significative eccetto che per le abilità visuospatiali come dimostrato dal Benton Judgment of Lines Orientation test ($p < 0.001$). La tabella 2 mostra in dettaglio i punteggi della valutazione cognitivo comportamentale. I soggetti con PS+ mostrano una maggiore alterazione nella percezione della propria postura come valutato dalla scala EPIS-PD ($p < 0.007$).

Tabella 2. Dati cognitivo comportamentali nei soggetti con MP e nei gruppi PS+ e PS-

VARIABILI COGNITIVO COMPORTAMENTALI	SOGGETTI CON MP (N=19)	PISA+ (N=14)	PISA- (N=5)	P-VALUE
MOCA TOTALE	23.5 ± 2.9	23.3 ± 2.9	23.8 ± 3.3	NS
MOCA Es-Visuospaziale	3.5 ± 1.07	3.6 ± 1.1	4.3 ± 0.9	NS
MOCA Memoria	1.3 ± 1.4	1.2 ± 1.4	1.6 ± 1.5	NS
MOCA Linguaggio	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.8	2.2 ± 1.1	NS
MOCA Attenzione	4.8 ± 1.4	4.6 ± 1.5	5.4 ± 0.9	NS
MOCA Astrazione	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.8 ± 0.4	NS
Matrici Attentive	42.6 ± 9.6	42.1 ± 10.4	44.0 ± 7.6	NS
TSFSL	7.5 ± 1.7	7.3 ± 1.9	7.8 ± 1.3	NS
SCWT Tempo (secondi)	143.3 ± 36.9	148.2 ± 36.7	129.4 ± 37.9	NS
SCWT Errori commessi	5.3 ± 5.4	5.8 ± 5.3	3.8 ± 6.1	NS
BDI Totale	9.9 ± 4.6	9.9 ± 4.5	9.8 ± 5.4	NS
BDI Cognitivo	1.9 ± 2.2	2.1 ± 2.5	1.4 ± 0.9	NS
BDI Somatico affettivo	7.6 ± 3.3	7.6 ± 2.8	7.8 ± 4.9	NS
BENTON JLOT	13.8 ± 4	12.5 ± 3.8	17.4 ± 0.9	p < 0,001

BDI II: Beck Depression Inventory; JLOT: Judgment of Line Orientation Test; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; MOCA Es-Visuospaziale: MOCA dominio esecutivo-visuospaziale; SCWT: Stroop Color and Word Test; TSFSL: Test Semplificato delle Figure Sovrapposte di Levin; I dati sono descritti come media e deviazione standard. Livello di significatività pari a P < 0.05.

I soggetti PS+ hanno un'alterazione della postura da circa 31.4 ± 24.7 mesi, sono maggiormente inclinati a destra (11/14) con una deviazione media pari a 6 ± 1.2 gradi e presentano una differenza di 1.6 ± 0.6 centimetri tra il lato destro e sinistro. Una metà dei soggetti hanno sviluppato un'inclinazione del tronco ipsilateralmente al lato di esordio della MP e l'altra metà controlateralmente. La maggioranza dei soggetti non è consapevole della propria alterazione posturale (8/14), tuttavia, è presente un compenso alla deviazione posturale del tronco con l'inclinazione del capo (10/4).

Analisi Dei Risultati Del Primo Set Di Stimoli (Benton JLO) all'Eye Tracking

Pattern di esplorazione visiva:

L'analisi dello Scan path ha mostrato differenze significative tra i sottogruppi con MP e i controlli. In particolare: quando lo stimolo è posto in alto a destra, l'analisi del percorso di scansione condotta attraverso la variabile FFT rivela che i soggetti sani elaborano visivamente lo stimolo secondo la seguente sequenza: partono dall'AOI in alto a destra in cui è presente lo stimolo, per poi dirigere lo sguardo verso

l'AOI a sinistra, da qui vanno verso l'AOI triangolare di destra che include la risposta esatta, per poi muoversi verso l'alto e a destra ove sono presenti le opzioni da selezionare e infine si dirigono in basso e a sinistra per esplorare l'AOI triangolare di sinistra, in cui sono presenti le linee con inclinazione opposta rispetto allo stimolo presentato, come mostrato in figura 8.

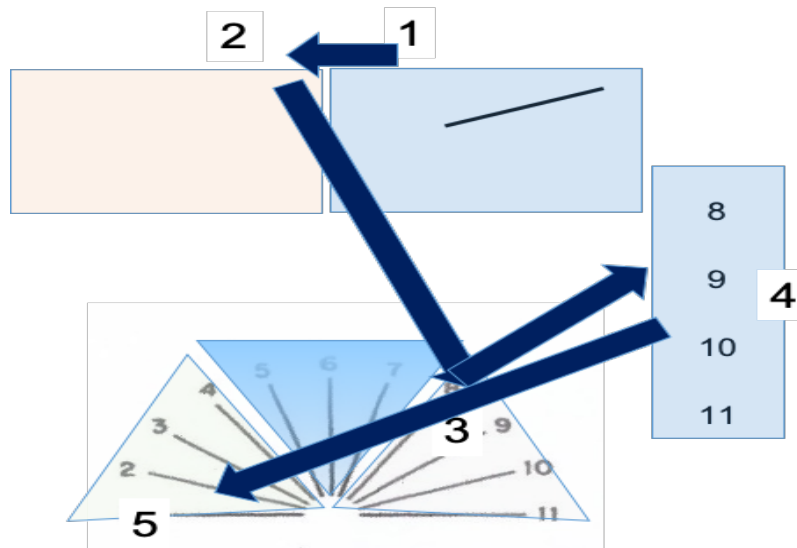


Fig. 8 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti sani quando lo stimolo è posizionato a destra.

Invece, i soggetti con PS+ elaborano visivamente lo stimolo secondo la seguente sequenza: partono dal triangolo centrale, per poi dirigersi in alto e a destra verso l'AOI in cui è presente lo stimolo, da qui si dirigono in basso e a destra verso la parte inferiore dell'AOI con le scelte, da qui si spostano verso l'AOI vicina, quella triangolare di destra. Si muovono, poi, orizzontalmente verso l'AOI opposta e da qui, verticalmente, si portano all'AOI rettangolare di destra. In figura 9 viene mostrato il percorso di scansione svolto.

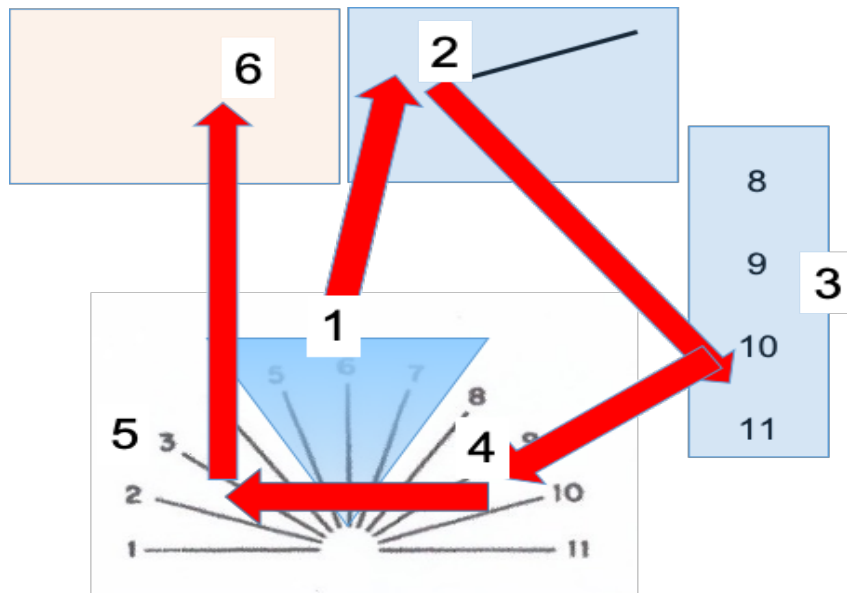


Fig. 9 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti PS+ quando lo stimolo è posizionato in alto e a destra

I soggetti PS+ differiscono significativamente sia dai soggetti sani ($p < 0.001$) sia da soggetti PS- ($p < 0.001$) (Fig.10)

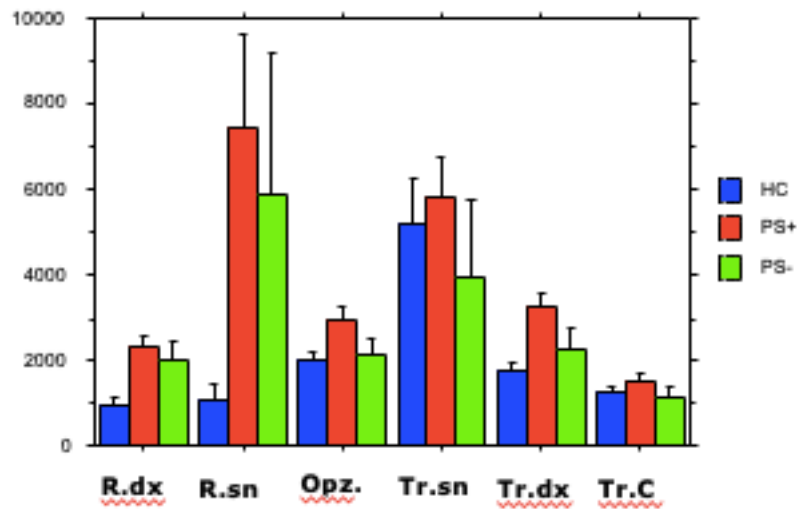


Fig. 10 Confronto tra i gruppi sul tempo di prima fissazione nelle rispettive AOI.

Quando lo stimolo è posto in alto a sinistra, il percorso di scansione valutato attraverso la variabile FFT dei soggetti sani segue il seguente schema: partono dall'AOI in cui è presente lo stimolo, si spostano orizzontalmente verso l'AOI vicina, da qui si dirigono all'AOI triangolare centrale, poi vanno verso sinistra nell'AOI

triangolare di sinistra, quindi verso verso l'AOI rettangolare dove sono presenti le scelte e da qui esplorano l'AOI triangolare in basso a destra, opposta a quella in cui è presente la risposta corretta, come mostrato in figura 11.

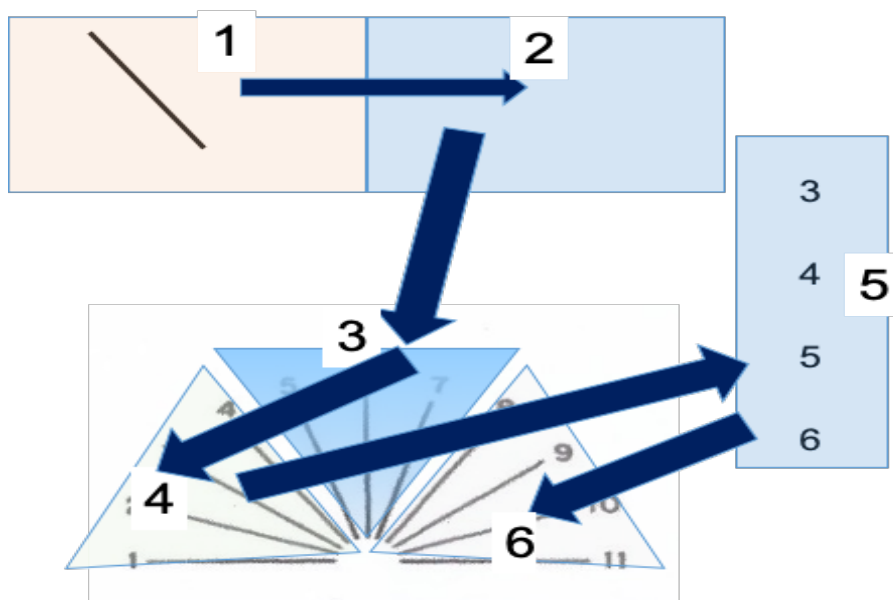


Fig. 11 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti sani quando lo stimolo è posizionato in alto e a sinistra

I soggetti PISA+, invece, seguono un percorso di scansione differente: partono dall'AOI triangolare posta al centro del semicerchio di linee, da qui si dirigono in alto e a destra verso l'AOI dove sono presenti le scelte, per poi andare in alto e a sinistra nell'AOI dello stimolo e da qui scendono verso l'AOI triangolare di destra e si spostano, poi, orizzontalmente verso quella di sinistra. Infine, si dirigono verso l'alto e a destra nell'AOI rettangolare di destra. Il percorso è graficamente descritto in figura 12.

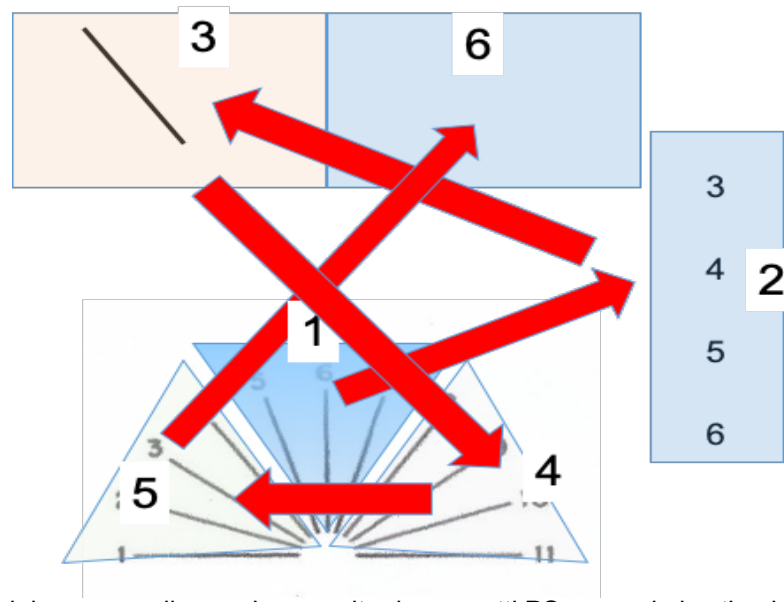


Fig. 12 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti PS+ quando lo stimolo è posizionato in alto e a sinistra

Il confronto tra i gruppi (Fig.13) evidenzia che i soggetti PISA+ seguono un percorso di scansione statisticamente diverso dai soggetti sani ($p < 0.0001$) e dai soggetti PISA- ($p < 0.0097$).

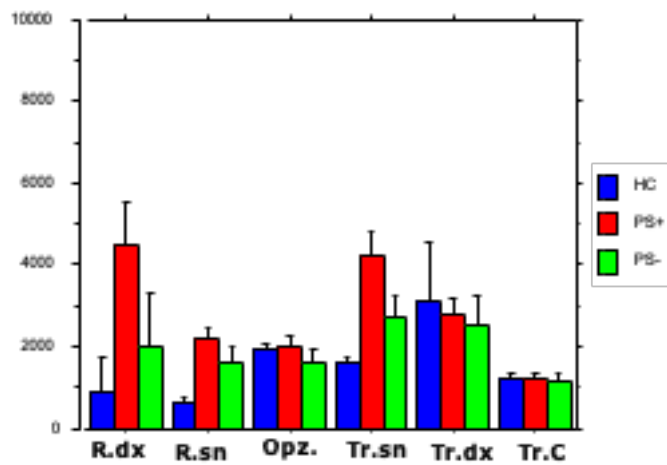


Fig. 13 Confronto tra i gruppi sul tempo di prima fissazione nelle rispettive AOI

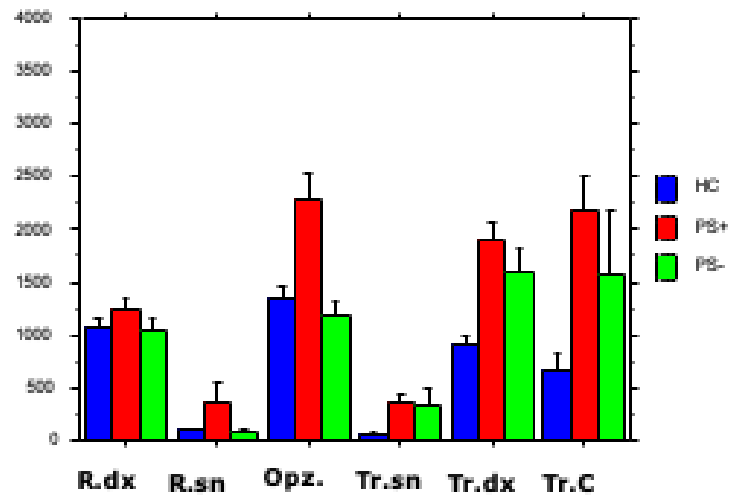


Fig. 15 Confronto tra i gruppi sul Dwell Time nelle rispettive AOI quando lo stimolo è posizionato in alto a destra

Invece, quando lo stimolo è presentato in alto a sinistra il tempo di elaborazione visiva è più elevato per l'AOI dove è presente lo stimolo, seguita da quella delle scelte, poi dall'AOI del triangolo di sinistra, dove è presente la risposta, ed, infine, dal triangolo centrale, come in figura 16.

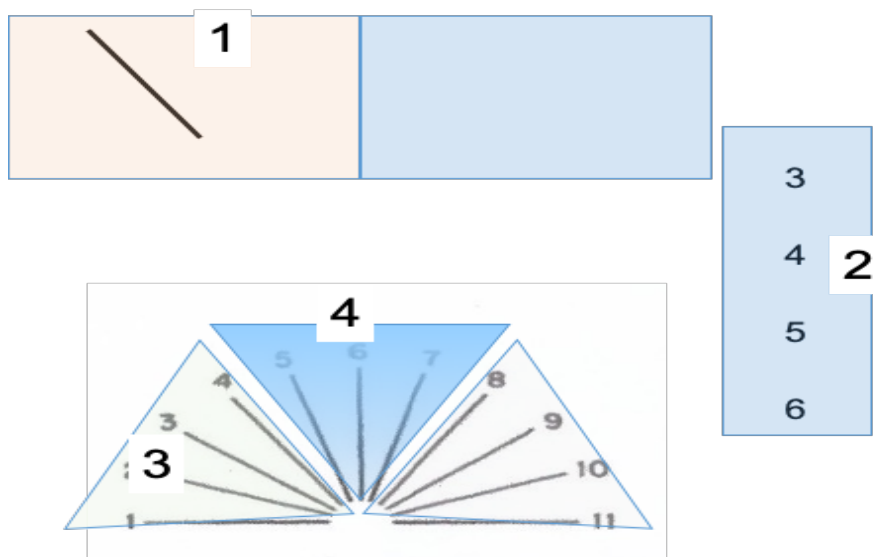


Fig. 16 Dwell Time quando lo stimolo è in alto e a sinistra

Anche in questo caso, tra i soggetti sani e quelli affetti da MP non vi è una differenza delle aree, a cui è stata rivolta maggiore attenzione, ma varia il tempo di permanenza dello sguardo. In particolare, i soggetti appartenenti al gruppo PISA+ differiscono in modo significativo dai soggetti sani ($p < 0,0001$), mentre non vi è una differenza statisticamente significativa con il gruppo PISA-. Questi ultimi differiscono in modo significativo dai soggetti sani ($p < 0,0001$) (Fig.17).

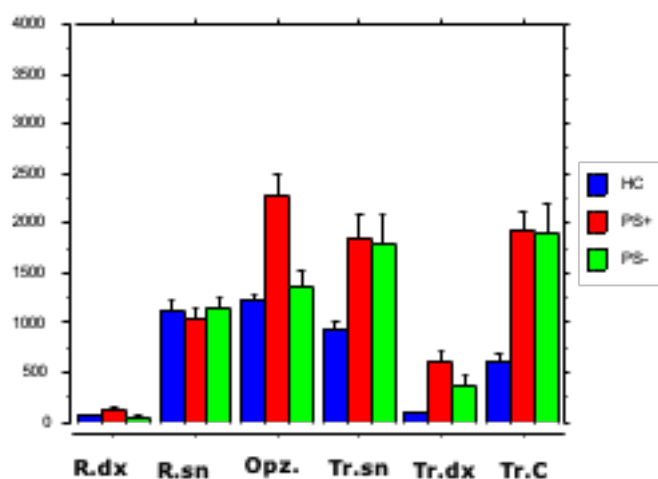


Fig.17 Confronto tra i gruppi sul Dwell Time nelle rispettive AOI quando lo stimolo è posizionato in alto e a sinistra

Analisi delle saccadi

I soggetti sani presentano, in modo significativo, un'ampiezza delle saccadi differente rispetto ai soggetti con MP, indipendentemente dalla presenza o meno di anomalia posturale (HC vs PS+: $p < 0,0001$; HC vs PS-: $p < 0,0001$). Non vi è una differenza staticamente significativa tra i PISA+ e i PISA- (Fig.18).

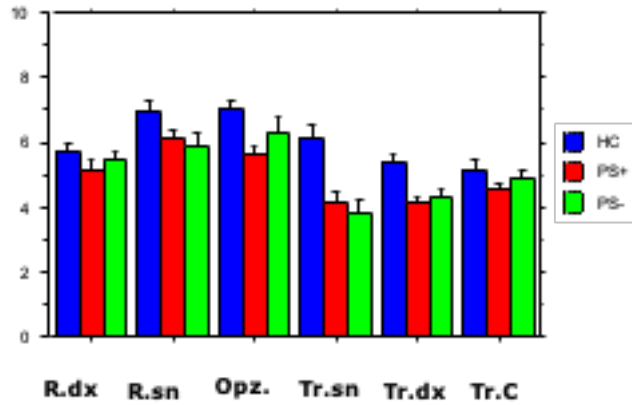


Fig. 18 Confronto tra i gruppi sull'ampiezza delle saccadi

Trial dwell time

I gruppi PISA+ e PISA- differiscono per il tempo totale di esposizione all'intero stimolo ossia per tutta la durata del trial ($p < 0.0013$). I soggetti con MP inoltre differiscono dai soggetti sani (HC vs PS+: $p < 0,0001$; HC vs PS-: $p < 0,0162$) (Fig.19).

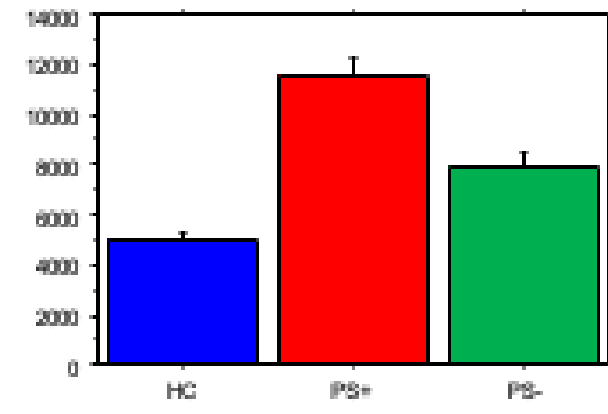


Fig.19 Confronto tra i gruppi sul tempo totale di esposizione all'intero stimolo

Fixation count

Il numero di fissazioni risulta differente in modo significativo tra tutti i gruppi in esame (HC vs PS+: $p < 0,0001$; HC vs PS-: $p < 0,000$; PS+ vs PS-: p) (Fig.20).

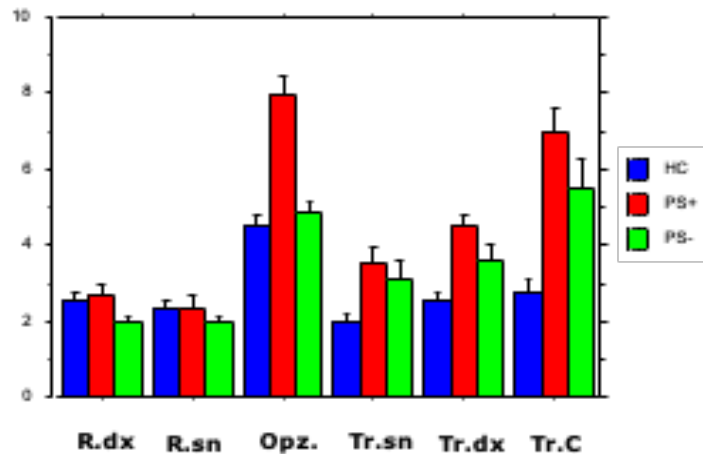


Fig. 20 Confronto tra i gruppi sul numero di fissazioni

Distribuzione degli errori al test Benton JLOT

Gli errori commessi al test Benton JLOT sono stati suddivisi in 3 categorie: nessun errore, errore minimo, cioè viene scelta la linea con inclinazione adiacente alla risposta corretta, ed errore medio qualora venga scelta una linea la cui inclinazione si discosta maggiormente da quella dello stimolo presentato in alto. I soggetti sani nel 95% dei casi circa non commettono errori, mentre in una piccola percentuale viene commesso un errore minimo. I soggetti PS- si comportano allo stesso modo dei sani, mentre i PS+ differiscono in maniera significativa compiendo errori minimi nel 70% dei casi e errori medi in quasi il 10% dei casi ($p < 0,0001$) (Fig.21).

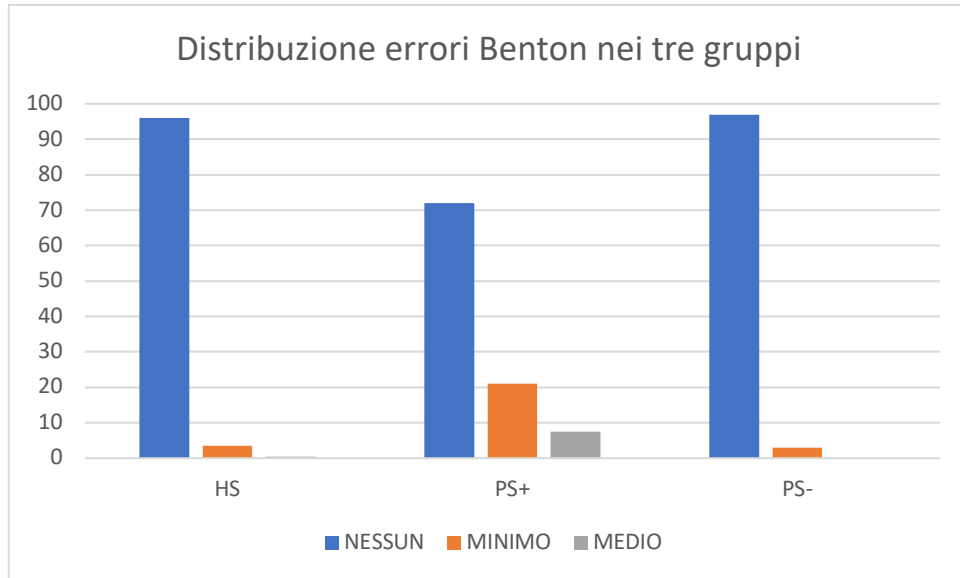


Fig. 21 Distribuzione degli errori commessi nel Benton JLOT nei tre gruppi

Analizzando poi la distribuzione degli errori in funzione dell'inclinazione dello stimolo nel gruppo PISA+, risulta che vengono commessi un numero maggiore di errori quando la linea di riferimento è inclinata verso sinistra ($p < 0,0001$) (Fig.22).

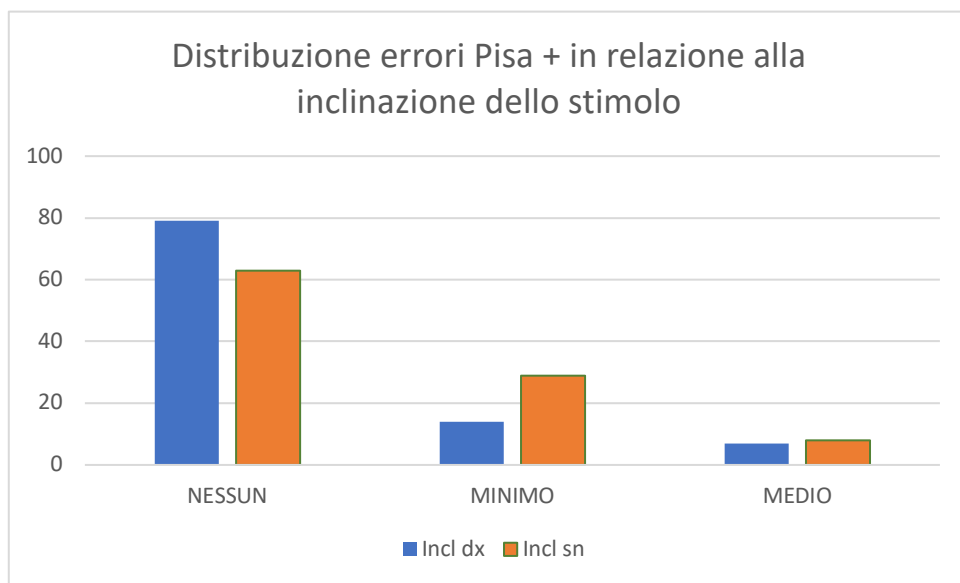


Fig. 22 Distribuzione degli errori commessi nel Benton JLOT in relazione all'inclinazione dello stimolo nei soggetti PISA+

Fattori predittivi del rischio di errore al test BJLOT nei soggetti PS+

E' stata condotta un'analisi di regressione logistica, che ha mostrato come la probabilità di fornire risposte errate (errore minimo) al test di Benton dipende in modo significativo dal FTT ($p < 0,0137$), cioè dal tempo della prima fissazione nelle determinate AOI e dal DT ($p < 0,0320$), il tempo totale che viene speso in ciascuna AOI. Inoltre, questo rischio correla significativamente con l'inclinazione dello stimolo, in particolare quando è diretta verso sinistra ($p < 0,0166$), con il subitem relativo alla postura dell'UPDRS III ($p < 0,0001$), e con il punteggio ottenuto al Moca Test nella valutazione del dominio esecutivo e visuospaziale ($p < 0,0008$). Invece, il rischio di commettere un errore qualsivoglia (minimo o moderato) dipende in modo significativo dal DT ($p < 0,0486$), dall' inclinazione sinistra dello stimolo ($p < 0,0001$), dal punteggio nel dominio esecutivo e visuospaziale del MoCA ($p < 0,0001$) e da quello ottenuto nella valutazione della postura nell'UPDRS III ($p < 0,0235$).

Analisi Dei Risultati Del Secondo Set Di Stimoli All'eye Tracking

Pattern di esplorazione visiva:

L'analisi del comportamento oculare dei soggetti MP nell'esplorare il secondo set di stimoli mostra differenze significative rispetto ai controlli. Infatti, quando la figura maggiormente inclinata è posta a destra, l'analisi del percorso di scansione condotta attraverso la variabile FFT rivela che i soggetti sani elaborano visivamente lo stimolo secondo la seguente sequenza: partono dall'AOI rettangolare mediale di destra, si portano poi alla mediale di sinistra, da qui si spostano verso l'AOI laterale di destra

per poi concludere l'esplorazione a livello di quella laterale di sinistra, come mostrato in figura 23.

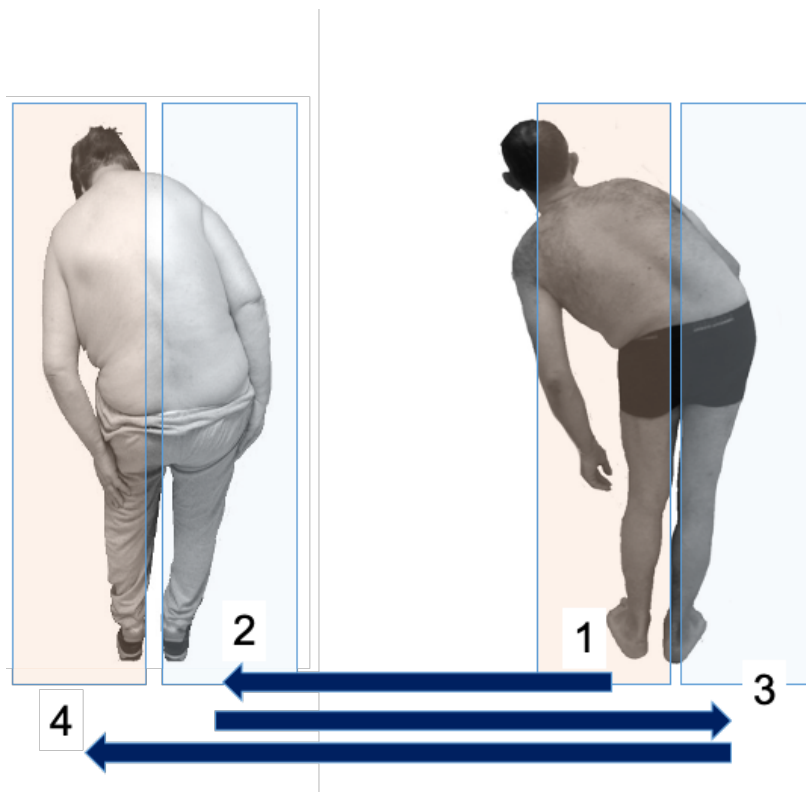


Fig. 23 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti sani quando lo figura più inclinata è a destra

I PS+, invece, elaborano visivamente lo stimolo secondo la seguente sequenza: partono dall'AOI mediale della figura meno inclinata, la sinistra, si portano all'AOI corrispondente a destra, da qui esplorano la contigua AOI laterale di destra, per poi tornare a sinistra ed esplorare l'AOI laterale di sinistra, come mostrato in figura 24.

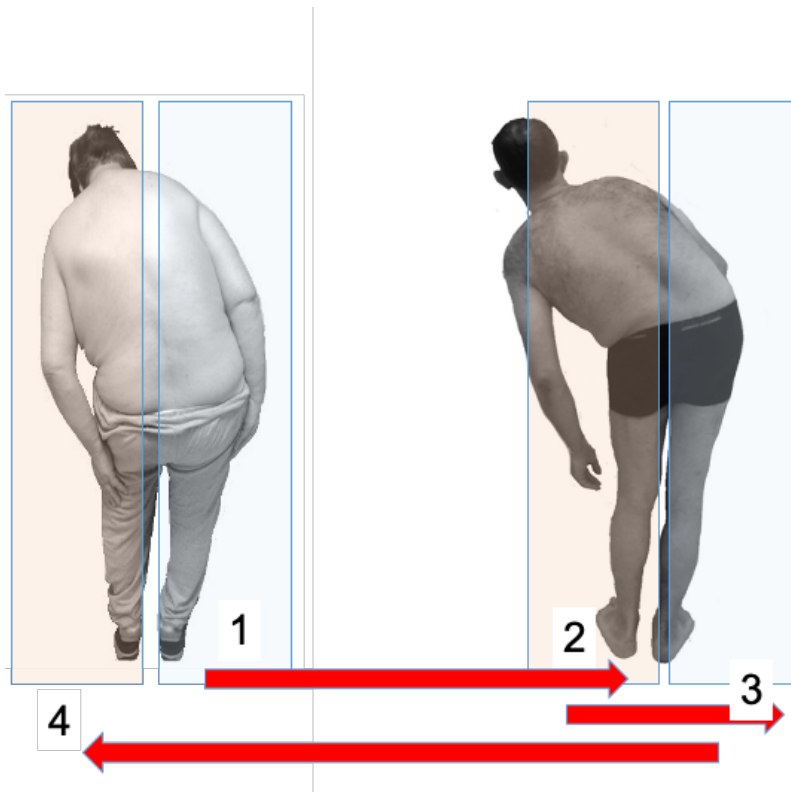


Fig. 24 Sequenza del percorso di scansione svolto dai PISA+ quando lo figura più inclinata è a destra

Confrontando il percorso di scansione tra i gruppi risulta una differenza significativa tra PISA+ e HC ($p < 0,0005$) e tra PISA+ e PISA- ($p < 0,0330$) (Fig.25).

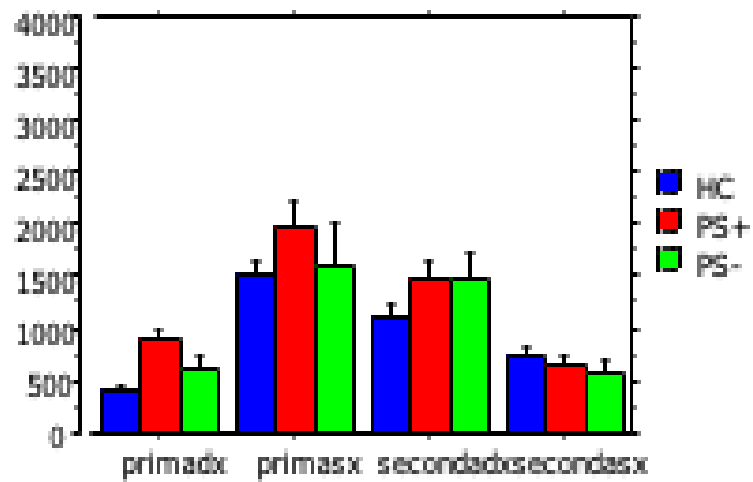


Fig. 25 Confronto tra i gruppi sul percorso di scansione

D'altra parte, quando la figura più inclinata è posta a sinistra, i soggetti sani seguono il seguente percorso: partono dall'AOI mediale di destra, ove è il soggetto meno inclinato, si spostano verso l'AOI mediale di sinistra, da qui si dirigono verso l'AOI laterale di sinistra, per poi tornare a destra all'AOI laterale, come mostrato in figura 26.

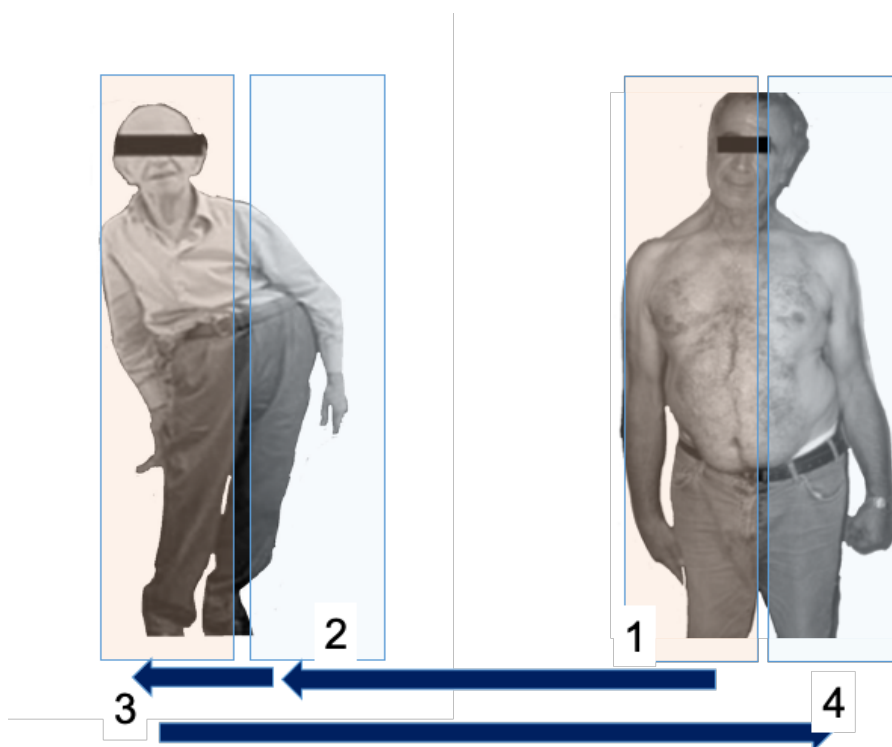


Fig. 26 Sequenza del percorso di scansione svolto da soggetti sani quando la figura più inclinata è a sinistra

I soggetti appartenenti al gruppo PISA +, quando la figura più inclinata è posta a sinistra, elaborano visivamente lo stimolo seguendo questa sequenza: partono dall'AOI mediale di destra, con la figura meno inclinata, da qui si dirigono verso l'AOI mediale di sinistra, per poi tornare a destra all'AOI laterale e si spostano poi verso l'AOI laterale di sinistra, come mostrato in figura 27.

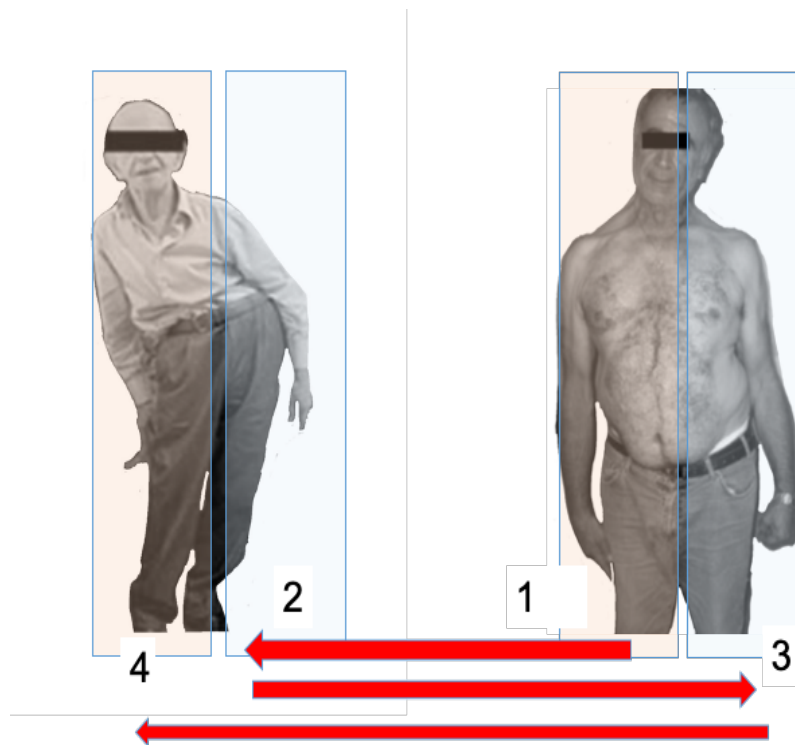


Fig. 27 Sequenza del percorso di scansione svolto da PISA+ quando lo figura più inclinata è a sinistra

Dal confronto dei percorsi svolti dai partecipanti quando la figura più inclinata è posta a sinistra, risulta solo una differenza significativa tra i soggetti sani e i PISA+ ($p < 0,0098$). (Fig.28)

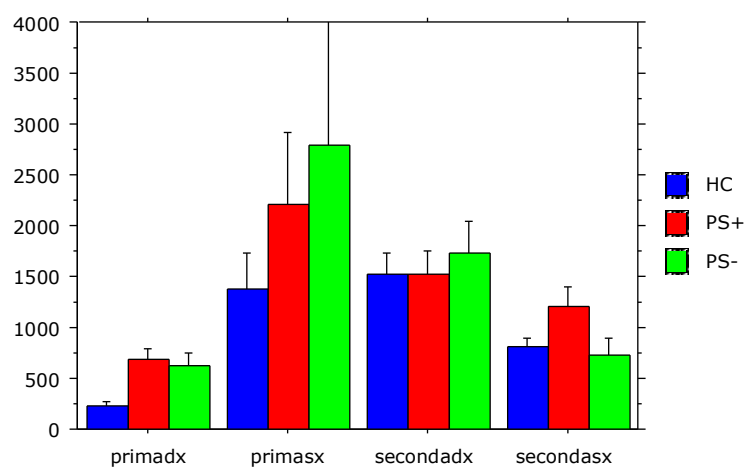


Fig. 28 Confronto tra i gruppi sul percorso di scansione quando la figura più inclinata è posta a sinistra

Quantità di distribuzione dell'attenzione nei confronti delle aree di interesse (AOI):

L'analisi della distribuzione dell'attenzione dei soggetti verso l'intero stimolo visivo, ovvero del tempo impiegato per elaborare le AOI, è stata condotta considerando il DT, come misura del tempo assoluto (millisecondi) dedicato a ciascuna AOI. Quando la figura più inclinata è a destra, il tempo di elaborazione visiva è più elevato per l'AOI mediale di destra, seguita dall'AOI mediale di sinistra dove è presente la figura meno inclinata, come mostrato in figura 29.



Fig. 29 Distribuzione dell'attenzione quando la figura più inclinata è posta a destra

Tra i soggetti sani e quelli affetti da MP non vi è differenza riguardo le AOI maggiormente fissate, ma variano i tempi di osservazione. In particolare, i soggetti sani guardano le aree per un intervallo di tempo minore rispetto sia ai PISA+ che ai PISA-in modo statisticamente significativo (HC vs PS+: $p < 0,0001$; HC vs PS-: $p < 0,0001$ fig28). Vi è una differenza significativa anche tra i due gruppi di soggetti affetti da MP (PS+ vs PS-: $p < 0,0380$) (Fig.30).

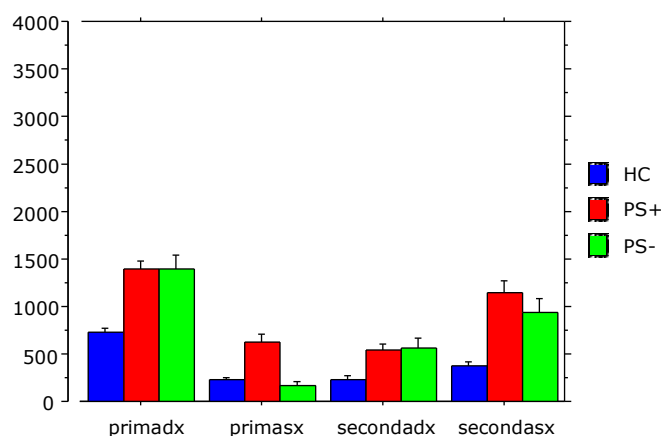


Fig. 30 Confronto tra i gruppi sui tempi di osservazione delle rispettive AOI quando la figura più inclinata è a destra

Allo stesso modo, quando la figura più inclinata è a sinistra, il tempo di elaborazione visiva è più elevato nell'AOI di interesse mediale di sinistra, seguita dall'AOI mediale di destra, dove è presente la figura meno inclinata, come in figura 31.

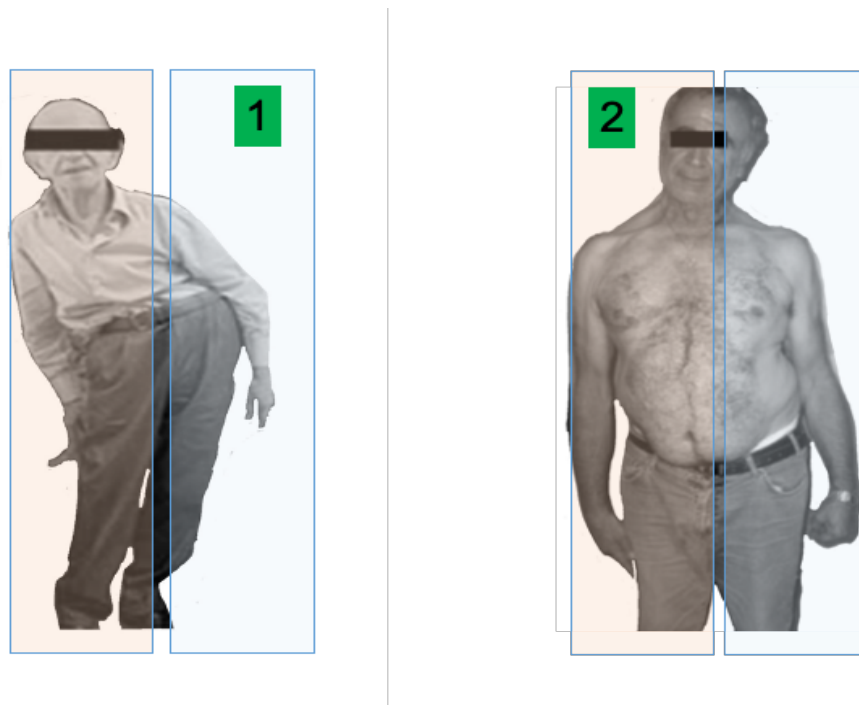


Fig. 31 Distribuzione dell'attenzione quando la figura più inclinata è posta a destra

Anche in questo caso, tra i gruppi in esame, non variano le aree dove viene posta maggiore attenzione, ma cambiano i tempi di osservazione. In particolare, questo avviene in modo significativo quando si confrontano i tempi dei soggetti sani rispettivamente con i PISA + e i PISA- (HC vs PS+: $p < 0,0001$; HC vs PS-: $p < 0,0001$) (Fig.32). Al contrario, confrontando questi due ultimi gruppi non risultano differenze rilevanti.

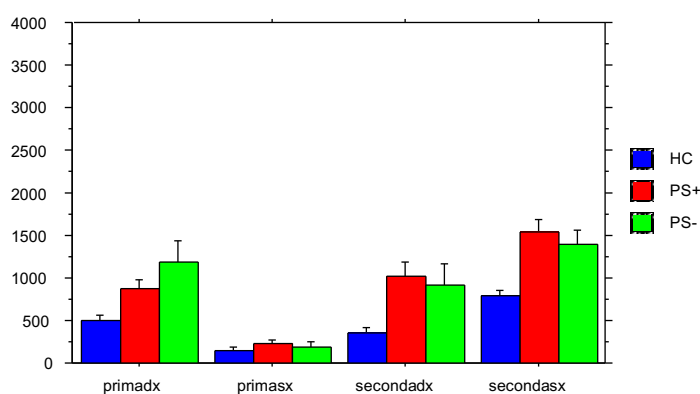


Fig. 32 Confronto tra i gruppi sui tempi di osservazione delle rispettive AOI quando la figura più inclinata è a destra

Analisi delle saccadi

Ampiezza e angolo delle saccadi sono risultati significativamente diversi tra soggetti con MP e controlli, soprattutto quando la figura più inclinata è a destra ($p < 0,005$).

Distribuzione delle scelte riguardo alla postura che meglio rappresenta la propria

Dall'analisi delle scelte fatte dai partecipanti, si evince che i soggetti sani scelgono la figura meno inclinata indipendentemente dalla posizione che essa occupa (destra o sinistra). I PISA – tendono ad optare più frequentemente per la figura meno inclinata, tuttavia, un 25% di loro tende a scegliere la più inclinata se posta a destra. Anche i soggetti con PISA + selezionano nella maggior parte dei casi la figura meno

inclinata, tuttavia, un 10% scelgono la figura più inclinata quando è posizionata a sinistra e quasi un 20% quando è posizionata a destra (Fig.33).

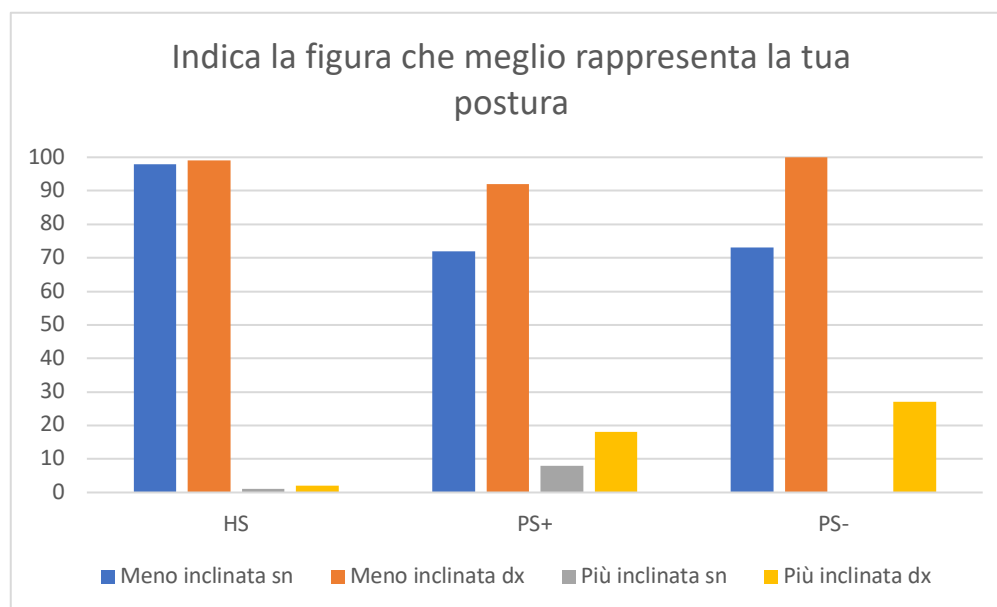


Fig. 33 Quale figura viene scelta in ciascuno dei 3 gruppi

Fattori predittivi della risposta al test Coppie di figure nei soggetti PS+

L'analisi di regressione logistica ha consentito di estrapolare alcuni fattori significativamente associati con una maggiore probabilità di indicare la figura posizionata a destra come rappresentativa della propria postura, da parte dei soggetti PISA+. Tale probabilità è risultata significativamente associata al tempo di osservazione per singola area di interesse (DT) ($p < 0,0010$), alla posizione della figura più inclinata ($p < 0,0001$), nonché al grado di consapevolezza della propria deviazione posturale ($p < 0,0034$).

DISCUSSIONE

I risultati principali di questo studio mostrano che i soggetti con MP e PS tendono ad esplorare lo spazio in modo caotico, dedicando un intervallo di tempo maggiore ad osservare ogni singola area di interesse, nonché l'intero stimolo, con un numero molto elevato di fissazioni. Inoltre, i soggetti con PS hanno una compromissione delle abilità visuospatiali che non è stata riscontrata nei soggetti con MP senza disturbo posturale e nei soggetti sani. Infine, i soggetti con PS riferiscono un'alterazione nella percezione e nella consapevolezza della propria deviazione posturale.

Prendendo in considerazione le variabili clinico demografiche, i risultati ottenuti in questo studio mostrano in modo significativo che i soggetti PISA+ hanno un'età più alta rispetto a quella dei PISA-. Così come risultano essere maggiori il dolore alla schiena e la dose giornaliera di Levodopa. Questi dati sono concordi con quelli presenti in altri studi in letteratura, che considerano età avanzata, terapia assunta e dolore come fattori di rischio per l'insorgenza della Sindrome di Pisa (Kashihara and Imamura 2012; Tinazzi et al. 2015). Nello studio condotto da Vitale et al. l'associazione tra elevata LEDD e PS è stata confermata alla regressione logistica. Gli autori hanno quindi suggerito che l'entità della dose di Levodopa possa avere un ruolo nel favorire l'insorgenza della deviazione posturale (Cannas et al. 2009; Doherty et al. 2011; Fasano et al. 2011; Castrioto et al. 2014; Vitale et al. 2016). Analizzando nel dettaglio i percorsi di scansione visiva e confrontandoli tra i vari gruppi, si evince che i soggetti PISA+ presentano un pattern di esplorazione visiva più caotico indipendentemente dalla posizione dello stimolo. I PISA+ mostrano un pattern di scansione stereotipato a prescindere dalla posizione dello stimolo: partono dall'area di interesse triangolare centrale, per poi dirigersi sempre a destra. I valori peggiorano quando lo stimolo si trova in alto a sinistra..

I PISA+ tendono a conservare lo stesso pattern caotico di esplorazione visiva anche nella sezione in cui sono state presentate le coppie di figure. Il fatto che vi siano performance peggiori quando lo stimolo è posto sulla sinistra e in generale una minore tendenza ad esplorare la parte sinistra potrebbe essere correlato al lato di inclinazione del tronco. Nel nostro campione 11 soggetti presentano una deviazione del tronco verso destra, che potrebbe determinare una riduzione del campo visivo di sinistra. Tuttavia, durante la valutazione eye tracking la postura viene corretta con un mentoniera fissa che pone in asse testa e collo rispetto al monitor, quindi possiamo speculare sul fatto che il deficit dipenda proprio da un'alterazione della distribuzione dell'attenzione nel campo visivo controlaterale alla flessione del tronco che porta ad un'alterazione della processazione dello stimolo da quel lato. Un ampliamento del campione con una distribuzione omogenea del lato di deviazione del tronco è importante per avvalorare questa ipotesi.

Tinazzi et al. hanno dimostrato che i soggetti con Pisa+, anche se consapevoli della loro deviazione posturale, non la compensano con il capo e, di conseguenza, anche l'asse visivo orizzontale risulta alterato (Tinazzi et al. 2016). Inoltre, Huh et al. hanno dimostrato che i soggetti con MP e PS presentano un'alterata percezione visiva della verticalità (Huh et al. 2018). Il risultato importante di questo studio è il fatto che il percorso di scansione eseguito dai PISA+ è caratteristico e consistente, differendo nelle varie prove sia dal gruppo PISA- che dai soggetti a sani. Questo suggerisce che l'alterazione del modo di esplorare lo spazio non è legata alla MP, ma alla PS stessa. A supporto di ciò, analizzando i dati ottenuti con la regressione logistica, le uniche variabili clinico demografiche che correlano significativamente con le variabili eye tracking sono: il subitem dell'UPDRS III relativo alla postura, il punteggio al MoCA Test nella valutazione del dominio esecutivo e visuospatiale, e la consapevolezza della propria deviazione posturale. Queste variabili sono tutte

strettamente legate al profilo neuropsicologico della PS.. Quindi i disturbi di esplorazione spaziale sembrano dipendere unicamente dalla postura, dalle funzioni visuospatiali/ esecutive e dalla consapevolezza della deviazione posturale. Altri studi eseguiti nel nostro Centro di diagnosi e cura dei Disturbi del Movimento utilizzando la stessa strumentazione Eye Tracking adoperata in questo studio, non hanno mostrato differenze significative nel percorso di scansione tra soggetti affetti da MP e controlli sani. Questo rafforza l'ipotesi che l'alterazione presente in questo studio sia specifica dei soggetti affetti da MP e PS. Ovviamente, sono necessari studi futuri per ampliare il campione di soggetti , in particolare i soggetti senza anomalie posturali , e confermare questi dati preliminari.

In letteratura vi sono pochi studi che hanno analizzato il profilo neurocomportamentale dei soggetti con MP e PS in modo estensivo. Quelli presenti hanno evidenziato un deficit cognitivo che interessa prevalentemente i domini visuospatiali, dell'attenzione e del linguaggio. I soggetti con PS presentano una maggiore difficoltà nello svolgere due richieste contemporaneamente e nello spostare l'attenzione e adattarsi a nuove richieste (Vitale et al. 2016; Artusi, Montanaro, et al. 2019). I risultati ottenuti dal nostro studio confermano questi dati: i soggetti con Sindrome di Pisa compiono un numero maggiore di errori al Benton JLOT, evidenziando quindi un deficit del dominio visuospatial. In uno studio precedente Vitale et al. hanno sottoposto i soggetti PISA+ a medesimo test, ottenendo gli stessi risultati da noi riportati. (Vitale et al. 2016). Questo assume una maggiore importanza alla luce del fatto che, ad oggi, in letteratura vi sono pochi studi che hanno valutato in modo ampio il profilo neurocognitivo dei soggetti con MP e Sindrome di Pisa.

Non solo il dominio visuospatial, ma anche l'attenzione risulta essere alterata nei soggetti con Sindrome di Pisa, i quali impiegano un tempo maggiore sia durante

l'osservazione di ogni singola area di interesse, sia durante l'intero stimolo. Anche in questo caso vengono confermate, quindi, le osservazioni fatte nei due precedenti studi presi in considerazione (Vitale et al. 2016; Artusi, Montanaro, et al. 2019).

In letteratura, invece, non c'è accordo riguardo al fatto che i soggetti con PS percepiscano o meno la loro deviazione di postura. Nello studio condotto da Artusi et al. tutti i soggetti arruolati hanno una percezione alterata, così come riportato anche da Doherty et al e Castrioto et al. Invece, nello studio condotto da Tinazzi et al. la maggior parte dei partecipanti sono coscienti della loro deviazione posturale. (Doherty et al. 2011; Castrioto et al. 2014; Tinazzi et al. 2015; Artusi, Montanaro, et al. 2019). I risultati ottenuti dal nostro studio confermano che, nella maggior parte dei casi, i soggetti affetti da Sindrome di Pisa percepiscono la propria postura in modo errato.

Considerando i dati ottenuti nella loro globalità, possiamo allinearci alla maggioranza degli studi presenti in letteratura che considerano veritiera la Teoria Centrale riguardo la patogenesi della Sindrome di Pisa.

CONCLUSIONI

I soggetti affetti da MP e PS mostrano un'alterazione delle funzioni visuospatiali, una distribuzione dell'attenzione e un pattern di esplorazione dello spazio specifici e differenti dagli altri soggetti con MP e dai soggetti sani. Inoltre, i soggetti con PS hanno un'alterazione della percezione della propria postura che potrebbe essere motivo di ritardo nella diagnosi, qualora non venisse costantemente monitorata. Queste osservazioni possono quindi essere utili in futuro per lo sviluppo di indicatori di diagnosi precoce della Sindrome di Pisa, quali una valutazione del percorso di scansione visiva affiancato ad una valutazione mirata del dominio visuospatial, in

modo da trattare tempestivamente l'anomalia posturale e impedire l'innescò di meccanismi secondari che portano a posture anomale strutturate.

BIBLIOGRAFIA:

- Aarsland, D., K. Brønnick, J. P. Larsen, O. B. Tysnes, G. Alves, and Norwegian ParkWest Study Group. 2009. "Cognitive Impairment in Incident, Untreated Parkinson Disease: The Norwegian ParkWest Study." *Neurology* 72 (13): 1121–26. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>.
- Aarsland, Dag, John-Paul Taylor, and Daniel Weintraub. 2014. "Psychiatric Issues in Cognitive Impairment." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (5): 651–62. <https://doi.org/10.1002/mds.25873>.
- Aasly, Jan O., Carles Vilariño-Güell, Justus C. Dachselt, Philip J. Webber, Andrew B. West, Kristoffer Haugarvoll, Krisztina K. Johansen, et al. 2010. "Novel Pathogenic Lrrk2 p.Asn1437His Substitution in Familial Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (13): 2156–63. <https://doi.org/10.1002/mds.23265>.
- Abe, Kazuo, Yutaka Uchida, and Masaru Notani. 2010. "Camptocormia in Parkinson's Disease." *Parkinson's Disease* 2010 (June). <https://doi.org/10.4061/2010/267640>.
- Agid, Y. 1991. "Parkinson's Disease: Pathophysiology." *Lancet (London, England)* 337 (8753): 1321–24. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-f).
- Agosta, Federica, Elisa Canu, Elka Stefanova, Lidia Sarro, Aleksandra Tomić, Vladana Špica, Giancarlo Comi, Vladimir S. Kostić, and Massimo Filippi. 2014. "Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Associated with a Distributed Pattern of Brain White Matter Damage." *Human Brain Mapping* 35 (5): 1921–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.22302>.
- Ali, Farwa, Joseph Y. Matsumoto, and Anhar Hassan. 2018. "Camptocormia." *Neurology: Clinical Practice* 8 (3): 240–48. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000453>.
- Alves, Guido, Johannes Lange, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg, Ulf Andreasson, Marthe G. Førland, Ole-Bjørn Tysnes, Jan P. Larsen, and Kenn F. Pedersen. 2014. "CSF Aβ42 Predicts Early-Onset Dementia in Parkinson Disease." *Neurology* 82 (20): 1784–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000425>.
- Alwardat, Mohammad, Giulia Di Lazzaro, Tommaso Schirinzi, Paola Sinibaldi Salime, Nicola Biagio Mercuri, and Antonio Pisani. 2018. "Does Pisa Syndrome Affect Upper Limb Function in Patients with Parkinson's Disease? An Observational Cross-Sectional Study." *NeuroRehabilitation* 42 (2): 143–48. <https://doi.org/10.3233/NRE-172274>.
- Alwardat, Mohammad, Tommaso Schirinzi, Giulia Di Lazzaro, Donatella Franco, Paola Imbriani, Paola Sinibaldi Salimei, Nicola Biagio Mercuri, and Antonio Pisani. 2019. "The Influence of Postural Deformities on Neck Function and Pain in Patients with Parkinson's Disease." *NeuroRehabilitation* 44 (1): 79–84. <https://doi.org/10.3233/NRE-182505>.
- Amboni, Marianna, Alessandro Tessitore, Fabrizio Esposito, Gabriella Santangelo, Marina Picillo, Carmine Vitale, Alfonso Giordano, et al. 2015. "Resting-State Functional Connectivity Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 262 (2): 425–34. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7591-5>.
- Ameghino, Lucía, Verónica Bruno, and Marcelo Merello. 2018. "Postural Disorders and Antiparkinsonian Treatments in Parkinson Disease: An Exploratory Case-Control Study." *Clinical Neuropharmacology* 41 (4): 123–28. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000285>.

- Ameghino, Lucia, Malco Rossi, Ángel Cammarota, and Marcelo Merello. 2015. "Ropinirole-Induced Anterocollis in Parkinson's Disease." *Movement Disorders Clinical Practice* 3 (1): 91–92. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12218>.
- Anang, Julius B. M., Takashi Nomura, Silvia Rios Romenets, Kenji Nakashima, Jean-Francois Gagnon, and Ronald B. Postuma. 2017. "Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study." *Journal of Parkinson's Disease* 7 (1): 159–62. <https://doi.org/10.3233/JPD-160925>.
- Ando, Yoshihito, Ken-ichi Fujimoto, Ken Ikeda, Hiroya Utsumi, Yasuyuki Okuma, Hisayoshi Oka, Satoshi Kamei, et al. 2019. "Postural Abnormality in Parkinson's Disease: A Large Comparative Study With General Population." *Movement Disorders Clinical Practice* 6 (3): 213–21. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12723>.
- Antony, Paul M. A., Nico J. Diederich, Rejko Krüger, and Rudi Balling. 2013. "The Hallmarks of Parkinson's Disease." *The FEBS Journal* 280 (23): 5981–93. <https://doi.org/10.1111/febs.12335>.
- Armstrong, Melissa J., Irene Litvan, Anthony E. Lang, Thomas H. Bak, Kailash P. Bhatia, Barbara Borroni, Adam L. Boxer, et al. 2013. "Criteria for the Diagnosis of Corticobasal Degeneration." *Neurology* 80 (5): 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Artusi, Carlo Alberto, Sara Bortolani, Aristide Merola, Maurizio Zibetti, Marco Busso, Stefania De Mercanti, Paolo Arnoffi, et al. 2019. "Botulinum Toxin for Pisa Syndrome: An MRI-, Ultrasound- and Electromyography-Guided Pilot Study." *Parkinsonism & Related Disorders* 62 (May): 231–35. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.003>.
- Artusi, Carlo Alberto, Elisa Montanaro, Sara Tuttobene, Alberto Romagnolo, Maurizio Zibetti, and Leonardo Lopiano. 2019. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease Is Associated With Specific Cognitive Alterations." *Frontiers in Neurology* 10 (May): 577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00577>.
- Ascherio, Alberto, and Michael A. Schwarzschild. 2016. "The Epidemiology of Parkinson's Disease: Risk Factors and Prevention." *The Lancet Neurology* 15 (12): 1257–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).
- Ascherio, Alberto, Marc G. Weisskopf, Eilis J. O'Reilly, Marjorie L. McCullough, Eugenia E. Calle, Carmen Rodriguez, and Michael J. Thun. 2004. "Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The Modifying Effects of Estrogen." *American Journal of Epidemiology* 160 (10): 977–84. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh312>.
- Ashour, Ramsey, and Joseph Jankovic. 2006. "Joint and Skeletal Deformities in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (11): 1856–63. <https://doi.org/10.1002/mds.21058>.
- Askmark, H., K. Eeg-Olofsson, A. Johansson, P. Nilsson, Y. Olsson, and S. Aquilonius. 2001. "Parkinsonism and Neck Extensor Myopathy: A New Syndrome or Coincidental Findings?" *Archives of Neurology* 58 (2): 232–37. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.2.232>.
- Auluck, Pavan K., H. Y. Edwin Chan, John Q. Trojanowski, Virginia M. Y. Lee, and Nancy M. Bonini. 2002. "Chaperone Suppression of Alpha-Synuclein Toxicity in a Drosophila Model for Parkinson's Disease." *Science (New York, N.Y.)* 295 (5556): 865–68. <https://doi.org/10.1126/science.1067389>.

- Azher, Shaheda N., and Joseph Jankovic. 2005. "Camptocormia: Pathogenesis, Classification, and Response to Therapy." *Neurology* 65 (3): 355–59. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171857.09079.9f>.
- Bailey, Meagan, and Jennifer G. Goldman. 2017. "Characterizing Cognitive Impairment in Parkinson's Disease." *Seminars in Neurology* 37 (2): 167–75. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601894>.
- Bain, P., M. Brin, G. Deuschl, R. Elble, J. Jankovic, L. Findley, W. C. Koller, and R. Pahwa. 2000. "Criteria for the Diagnosis of Essential Tremor." *Neurology* 54 (11 Suppl 4): S7.
- Baldi, Isabelle, Anne Cantagrel, Pierre Lebailly, François Tison, Bénédicte Dubroca, Virginie Chrysostome, Jean-François Dartigues, and Patrick Brochard. 2003. "Association between Parkinson's Disease and Exposure to Pesticides in Southwestern France." *Neuroepidemiology* 22 (5): 305–10. <https://doi.org/10.1159/000071194>.
- Barone, Paolo, Gabriella Santangelo, Marianna Amboni, Maria Teresa Pellecchia, and Carmine Vitale. 2016. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease and Parkinsonism: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment." *The Lancet. Neurology* 15 (10): 1063–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30173-9).
- Bartolo, Michelangelo, Mariano Serrao, Cristina Tassorelli, Romildo Don, Alberto Ranavolo, Francesco Draicchio, Claudio Pacchetti, et al. 2010. "Four-Week Trunk-Specific Rehabilitation Treatment Improves Lateral Trunk Flexion in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (3): 325–31. <https://doi.org/10.1002/mds.23007>.
- Beach, Thomas G., Charles H. Adler, Lucia I. Sue, Linda Vedders, LihFen Lue, Charles L. White, Haru Akiyama, et al. 2010. "Multi-Organ Distribution of Phosphorylated α -Synuclein Histopathology in Subjects with Lewy Body Disorders." *Acta Neuropathologica* 119 (6): 689–702. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0664-3>.
- Beck, A. T., R. A. Steer, R. Ball, and W. Ranieri. 1996. "Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in Psychiatric Outpatients." *Journal of Personality Assessment* 67 (3): 588–97. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13.
- Beitz, Janice M. 2013. "Skin and Wound Issues in Patients with Parkinson's Disease: An Overview of Common Disorders." *Ostomy/Wound Management* 59 (6): 26–36.
- . 2014. "Parkinson's Disease: A Review." *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)* 6 (January): 65–74. <https://doi.org/10.2741/s415>.
- Ben-Shachar, D., P. Riederer, and M. B. Youdim. 1991. "Iron-Melanin Interaction and Lipid Peroxidation: Implications for Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 57 (5): 1609–14. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06358.x>.
- Benton, A. L., N. R. Varney, and K. D. Hamsher. 1978. "Visuospatial Judgment. A Clinical Test." *Archives of Neurology* 35 (6): 364–67. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500300038006>.
- Bhatia, Kailash P., Peter Bain, Nin Bajaj, Rodger J. Elble, Mark Hallett, Elan D. Louis, Jan Raethjen, Maria Stamelou, Claudia M. Testa, and Guenther Deuschl. 2018. "Consensus Statement on the Classification of Tremors. From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 33 (1): 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>.
- Bloch, F, J L Houeto, S Tezenas du Montcel, F Bonneville, F Etchepare, M L Welter, S Rivaud-Pechoux, et al. 2006. "Parkinson's Disease with Camptocormia." *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (11): 1223–28.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.087908>.
- Bohnen, Nicolaas I., and Roger L. Albin. 2011. “The Cholinergic System and Parkinson Disease.” *Behavioural Brain Research* 221 (2): 564–73.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>.
- Bohnen, Nicolaas I., and Michele T.M. Hu. n.d. “Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson’s Disease.” *Journal of Parkinson’s Disease* 9 (3): 603–14. <https://doi.org/10.3233/JPD-191627>.
- Bohnen, Nicolaas I., Martijn L. T. M. Müller, Vikas Kotagal, Robert A. Koeppe, Michael A. Kilbourn, Roger L. Albin, and Kirk A. Frey. 2010. “Olfactory Dysfunction, Central Cholinergic Integrity and Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease.” *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 6): 1747–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awq079>.
- Bohnen, Nicolaas I., Martijn L. T. M. Müller, Vikas Kotagal, Robert A. Koeppe, Michael R. Kilbourn, Sid Gilman, Roger L. Albin, and Kirk A. Frey. 2012. “Heterogeneity of Cholinergic Denervation in Parkinson’s Disease without Dementia.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32 (8): 1609–17.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.60>.
- Bolam, J Paul, and Eleftheria K Pissadaki. 2012. “Living on the Edge with Too Many Mouths to Feed: Why Dopamine Neurons Die.” *Movement Disorders* 27 (12): 1478–83. <https://doi.org/10.1002/mds.25135>.
- Bonanni, Laura, Astrid Thomas, Sara Varanese, Vincenzo Scorrano, and Marco Onofri. 2007. “Botulinum Toxin Treatment of Lateral Axial Dystonia in Parkinsonism.” *Movement Disorders* 22 (14): 2097–2103. <https://doi.org/10.1002/mds.21694>.
- Borel, L., and B. Alescio-Lautier. 2014. “Posture and Cognition in the Elderly: Interaction and Contribution to the Rehabilitation Strategies.” *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Special issue from Société francophone Posture, Equilibre et Locomotion - 1er et 2nd congrès de la SOFPEL, décembre 2012 Marseille, décembre 2013, Genève., 44 (1): 95–107.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.10.129>.
- Bose, Anindita, Gregory A. Petsko, and David Eliezer. n.d. “Parkinson’s Disease and Melanoma: Co-Occurrence and Mechanisms.” *Journal of Parkinson’s Disease* 8 (3): 385–98. <https://doi.org/10.3233/JPD-171263>.
- Böttner, Martina, Dimitri Zorenkov, Ines Hellwig, Martina Barrenschee, Jonas Harde, Tobias Fricke, Günther Deuschl, et al. 2012. “Expression Pattern and Localization of Alpha-Synuclein in the Human Enteric Nervous System.” *Neurobiology of Disease* 48 (3): 474–80. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.07.018>.
- Bouwman, Angela E. P., Annemarie M. M. Vlaar, Werner H. Mess, Alfons Kessels, and Wim E. J. Weber. 2013. “Specificity and Sensitivity of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in the Diagnosis of Parkinson’s Disease: Prospective Cohort Study in 196 Patients.” *BMJ Open* 3 (4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002613>.
- Braak, H., U. Rüb, W. P. Gai, and K. Del Tredici. 2003. “Idiopathic Parkinson’s Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen.” *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 110 (5): 517–36. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>.
- Braak, Heiko, Kelly Del Tredici, Udo Rüb, Rob A. I. de Vos, Ernst N. H. Jansen Steur, and Eva Braak. 2003. “Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson’s

- Disease." *Neurobiology of Aging* 24 (2): 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
- Braak, Heiko, Estifanos Ghebremedhin, Udo Rüb, Hansjürgen Bratzke, and Kelly Del Tredici. 2004. "Stages in the Development of Parkinson's Disease-Related Pathology." *Cell and Tissue Research* 318 (1): 121–34. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>.
- Breydo, Leonid, Jessica W. Wu, and Vladimir N. Uversky. 2012. "A-Synuclein Misfolding and Parkinson's Disease." *Biochimica Et Biophysica Acta* 1822 (2): 261–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.002>.
- Brockmann, Kathrin, Karin Srulijes, Sylvia Pflederer, Ann-Kathrin Hauser, Claudia Schulte, Walter Maetzler, Thomas Gasser, and Daniela Berg. 2015. "GBA-Associated Parkinson's Disease: Reduced Survival and More Rapid Progression in a Prospective Longitudinal Study." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30 (3): 407–11. <https://doi.org/10.1002/mds.26071>.
- Broeders, M., R. M. A. de Bie, D. C. Velseboer, J. D. Speelman, D. Muslimovic, and B. Schmand. 2013. "Evolution of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease." *Neurology* 81 (4): 346–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86>.
- Calabria, Ferdinando Franco, Eros Calabria, Vincenzo Gangemi, and Giuseppe Lucio Cascini. 2016. "Current Status and Future Challenges of Brain Imaging with (18)F-DOPA PET for Movement Disorders." *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 19 (1): 33–41. <https://doi.org/10.1967/s002449910335>.
- Cannas, Antonino, Paolo Solla, Gianluca Floris, Paolo Tacconi, Alessandra Serra, Mario Piga, Francesco Marrosu, and Maria Giovanna Marrosu. 2009. "Reversible Pisa Syndrome in Patients with Parkinson's Disease on Dopaminergic Therapy." *Journal of Neurology* 256 (3): 390–95. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0072-6>.
- Capecchi, Marianna, Chiara Serpicelli, Luca Fiorentini, Giovanna Censi, Matteo Ferretti, Chiara Orni, Rosita Renzi, Leandro Provinciali, and Maria Gabriella Ceravolo. 2014a. "Postural Rehabilitation and Kinesio Taping for Axial Postural Disorders in Parkinson's Disease." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95 (6): 1067–75. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.01.020>.
- . 2014b. "Postural Rehabilitation and Kinesio Taping for Axial Postural Disorders in Parkinson's Disease." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95 (6): 1067–75. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.01.020>.
- Castrioto, Anna, Céline Piscicelli, Dominic Pérennou, Paul Krack, and Bettina Debû. 2014. "The Pathogenesis of Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: PISA SYNDROME IN PARKINSON'S DISEASE." *Movement Disorders* 29 (9): 1100–1107. <https://doi.org/10.1002/mds.25925>.
- Ceravolo, Maria G., Rocco Cerroni, Vincenzo Farina, Lucrezia Fattobene, Lucia Leonelli, Nicola B. Mercuri, and GianMario Raggetti. 2019. "Attention Allocation to Financial Information: The Role of Color and Impulsivity Personality Trait." *Frontiers in Neuroscience* 13 (August). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00818>.
- Ceravolo, Roberto, Daniela Frosini, Carlo Rossi, and Ubaldo Bonuccelli. 2010. "Spectrum of Addictions in Parkinson's Disease: From Dopamine Dysregulation Syndrome to Impulse Control Disorders." *Journal of Neurology* 257 (Suppl 2): S276-283. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5715-0>.
- Cervantes-Arriaga, Amin, Mayela Rodríguez-Violante, Hugo Morales-Briceño, Gabriel Neri-Nani, Roxanna Millán-Cepeda, and Salvador Velázquez-Osuna. 2016. "Frequency and Clinical Correlates of Postural and Striatal Deformities in

- Parkinson's Disease." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 142 (March): 140–44. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.02.003>.
- Chen, H., S. M. Zhang, M. A. Schwarzschild, M. A. Hernán, and A. Ascherio. 2005. "Physical Activity and the Risk of Parkinson Disease." *Neurology* 64 (4): 664–69. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151960.28687.93>.
- Choi, Hyon K., Karen Atkinson, Elizabeth W. Karlson, Walter Willett, and Gary Curhan. 2004. "Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men." *New England Journal of Medicine* 350 (11): 1093–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035700>.
- Cholerton, Brenna, Catherine O. Johnson, Brian Fish, Joseph F. Quinn, Kathryn A. Chung, Amie L. Peterson-Hiller, Liana S. Rosenthal, et al. 2018. "Sex Differences in Progression to Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 50 (May): 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.007>.
- Cleeter, M. W., J. M. Cooper, and A. H. Schapira. 1992. "Irreversible Inhibition of Mitochondrial Complex I by 1-Methyl-4-Phenylpyridinium: Evidence for Free Radical Involvement." *Journal of Neurochemistry* 58 (2): 786–89. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09789.x>.
- Compta, Yaroslau, María J. Martí, Naroa Ibarretxe-Bilbao, Carme Junqué, Francesc Valldeoriola, Esteban Muñoz, Mario Ezquerra, Jose Ríos, and Eduardo Tolosa. 2009. "Cerebrospinal Tau, Phospho-Tau, and Beta-Amyloid and Neuropsychological Functions in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (15): 2203–10. <https://doi.org/10.1002/mds.22594>.
- Compta, Yaroslau, Laura Parkkinen, Sean S. O'Sullivan, Jana Vandrovcova, Janice L. Holton, Catherine Collins, Tammarny Lashley, et al. 2011. "Lewy- and Alzheimer-Type Pathologies in Parkinson's Disease Dementia: Which Is More Important?" *Brain: A Journal of Neurology* 134 (Pt 5): 1493–1505. <https://doi.org/10.1093/brain/awr031>.
- Cookson, Mark R., Georgia Xiromerisiou, and Andrew Singleton. 2005. "How Genetics Research in Parkinson's Disease Is Enhancing Understanding of the Common Idiopathic Forms of the Disease." *Current Opinion in Neurology* 18 (6): 706–11. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000186841.43505.e6>.
- Debû, Bettina, Clecio De Oliveira Godeiro, Jarbas Correa Lino, and Elena Moro. 2018. "Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18 (5): 23. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0828-4>.
- Deitos, Milena Velame, and Karen Valadares Trippo. 2017. "AVALIAÇÃO DA IMAGEM POSTURAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO." *Revista Pesquisa Em Fisioterapia* 7 (4): 462–69. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v7i4.1569>.
- Del Tredici, Kelly, and Heiko Braak. 2013. "Dysfunction of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System and Related Circuitry in Parkinson's Disease-Related Dementia." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84 (7): 774–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301817>.
- Del Tredici, Kelly, Christopher H. Hawkes, Estifanos Ghebremedhin, and Heiko Braak. 2010. "Lewy Pathology in the Submandibular Gland of Individuals with Incidental Lewy Body Disease and Sporadic Parkinson's Disease." *Acta Neuropathologica* 119 (6): 703–13. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0665-2>.

- Delgado-Alvarado, Manuel, Belén Gago, Irene Navalpotro-Gomez, Haritz Jiménez-Urbieto, and María C. Rodríguez-Oroz. 2016. "Biomarkers for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 31 (6): 861–81. <https://doi.org/10.1002/mds.26662>.
- Desplats, Paula, He-Jin Lee, Eun-Jin Bae, Christina Patrick, Edward Rockenstein, Leslie Crews, Brian Spencer, Eliezer Masliah, and Seung-Jae Lee. 2009. "Inclusion Formation and Neuronal Cell Death through Neuron-to-Neuron Transmission of α -Synuclein." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (31): 13010–15. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903691106>.
- Dexter, D. T., F. R. Wells, A. J. Lees, F. Agid, Y. Agid, P. Jenner, and C. D. Marsden. 1989. "Increased Nigral Iron Content and Alterations in Other Metal Ions Occurring in Brain in Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 52 (6): 1830–36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x>.
- Dezsi, Livia, and Laszlo Vecsei. 2017. "Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease." *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 16 (4): 425–39. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170124165222>.
- Di Martino, Siria, Elisa Unti, Caterina Tramonti, Sonia Mazzucchi, Ubaldo Bonuccelli, Bruno Rossi, Roberto Ceravolo, and Carmelo Chisari. 2017. "Efficacy of a Combined Therapeutic Approach in the Management of Pisa Syndrome." *NeuroRehabilitation* 41 (1): 249–53. <https://doi.org/10.3233/NRE-171478>.
- Dickson, Dennis W. 2012. "Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>.
- Ding, Hongliu, Kaltra Dhima, Kaitlin C. Lockhart, Joseph J. Locascio, Ashley N. Hoising, Karen Duong, Ana Trisini-Lipsanopoulos, et al. 2013. "Unrecognized Vitamin D3 Deficiency Is Common in Parkinson Disease." *Neurology* 81 (17): 1531–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a95818>.
- Doherty, Karen M., Bart P. van de Warrenburg, Maria Cecilia Peralta, Laura Silveira-Moriyama, Jean-Philippe Azulay, Oscar S. Gershanik, and Bastiaan R. Bloem. 2011. "Postural Deformities in Parkinson's Disease." *The Lancet Neurology* 10 (6): 538–49. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70067-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70067-9).
- Donadio, Vincenzo. 2019. "Skin Nerve α -Synuclein Deposits in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies: A Review." *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* 29 (6): 577–85. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0581-4>.
- Dorsey, E. R., R. Constantinescu, J. P. Thompson, K. M. Biglan, R. G. Holloway, K. Kiebertz, F. J. Marshall, et al. 2007. "Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030." *Neurology* 68 (5): 384–86. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.
- Duan, Wenzhen, Bruce Ladenheim, Roy G. Cutler, Inna I. Kruman, Jean Lud Cadet, and Mark P. Mattson. 2002. "Dietary Folate Deficiency and Elevated Homocysteine Levels Endanger Dopaminergic Neurons in Models of Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 80 (1): 101–10. <https://doi.org/10.1046/j.0022-3042.2001.00676.x>.
- Duncan, Gordon W., Michael J. Firbank, Alison J. Yarnall, Tien K. Khoo, David J. Brooks, Roger A. Barker, David J. Burn, and John T. O'Brien. 2016. "Gray and White Matter Imaging: A Biomarker for Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease?"

- Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 31 (1): 103–10. <https://doi.org/10.1002/mds.26312>.
- Ekbohm, K., H. Lindholm, and L. Ljungberg. 1972. "New Dystonic Syndrome Associated with Butyrophenone Therapy." *Zeitschrift Fur Neurologie* 202 (2): 94–103. <https://doi.org/10.1007/bf00316159>.
- Ekman, Urban, Johan Eriksson, Lars Forsgren, Magdalena E. Domellöf, Eva Elgh, Anders Lundquist, and Lars Nyberg. 2014. "Longitudinal Changes in Task-Evoked Brain Responses in Parkinson's Disease Patients with and without Mild Cognitive Impairment." *Frontiers in Neuroscience* 8: 207. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00207>.
- Ekman, Urban, Johan Eriksson, Lars Forsgren, Susanna Jakobson Mo, Katrine Riklund, and Lars Nyberg. 2012. "Functional Brain Activity and Presynaptic Dopamine Uptake in Patients with Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study." *The Lancet. Neurology* 11 (8): 679–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70138-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70138-2).
- Elbaz, Alexis, James H. Bower, Demetrius M. Maraganore, Shannon K. McDonnell, Brett J. Peterson, J. Eric Ahlskog, Daniel J. Schaid, and Walter A. Rocca. 2002. "Risk Tables for Parkinsonism and Parkinson's Disease." *Journal of Clinical Epidemiology* 55 (1): 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00425-5](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00425-5).
- Emre, Murat, Dag Aarsland, Richard Brown, David J. Burn, Charles Duyckaerts, Yoshikino Mizuno, Gerald Anthony Broe, et al. 2007. "Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (12): 1689–1707; quiz 1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>.
- Erro, Roberto, Carmine Vitale, Marianna Amboni, Marina Picillo, Marcello Moccia, Katia Longo, Gabriella Santangelo, et al. 2013. "The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients." *PLoS ONE* 8 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070244>.
- Fasano, Alfonso, Alessandro Di Matteo, Carmine Vitale, Giovanna Squintani, Laura Ferigo, Federica Bombieri, Gabriella Santangelo, Marianna Amboni, Paolo Barone, and Michele Tinazzi. 2011. "Reversible Pisa Syndrome in Patients with Parkinson's Disease on Rasagiline Therapy." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (14): 2578–80. <https://doi.org/10.1002/mds.23918>.
- Fasano, Alfonso, Christian Geroin, Alfredo Berardelli, Bastiaan R. Bloem, Alberto J. Espay, Mark Hallett, Anthony E. Lang, and Michele Tinazzi. 2018. "Diagnostic Criteria for Camptocormia in Parkinson's Disease: A Consensus-Based Proposal." *Parkinsonism & Related Disorders* 53 (August): 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.033>.
- Fazl, Arash, and Jori Fleisher. 2018. "Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review." *Seminars in Pediatric Neurology* 25 (April): 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>.
- Fischer, M., I. Gemende, W. C. Marsch, and P. A. Fischer. 2001. "Skin Function and Skin Disorders in Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 108 (2): 205–13. <https://doi.org/10.1007/s007020170088>.
- Foltynie, Thomas, Carol E. G. Brayne, Trevor W. Robbins, and Roger A. Barker. 2004. "The Cognitive Ability of an Incident Cohort of Parkinson's Patients in the UK. The

- CamPaIGN Study." *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 3): 550–60. <https://doi.org/10.1093/brain/awh067>.
- Frazzitta, Giuseppe, Pietro Balbi, Francesco Gotti, Roberto Maestri, Annarita Sabetta, Luca Caremani, Laura Gobbi, et al. 2015. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Electromyographic Aspects and Implications for Rehabilitation." *Parkinson's Disease* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/437190>.
- Fumimura, Yuichi, Masako Ikemura, Yuko Saito, Renpei Sengoku, Kazutomi Kanemaru, Motoji Sawabe, Tomio Arai, et al. 2007. "Analysis of the Adrenal Gland Is Useful for Evaluating Pathology of the Peripheral Autonomic Nervous System in Lewy Body Disease." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 66 (5): 354–62. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3180517454>.
- Furusawa, Yoshihiko, Yohei Mukai, Tomoya Kawazoe, Terunori Sano, Harumasa Nakamura, Chikako Sakamoto, Yasuyuki Iwata, et al. 2013. "Long-Term Effect of Repeated Lidocaine Injections into the External Oblique for Upper Camptocormia in Parkinson's Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 19 (3): 350–54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.09.008>.
- Furusawa, Yoshihiko, Yohei Mukai, Yoko Kobayashi, Takashi Sakamoto, and Miho Murata. 2012. "Role of the External Oblique Muscle in Upper Camptocormia for Patients with Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (6): 802–3. <https://doi.org/10.1002/mds.24930>.
- Galati, Salvatore, Jens Möller, and Claudio Städler. 2014. "Ropinirole-Induced Pisa Syndrome in Parkinson Disease." *Clinical Neuropharmacology* 37 (March). <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000022>.
- Gao, X., A. Cassidy, M. A. Schwarzschild, E. B. Rimm, and A. Ascherio. 2012. "Habitual Intake of Dietary Flavonoids and Risk of Parkinson Disease." *Neurology* 78 (15): 1138–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4>.
- Gao, X, K C. Simon, J Han, M A. Schwarzschild, and A Ascherio. 2009. "Family History of Melanoma and Parkinson Disease Risk." *Neurology* 73 (16): 1286–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd13a1>.
- Gao, Xiang, Honglei Chen, Teresa T Fung, Giancarlo Logroscino, Michael A Schwarzschild, Frank B Hu, and Alberto Ascherio. 2007. "Prospective Study of Dietary Pattern and Risk of Parkinson Disease." *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (5): 1486–94.
- Gao, Xiang, Kelly C. Simon, Jiali Han, Michael A. Schwarzschild, and Alberto Ascherio. 2009. "Genetic Determinants of Hair Color and Parkinson's Disease Risk." *Annals of Neurology* 65 (1): 76–82. <https://doi.org/10.1002/ana.21535>.
- Gazewood, John D., D. Roxanne Richards, and Karl Clebak. 2013. "Parkinson Disease: An Update." *American Family Physician* 87 (4): 267–73.
- Gelb, D. J., E. Oliver, and S. Gilman. 1999. "Diagnostic Criteria for Parkinson Disease." *Archives of Neurology* 56 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.33>.
- Geroïn, Christian, Marialuisa Gandolfi, Isacco Maddalena, Nicola Smania, and Michele Tinazzi. 2019. "Do Upper and Lower Camptocormias Affect Gait and Postural Control in Patients with Parkinson's Disease? An Observational Cross-Sectional Study." *Parkinson's Disease* 2019 (July). <https://doi.org/10.1155/2019/9026890>.
- Geroïn, Christian, Nicola Smania, Federico Schena, Eleonora Dimitrova, Elisabetta Verzini, Federica Bombieri, Francesca Nardello, Michele Tinazzi, and Marialuisa Gandolfi. 2015. "Does the Pisa Syndrome Affect Postural Control, Balance, and Gait in Patients with Parkinson's Disease? An Observational Cross-Sectional Study."

- Parkinsonism & Related Disorders* 21 (7): 736–41.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.020>.
- Gibb, W R, and A J Lees. 1988. "The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 51 (6): 745–52.
- Glass, Christopher K., Kaoru Saijo, Beate Winner, Maria Carolina Marchetto, and Fred H. Gage. 2010. "Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration." *Cell* 140 (6): 918–34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>.
- Goedert, Michel, Maria Grazia Spillantini, Kelly Del Tredici, and Heiko Braak. 2013. "100 Years of Lewy Pathology." *Nature Reviews. Neurology* 9 (1): 13–24.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>.
- Goetz, Christopher G. 2011. "The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*: 1 (1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>.
- Goetz, Christopher G., Werner Poewe, Olivier Rascol, Cristina Sampaio, Glenn T. Stebbins, Carl Counsell, Nir Giladi, et al. 2004. "Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 19 (9): 1020–28. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>.
- Goetz, Christopher G., Barbara C. Tilley, Stephanie R. Shaftman, Glenn T. Stebbins, Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, et al. 2008. "Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results." *Movement Disorders* 23 (15): 2129–70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- Gold, Andrea, Zorbey T. Turkalp, and David G. Munoz. 2013. "Enteric Alpha-Synuclein Expression Is Increased in Parkinson's Disease but Not Alzheimer's Disease." *Movement Disorders* 28 (2): 237–41. <https://doi.org/10.1002/mds.25298>.
- Gratwicke, James, Joshua Kahan, Ludvic Zrinzo, Marwan Hariz, Patricia Limousin, Thomas Foltynie, and Marjan Jahanshahi. 2013. "The Nucleus Basalis of Meynert: A New Target for Deep Brain Stimulation in Dementia?" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 (10 Pt 2): 2676–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.003>.
- Greenland, Julia C., and Roger A. Barker. 2018. "The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease." In *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, edited by Thomas B. Stoker and Julia C. Greenland. Brisbane (AU): Codon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536715/>.
- Gudala, Kapil, Raju Kanukula, and Dipika Bansal. 2015. "Reduced Risk of Parkinson's Disease in Users of Calcium Channel Blockers: A Meta-Analysis." Review Article. *International Journal of Chronic Diseases*. Hindawi. 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/697404>.
- Guerini, F. R., E. Beghi, G. Riboldazzi, R. Zangaglia, C. Pianezzola, G. Bono, C. Casali, et al. 2009. "BDNF Val66Met Polymorphism Is Associated with Cognitive Impairment in Italian Patients with Parkinson's Disease." *European Journal of Neurology* 16 (11): 1240–45. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x>.
- Guerreiro, Serge, Aurélie Ponceau, Damien Toulorge, Elodie Martin, Daniel Alvarez-Fischer, Etienne C. Hirsch, and Patrick P. Michel. 2009. "Protection of Midbrain Dopaminergic Neurons by the End-Product of Purine Metabolism Uric Acid: Potentiation by Low-Level Depolarization." *Journal of Neurochemistry* 109 (4): 1118–28. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06040.x>.

- Guo, Yu, Wei Xu, Feng-Tao Liu, Jie-Qiong Li, Xi-Peng Cao, Lan Tan, Jian Wang, and Jin-Tai Yu. 2019. "Modifiable Risk Factors for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 34 (6): 876–83. <https://doi.org/10.1002/mds.27665>.
- Haehner, A., S. Boesveldt, H. W. Berendse, A. Mackay-Sim, J. Fleischmann, P. A. Silburn, A. N. Johnston, et al. 2009. "Prevalence of Smell Loss in Parkinson's Disease--a Multicenter Study." *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (7): 490–94. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>.
- Hale, Matthew W., and Christopher A. Lowry. 2011. "Functional Topography of Midbrain and Pontine Serotonergic Systems: Implications for Synaptic Regulation of Serotonergic Circuits." *Psychopharmacology* 213 (2–3): 243–64. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2089-z>.
- Hallgren, B., and P. Sourander. 1958. "The Effect of Age on the Non-Haemin Iron in the Human Brain." *Journal of Neurochemistry* 3 (1): 41–51. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1958.tb12607.x>.
- Halliday, Glenda M., James B. Leverenz, Jay S. Schneider, and Charles H. Adler. 2014. "The Neurobiological Basis of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (5): 634–50. <https://doi.org/10.1002/mds.25857>.
- Healy, Daniel G., Mario Falchi, Sean S. O'Sullivan, Vincenzo Bonifati, Alexandra Durr, Susan Bressman, Alexis Brice, et al. 2008. "Phenotype, Genotype, and Worldwide Genetic Penetrance of LRRK2-Associated Parkinson's Disease: A Case-Control Study." *The Lancet. Neurology* 7 (7): 583–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70117-0).
- Hely, Mariese A., John G. L. Morris, Wayne G. J. Reid, and Robert Trafficante. 2005. "Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: Non-L-Dopa-Responsive Problems Dominate at 15 Years." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 20 (2): 190–99. <https://doi.org/10.1002/mds.20324>.
- Hely, Mariese A., Wayne G. J. Reid, Michael A. Adena, Glenda M. Halliday, and John G. L. Morris. 2008. "The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 Years." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (6): 837–44. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.
- Herrera-Marschitz, M, H Utsumi, and U Ungerstedt. 1990. "Scoliosis in Rats with Experimentally-Induced Hemiparkinsonism: Dependence upon Striatal Dopamine Denervation." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53 (1): 39–43.
- Hess, Christopher W., and Mark Hallett. 2017. "The Phenomenology of Parkinson's Disease." *Seminars in Neurology* 37 (2): 109–17. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601869>.
- Hindle, John V. 2010. "Ageing, Neurodegeneration and Parkinson's Disease." *Age and Ageing* 39 (2): 156–61. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp223>.
- Hirtz, D., D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. R. Chaudhuri, and R. Zalutsky. 2007. "How Common Are the 'Common' Neurologic Disorders?" *Neurology* 68 (5): 326–37. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>.
- Höglinger, Günter U., Gesine Respondek, Maria Stamelou, Carolin Kurz, Keith A. Josephs, Anthony E. Lang, Brit Mollenhauer, et al. 2017. "Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria." *Movement*

- Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 32 (6): 853–64. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- Holroyd, S., L. Currie, and G. F. Wooten. 2001. "Prospective Study of Hallucinations and Delusions in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70 (6): 734–38. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.734>.
- Horak, Fay B. 2006. "Postural Orientation and Equilibrium: What Do We Need to Know about Neural Control of Balance to Prevent Falls?" *Age and Ageing* 35 Suppl 2 (September): ii7–11. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl077>.
- Howlett, David R., David Whitfield, Mary Johnson, Johannes Attems, John T. O'Brien, Dag Aarsland, Mitchell K. P. Lai, et al. 2015. "Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias." *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 25 (4): 401–8. <https://doi.org/10.1111/bpa.12182>.
- Hozumi, I., Y. S. Piao, T. Inuzuka, Z. Matsuyama, Y. Yamada, A. Hara, T. Hirose, K. Tsuchiya, and H. Takahashi. 2004. "Marked Asymmetry of Putaminal Pathology in an MSA-P Patient with Pisa Syndrome." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 19 (4): 470–72. <https://doi.org/10.1002/mds.10668>.
- Hu, Gang, Siamak Bidel, Pekka Jousilahti, Riitta Antikainen, and Jaakko Tuomilehto. 2007. "Coffee and Tea Consumption and the Risk of Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 22 (15): 2242–48. <https://doi.org/10.1002/mds.21706>.
- Hu, Michele T. M., Konrad Szewczyk-Królikowski, Paul Tomlinson, Kannan Nithi, Michal Rolinski, Clara Murray, Kevin Talbot, Klaus P. Ebmeier, Clare E. Mackay, and Yoav Ben-Shlomo. 2014. "Predictors of Cognitive Impairment in an Early Stage Parkinson's Disease Cohort." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (3): 351–59. <https://doi.org/10.1002/mds.25748>.
- Huang, Chaorui, Paul Mattis, Chengke Tang, Kenneth Perrine, Maren Carbon, and David Eidelberg. 2007. "Metabolic Brain Networks Associated with Cognitive Function in Parkinson's Disease." *NeuroImage* 34 (2): 714–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.003>.
- Hughes, A J, S E Daniel, L Kilford, and A J Lees. 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): 181–84.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, and A. J. Lees. 2001. "Improved Accuracy of Clinical Diagnosis of Lewy Body Parkinson's Disease." *Neurology* 57 (8): 1497–99. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1497>.
- Huh, Young Eun, Kunhyun Kim, Won-Ho Chung, Jinyoung Youn, Seonwoo Kim, and Jin Whan Cho. 2018. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Pathogenic Roles of Verticality Perception Deficits." *Scientific Reports* 8 (1): 1804. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20129-2>.
- Human, J. A., J. B. Ubbink, J. J. Jerling, R. Delport, W. J. Vermaak, H. H. Vorster, J. Lagendijk, and H. C. Potgieter. 1997. "The Effect of Simvastatin on the Plasma Antioxidant Concentrations in Patients with Hypercholesterolaemia." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 263 (1): 67–77. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(97\)06557-1](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(97)06557-1).
- Irwin, David J., Virginia M.-Y. Lee, and John Q. Trojanowski. 2013. "Parkinson's Disease Dementia: Convergence of α -Synuclein, Tau and Amyloid- β Pathologies." *Nature Reviews. Neuroscience* 14 (9): 626–36. <https://doi.org/10.1038/nrn3549>.
- Irwin, David J., Matthew T. White, Jon B. Toledo, Sharon X. Xie, John L. Robinson, Vivianna Van Deerlin, Virginia M.-Y. Lee, et al. 2012. "Neuropathologic Substrates of

- Parkinson's Disease Dementia." *Annals of Neurology* 72 (4): 587–98.
<https://doi.org/10.1002/ana.23659>.
- Iwanaga, K., K. Wakabayashi, M. Yoshimoto, I. Tomita, H. Satoh, H. Takashima, A. Satoh, M. Seto, M. Tsujihata, and H. Takahashi. 1999. "Lewy Body-Type Degeneration in Cardiac Plexus in Parkinson's and Incidental Lewy Body Diseases." *Neurology* 52 (6): 1269–71. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1269>.
- Jain, Samay. 2011. "Multi-Organ Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 17 (2): 77–83.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>.
- Jankovic, J. 2008. "Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (4): 368–76.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.
- Jankovic, J., M. McDermott, J. Carter, S. Gauthier, C. Goetz, L. Golbe, S. Huber, W. Koller, C. Olanow, and I. Shoulson. 1990. "Variable Expression of Parkinson's Disease: A Base-Line Analysis of the DATATOP Cohort. The Parkinson Study Group." *Neurology* 40 (10): 1529–34. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.10.1529>.
- Janvin, Carmen Cristea, Jan Petter Larsen, Dag Aarland, and Kenneth Hugdahl. 2006. "Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Progression to Dementia." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (9): 1343–49. <https://doi.org/10.1002/mds.20974>.
- Jiang, Wenjie, Chuanxia Ju, Hong Jiang, and Dongfeng Zhang. 2014. "Dairy Foods Intake and Risk of Parkinson's Disease: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies." *European Journal of Epidemiology* 29 (9): 613–19.
<https://doi.org/10.1007/s10654-014-9921-4>.
- Jocson, Angeline, and Mark Lew. 2019. "Use of Botulinum Toxin in Parkinson's Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 59: 57–64.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.002>.
- John Ridley Stroop. 1935. "Studies of Interference in Serial Verbal Reactions." *Journal of Experimental Psychology*, 18 (6): 643–62.
- Jost, W. H., and V. F. Eckardt. 2003. "Constipation in Idiopathic Parkinson's Disease." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 38 (7): 681–86.
<https://doi.org/10.1080/00365520310003200>.
- Jost, Wolfgang H. 2003. "Autonomic Dysfunctions in Idiopathic Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 250 Suppl 1 (February): 128-30.
<https://doi.org/10.1007/s00415-003-1105-z>.
- Kachroo, Anil, Michael C. Irizarry, and Michael A. Schwarzschild. 2010. "Caffeine Protects against Combined Paraquat and Maneb-Induced Dopaminergic Neuron Degeneration." *Experimental Neurology* 223 (2): 657–61.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.02.007>.
- Kalia, Lorraine V., and Anthony E. Lang. 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).
- Kamagata, Koji, Yumiko Motoi, Hiroyuki Tomiyama, Osamu Abe, Kenji Ito, Keigo Shimoji, Michimasa Suzuki, et al. 2013. "Relationship between Cognitive Impairment and White-Matter Alteration in Parkinson's Disease with Dementia: Tract-Based Spatial Statistics and Tract-Specific Analysis." *European Radiology* 23 (7): 1946–55.
<https://doi.org/10.1007/s00330-013-2775-4>.
- Karampetsou, Mantia, Mustafa T. Ardah, Maria Semitekolou, Alexia Polissidis, Martina Samiotaki, Maria Kalomoiri, Nour Majbour, Georgina Xanthou, Omar M. A. El-

- Agnaf, and Kostas Vekrellis. 2017. "Phosphorylated Exogenous Alpha-Synuclein Fibrils Exacerbate Pathology and Induce Neuronal Dysfunction in Mice." *Scientific Reports* 7 (1): 16533. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15813-8>.
- Karpati, G., S. Carpenter, and A. A. Eisen. 1972. "Experimental Core-like Lesions and Nemaline Rods. A Correlative Morphological and Physiological Study." *Archives of Neurology* 27 (3): 237–51. <https://doi.org/10.1001/archneur.1972.00490150045008>.
- Kashihara, Kenichi, and Takaki Imamura. 2012. "Clinical Correlates of Anterior and Lateral Flexion of the Thoracolumbar Spine and Dropped Head in Patients with Parkinson's Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 18 (3): 290–93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.012>.
- Kashihara, Kenichi, Manabu Ohno, and Susumu Tomita. 2006. "Dropped Head Syndrome in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (8): 1213–16. <https://doi.org/10.1002/mds.20948>.
- Kevin L Chou. 2013. "Clinical Manifestations of Parkinson Disease." 2013. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease>.
- Khallaf, Mohamed Elsayed, and Eman Elsayed Fayed. 2015. "Early Postural Changes in Individuals with Idiopathic Parkinson's Disease." *Parkinson's Disease* 2015: 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/369454>.
- Khlebtovsky, Alexander, Ruth Djaldetti, Yaniv Rodity, Ofir Keret, Gloria Tsvetov, Ilana Slutzcki-Shraga, and Felix Benninger. 2017. "Progression of Postural Changes in Parkinson's Disease: Quantitative Assessment." *Journal of Neurology* 264 (4): 675–83. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8402-6>.
- Kida, Hiroshi, Shiroh Miura, Yoshihiro Yamanishi, Tomoyuki, Takahashi, Takashi Kamada, Akiko Yorita, et al. 2018. "Cervical Dystonia in Parkinson's Disease : Retrospective Study of Later-Stage Clinical Features." In .
- Kim, Sangjune, Seung-Hwan Kwon, Tae-In Kam, Nikhil Panicker, Senthilkumar S. Karuppagounder, Saebom Lee, Jun Hee Lee, et al. 2019. "Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease." *Neuron* 103 (4): 627-641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>.
- Kitagawa, Mayumi, Hideki Houzen, and Kunio Tashiro. 2012. "Caffeine in Parkinson's Disease: Comment on Its Importance and the Dose Proposal." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (6): 808. <https://doi.org/10.1002/mds.24988>.
- Kojima, Waka, Yuki Kujuro, Kei Okatsu, Queliconi Bruno, Fumika Koyano, Mayumi Kimura, Koji Yamano, Keiji Tanaka, and Noriyuki Matsuda. 2016. "Unexpected Mitochondrial Matrix Localization of Parkinson's Disease-Related DJ-1 Mutants but Not Wild-Type DJ-1." *Genes to Cells* 21 (7): 772–88. <https://doi.org/10.1111/gtc.12382>.
- Köllensperger, Martin, Felix Geser, Klaus Seppi, Michaela Stampfer-Kountchev, Martin Sawires, Christoph Scherfler, Sylvia Boesch, et al. 2008. "Red Flags for Multiple System Atrophy." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (8): 1093–99. <https://doi.org/10.1002/mds.21992>.
- Kulisevsky, Jaime, Lais Oliveira, and Susan H. Fox. 2018. "Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease." *Current Opinion in Neurology* 31 (4): 439–47. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000579>.

- Kwon, Kyum-Yil, Minjik Kim, Seon-Min Lee, Sung Hoon Kang, Hye Mi Lee, and Seong-Beom Koh. 2014. "Is Reduced Arm and Leg Swing in Parkinson's Disease Associated with Rigidity or Bradykinesia?" *Journal of the Neurological Sciences* 341 (1–2): 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.041>.
- Langston, J. W., P. Ballard, J. W. Tetrud, and I. Irwin. 1983. "Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis." *Science (New York, N.Y.)* 219 (4587): 979–80. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>.
- Laudisio, Alice, Maria Rita Lo Monaco, Davide L. Vetrano, Maria Stella Pisciotto, Vincenzo Brandi, Antonella Gemma, Domenico Fusco, Roberto Bernabei, Raffaele Antonelli Incalzi, and Giuseppe Zuccalà. 2019. "Association of Pisa Syndrome With Mortality in Patients With Parkinson's Disease." *Journal of the American Medical Directors Association* 20 (8): 1037–1041.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.01.141>.
- Lava, N. S., and S. A. Factor. 2001. "Focal Myopathy as a Cause of Anterocollis in Parkinsonism." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (4): 754–56. <https://doi.org/10.1002/mds.1152>.
- Lee, Jisun, Samantha Giordano, and Jianhua Zhang. 2012. "Autophagy, Mitochondria and Oxidative Stress: Cross-Talk and Redox Signalling." *Biochemical Journal* 441 (Pt 2): 523–40. <https://doi.org/10.1042/BJ20111451>.
- Lepoutre, A.-C., D. Devos, A. Blanchard-Dauphin, V. Pardessus, C.-A. Maurage, D. Ferriby, J.-F. Hurtevent, A. Cotten, A. Destée, and L. Defebvre. 2006. "A Specific Clinical Pattern of Camptocormia in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (11): 1229–34. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083998>.
- Leroi, Iracema, Kathryn McDonald, Hiranmayi Pantula, and Vijay Harbishettar. 2012. "Cognitive Impairment in Parkinson Disease: Impact on Quality of Life, Disability, and Caregiver Burden." *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25 (4): 208–14. <https://doi.org/10.1177/0891988712464823>.
- Levin, B. E., M. M. Llabre, S. Reisman, W. J. Weiner, J. Sanchez-Ramos, C. Singer, and M. C. Brown. 1991. "Visuospatial Impairment in Parkinson's Disease." *Neurology* 41 (3): 365–69. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.3.365>.
- Levites, Yona, Orly Weinreb, Gila Maor, Moussa B. H. Youdim, and Silvia Mandel. 2001. "Green Tea Polyphenol (–)-Epigallocatechin-3-Gallate Prevents N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Dopaminergic Neurodegeneration." *Journal of Neurochemistry* 78 (5): 1073–82. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00490.x>.
- Lew, Mark. 2007. "Overview of Parkinson's Disease." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 27 (12P2): 155S–160S. <https://doi.org/10.1592/phco.27.12part2.155S>.
- LeWitt, Peter A. 2015. "Levodopa Therapy for Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30 (1): 64–72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>.
- Li, Zhenguang, Zhancai Yu, Jinbiao Zhang, Jing Wang, Chao Sun, Pengfei Wang, and Jiangshan Zhang. 2015. "Impact of Rivastigmine on Cognitive Dysfunction and Falling in Parkinson's Disease Patients." *European Neurology* 74 (1–2): 86–91. <https://doi.org/10.1159/000438824>.
- Liang, Siqun, Yang Yu, Haitao Li, Yue Wang, Yuanyuan Cheng, and Hechao Yang. 2020. "The Study of Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease-Associated Camptocormia." *Medical Science Monitor : International Medical*

- Journal of Experimental and Clinical Research* 26 (March): e919682-1-e919682-10. <https://doi.org/10.12659/MSM.919682>.
- Lim, Shen-Yang, and Anthony E. Lang. 2010. "The Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease--an Overview." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 Suppl 1: S123-130. <https://doi.org/10.1002/mds.22786>.
- Lindqvist, Daniel, Sara Hall, Yulia Surova, Henrietta M. Nielsen, Shorena Janelidze, Lena Brundin, and Oskar Hansson. 2013. "Cerebrospinal Fluid Inflammatory Markers in Parkinson's Disease--Associations with Depression, Fatigue, and Cognitive Impairment." *Brain, Behavior, and Immunity* 33 (October): 183-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.007>.
- Litvan, I, D Aarsland, CH Adler, JG Goldman, J Kulisevsky, B Mollenhauer, MC Rodriguez-Oroz, AI Tröster, and D Weintraub. 2011. "MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Critical Review of PD-MCI." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (10): 1814-24. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>.
- Litvan, I., A. MacIntyre, C. G. Goetz, G. K. Wenning, K. Jellinger, M. Verny, J. J. Bartko, et al. 1998. "Accuracy of the Clinical Diagnoses of Lewy Body Disease, Parkinson Disease, and Dementia with Lewy Bodies: A Clinicopathologic Study." *Archives of Neurology* 55 (7): 969-78. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.7.969>.
- Litvan, Irene, Jennifer G. Goldman, Alexander I. Tröster, Ben A. Schmand, Daniel Weintraub, Ronald C. Petersen, Brit Mollenhauer, et al. 2012a. "Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (3): 349-56. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>.
- . 2012b. "Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (3): 349-56. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>.
- Liu, Kuncheng, Ruwei Ou, Qianqian Wei, Bei Cao, Yongping Chen, Wei Song, Ying Wu, and Huifang Shang. 2019. "Pisa Syndrome in Chinese Patients With Parkinson's Disease." *Frontiers in Neurology* 10 (June): 651. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00651>.
- Loftfield, Erika, Neal D. Freedman, Barry I. Graubard, Albert R. Hollenbeck, Fatma M. Shebl, Susan T. Mayne, and Rashmi Sinha. 2015. "Coffee Drinking and Cutaneous Melanoma Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 107 (2). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju421>.
- Löhle, Matthias, Alexander Storch, and Heinz Reichmann. 2009. "Beyond Tremor and Rigidity: Non-Motor Features of Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission* 116 (11): 1483. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0274-1>.
- Lotankar, Sharvari, Kedar S Prabhavalkar, and Lokesh K Bhatt. 2017. "Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement." *Neuroscience Bulletin* 33 (5): 585-97. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>.
- Low, Vincent, Yoav Ben-Shlomo, Elena Coward, Suzanne Fletcher, Richard Walker, and Carl E. Clarke. 2015. "Measuring the Burden and Mortality of Hospitalisation in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Analysis of the English Hospital Episodes Statistics Database 2009-2013." *Parkinsonism & Related Disorders* 21 (5): 449-54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.01.017>.

- Luk, Kelvin C., Victoria Kehm, Jenna Carroll, Bin Zhang, Patrick O'Brien, John Q. Trojanowski, and Virginia M.-Y. Lee. 2012. "Pathological α -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice." *Science (New York, N.Y.)* 338 (6109): 949–53. <https://doi.org/10.1126/science.1227157>.
- Luk, Kelvin C., Victoria M. Kehm, Bin Zhang, Patrick O'Brien, John Q. Trojanowski, and Virginia M.Y. Lee. 2012. "Intracerebral Inoculation of Pathological α -Synuclein Initiates a Rapidly Progressive Neurodegenerative α -Synucleinopathy in Mice." *The Journal of Experimental Medicine* 209 (5): 975–86. <https://doi.org/10.1084/jem.20112457>.
- Mailankody, Pooja, and Pramod Kumar Pal. 2017. "Sensory Tricks in Dystonia: Phenomenology and Mechanisms." *Neurology India* 65 (3): 537. https://doi.org/10.4103/neuroindia.NI_357_17.
- Mamikonyan, Eugenia, Sharon X. Xie, Emilie Melvin, and Daniel Weintraub. 2015. "Rivastigmine for Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease: A Placebo-Controlled Study." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30 (7): 912–18. <https://doi.org/10.1002/mds.26236>.
- Margraf, N. G., A. Wrede, G. Deuschl, and W. J. Schulz-Schaeffer. 2016. "Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia." *Journal of Parkinson's Disease* 6 (3): 485–501. <https://doi.org/10.3233/JPD-160836>.
- Margraf, Nils G., Oliver Granert, Julia Hampel, Arne Wrede, Walter J. Schulz-Schaeffer, and Günther Deuschl. 2016. "Clinical Definition of Camptocormia in Parkinson's Disease." *Movement Disorders Clinical Practice* 4 (3): 349–57. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12437>.
- Marras, Connie, Cesar A. Hincapié, Vicki L. Kristman, Carol Cancelliere, Sophie Soklaridis, Alvin Li, Jörgen Borg, Jean-Luc af Geijerstam, and J. David Cassidy. 2014. "Systematic Review of the Risk of Parkinson's Disease after Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95 (3 Suppl): S238–244. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.298>.
- Marras, Connie, and Anthony Lang. 2013. "Parkinson's Disease Subtypes: Lost in Translation?" *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84 (4): 409–15. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>.
- Martinez-Vicente, Marta, Zsolt Talloczy, Susmita Kaushik, Ashish C. Massey, Joseph Mazzulli, Eugene V. Mosharov, Roberto Hodara, et al. 2008. "Dopamine-Modified α -Synuclein Blocks Chaperone-Mediated Autophagy." *The Journal of Clinical Investigation* 118 (2): 777–88. <https://doi.org/10.1172/JCI32806>.
- Masters, Colin L., Jillian J. Kril, Glenda M. Halliday, Roger Pamphlett, Steven Collins, Andrew F. Hill, and Catriona McLean. 2011. "Overview and Recent Advances in Neuropathology. Part 2: Neurodegeneration." *Pathology* 43 (2): 93–102. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e3283426eee>.
- Mata, Ignacio F., James B. Leverenz, Daniel Weintraub, John Q. Trojanowski, Howard I. Hurtig, Vivianna M. Van Deerlin, Beate Ritz, et al. 2014. "APOE, MAPT, and SNCA Genes and Cognitive Performance in Parkinson Disease." *JAMA Neurology* 71 (11): 1405–12. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455>.
- Matsuda, Wakoto, Takahiro Furuta, Kouichi C. Nakamura, Hiroyuki Hioki, Fumino Fujiyama, Ryohachi Arai, and Takeshi Kaneko. 2009. "Single Nigrostriatal Dopaminergic Neurons Form Widely Spread and Highly Dense Axonal Arborizations in the Neostriatum." *The Journal of Neuroscience: The Official*

- Journal of the Society for Neuroscience* 29 (2): 444–53.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4029-08.2009>.
- Mattila, P. M., M. Røyttä, P. Lönnberg, P. Marjamäki, H. Helenius, and J. O. Rinne. 2001. “Choline Acetyltransferase Activity and Striatal Dopamine Receptors in Parkinson’s Disease in Relation to Cognitive Impairment.” *Acta Neuropathologica* 102 (2): 160–66. <https://doi.org/10.1007/s004010100372>.
- McKeith, Ian G., Bradley F. Boeve, Dennis W. Dickson, Glenda Halliday, John-Paul Taylor, Daniel Weintraub, Dag Aarsland, et al. 2017. “Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies: Fourth Consensus Report of the DLB Consortium.” *Neurology* 89 (1): 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>.
- Meijer, Frederick J. A., Bozena Goraj, Bastiaan R. Bloem, and Rianne A. J. Esselink. 2017. “Clinical Application of Brain MRI in the Diagnostic Work-up of Parkinsonism.” *Journal of Parkinson’s Disease* 7 (2): 211–17. <https://doi.org/10.3233/JPD-150733>.
- Melzer, Tracy R., Richard Watts, Michael R. MacAskill, Toni L. Pitcher, Leslie Livingston, Ross J. Keenan, John C. Dalrymple-Alford, and Tim J. Anderson. 2012. “Grey Matter Atrophy in Cognitively Impaired Parkinson’s Disease.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83 (2): 188–94. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300828>.
- . 2013. “White Matter Microstructure Deteriorates across Cognitive Stages in Parkinson Disease.” *Neurology* 80 (20): 1841–49. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f62>.
- Menza, Matthew, Roseanne DeFronzo Dobkin, Humberto Marin, and Karina Bienfait. 2010. “Sleep Disturbances in Parkinson’s Disease.” *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (Suppl 1): S117–22. <https://doi.org/10.1002/mds.22788>.
- Michel, Sáenz Farret, Arias Carrión Oscar, Thalia Estefania Sánchez Correa, Pellene Luis Alejandro, and Federico Micheli. 2015. “Pisa Syndrome.” *Clinical Neuropharmacology* 38 (4): 135–40. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000092>.
- Miyazaki, Masato Asanuma and Ikuko. 2008. “Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Experimental Parkinsonian Models and Parkinsons Disease.” *Current Pharmaceutical Design*. May 1, 2008. <http://www.eurekaselect.com/66976/article>.
- Montine, Thomas J., Min Shi, Joseph F. Quinn, Elaine R. Peskind, Suzanne Craft, Carmen Gingham, Kathryn A. Chung, et al. 2010. “CSF A β (42) and Tau in Parkinson’s Disease with Cognitive Impairment.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (15): 2682–85. <https://doi.org/10.1002/mds.23287>.
- Nakayama, Yoshiaki, and Hideto Miwa. 2012. “Drug-Induced Camptocormia: A Lesson Regarding Vascular Parkinsonism.” *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 51 (19): 2843–44. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.8469>.
- Nalls, Mike A., Nathan Pankratz, Christina M. Lill, Chuong B. Do, Dena G. Hernandez, Mohamad Saad, Anita L. DeStefano, et al. 2014. “Large-Scale Meta-Analysis of Genome-Wide Association Data Identifies Six New Risk Loci for Parkinson’s Disease.” *Nature Genetics* 46 (9): 989–93. <https://doi.org/10.1038/ng.3043>.
- Nasreddine, Ziad S., Natalie A. Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead, Isabelle Collin, Jeffrey L. Cummings, and Howard Chertkow. 2005. “The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild

- Cognitive Impairment." *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4): 695–99. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Nonnekes, Jorik, Nir Giladi, Anasuya Guha, Urban M. Fietzek, Bastiaan R. Bloem, and Evžen Růžička. 2019. "Gait Festination in Parkinsonism: Introduction of Two Phenotypes." *Journal of Neurology* 266 (2): 426–30. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9146-7>.
- Nutt, John G., Bastiaan R. Bloem, Nir Giladi, Mark Hallett, Fay B. Horak, and Alice Nieuwboer. 2011. "Freezing of Gait: Moving Forward on a Mysterious Clinical Phenomenon." *The Lancet. Neurology* 10 (8): 734–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0).
- Oeda, Tomoko, Atsushi Umemura, Satoshi Tomita, Ryutaro Hayashi, Masayuki Kohsaka, and Hideyuki Sawada. 2013. "Clinical Factors Associated with Abnormal Postures in Parkinson's Disease." *PloS One* 8 (9): e73547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073547>.
- Oravivattanakul, Srivadee, Lucas Benchaya, Guiyun Wu, Anwar Ahmed, Ilia Itin, Scott Cooper, Michal Gostkowski, et al. 2016. "Dopamine Transporter (DaT) Scan Utilization in a Movement Disorder Center." *Movement Disorders Clinical Practice* 3 (1): 31–35. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12261>.
- Orhan, Hilmi, Berry van Holland, Betty Krab, Janine Moeken, Nico P. E. Vermeulen, Peter Hollander, and John H. N. Meerman. 2004. "Evaluation of a Multi-Parameter Biomarker Set for Oxidative Damage in Man: Increased Urinary Excretion of Lipid, Protein and DNA Oxidation Products after One Hour of Exercise." *Free Radical Research* 38 (12): 1269–79. <https://doi.org/10.1080/10715760400013763>.
- Orimo, Satoshi, Toshiki Uchihara, Ayako Nakamura, Fumiaki Mori, Akiyoshi Kakita, Koichi Wakabayashi, and Hitoshi Takahashi. 2008. "Axonal Alpha-Synuclein Aggregates Herald Centripetal Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve in Parkinson's Disease." *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 3): 642–50. <https://doi.org/10.1093/brain/awm302>.
- O'Sullivan, Sean S., Andrew H. Evans, and Andrew J. Lees. 2009. "Dopamine Dysregulation Syndrome: An Overview of Its Epidemiology, Mechanisms and Management." *CNS Drugs* 23 (2): 157–70. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00005>.
- Oyama, Genko, Akito Hayashi, Yoshikuni Mizuno, and Nobutaka Hattori. 2009. "Mechanism and Treatment of Dropped Head Syndrome Associated with Parkinsonism." *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (3): 181–86. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.040>.
- Palma, Jose-Alberto, Lucy Norcliffe-Kaufmann, and Horacio Kaufmann. 2018. "Diagnosis of Multiple System Atrophy." *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 211: 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.10.007>.
- Pandey, Sanjay, and Hitesh Garg. 2016. "Postural & Striatal Deformities in Parkinson's Disease: Are These Rare?" *Indian Journal of Medical Research* 143 (1): 11. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.178577>.
- Pandey, Sanjay, and Hitesh Kumar. 2016. "Assessment of Striatal & Postural Deformities in Patients with Parkinson's Disease." *Indian Journal of Medical Research* 144 (5): 682. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_502_15.
- Paolucci, Teresa, Giovanni Morone, Augusto Fusco, Marco Giuliani, Elisa Rosati, Federico Zangrando, Vincenzo Maria Saraceni, Stefano Paolucci, and Marco Iosa. 2014. "Effects of Perceptive Rehabilitation on Balance Control in Patients with

- Parkinson's Disease." *NeuroRehabilitation* 34 (1): 113–20.
<https://doi.org/10.3233/NRE-131024>.
- Parashos, Sotirios A., Demetrius M. Maraganore, Peter C. O'Brien, and Walter A. Rocca. 2002. "Medical Services Utilization and Prognosis in Parkinson Disease: A Population-Based Study." *Mayo Clinic Proceedings* 77 (9): 918–25.
<https://doi.org/10.4065/77.9.918>.
- Parkinson, James. 2002. "An Essay on the Shaking Palsy. 1817." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14 (2): 223–36; discussion 222.
<https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>.
- Pasternak, Björn, Henrik Svanström, Nete M. Nielsen, Lars Fugger, Mads Melbye, and Anders Hviid. 2012. "Use of Calcium Channel Blockers and Parkinson's Disease." *American Journal of Epidemiology* 175 (7): 627–35.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwr362>.
- Pedersen, Kenn Freddy, Jan Petter Larsen, Ole-Bjorn Tysnes, and Guido Alves. 2013. "Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease: The Norwegian ParkWest Study." *JAMA Neurology* 70 (5): 580–86.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>.
- Pereira, Joana B., Per Svenningsson, Daniel Weintraub, Kolbjørn Brønnick, Alexander Lebedev, Eric Westman, and Dag Aarsland. 2014. "Initial Cognitive Decline Is Associated with Cortical Thinning in Early Parkinson Disease." *Neurology* 82 (22): 2017–25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000483>.
- Pérez-Sánchez, Javier Ricardo, and Francisco Grandas. 2019. "Early Postural Instability in Parkinson's Disease: A Biomechanical Analysis of the Pull Test." *Parkinson's Disease* 2019 (October). <https://doi.org/10.1155/2019/6304842>.
- Perry, E. K., M. Curtis, D. J. Dick, J. M. Candy, J. R. Attack, C. A. Bloxham, G. Blessed, A. Fairbairn, B. E. Tomlinson, and R. H. Perry. 1985. "Cholinergic Correlates of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Comparisons with Alzheimer's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 48 (5): 413–21.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.48.5.413>.
- Pikstra, Angelina R. A., Anouk van der Hoorn, Klaus L. Leenders, and Bauke M. de Jong. 2016. "Relation of 18-F-Dopa PET with Hypokinesia-Rigidity, Tremor and Freezing in Parkinson's Disease." *NeuroImage. Clinical* 11: 68–72.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.010>.
- Poewe, W. H., and A. J. Lees. 1987. "The Pharmacology of Foot Dystonia in Parkinsonism." *Clinical Neuropharmacology* 10 (1): 47–56. <https://doi.org/10.1097/00002826-198702000-00004>.
- Poewe, W. H., A. J. Lees, and G. M. Stern. 1988. "Dystonia in Parkinson's Disease: Clinical and Pharmacological Features." *Annals of Neurology* 23 (1): 73–78.
<https://doi.org/10.1002/ana.410230112>.
- Poewe, Werner. 2006. "The Natural History of Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 253 Suppl 7 (December): VII2-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7002-7>.
- Politis, Marios, Kit Wu, Sophie Molloy, Peter G Bain, K. Ray Chaudhuri, and Paola Piccini. 2010. "Parkinson's Disease Symptoms: The Patient's Perspective." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (11): 1646–51.
<https://doi.org/10.1002/mds.23135>.
- Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, E. Leroy, S. E. Ide, A. Dehejia, A. Dutra, B. Pike, et al. 1997. "Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with

- Parkinson's Disease." *Science (New York, N.Y.)* 276 (5321): 2045–47.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>.
- Pont-Sunyer, Claustre, Anna Hotter, Carles Gaig, Klaus Seppi, Yaroslau Compta, Regina Katzenschlager, Natalia Mas, et al. 2015. "The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (the ONSET PD Study)." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30 (2): 229–37.
<https://doi.org/10.1002/mds.26077>.
- Postuma, Ronald B., Dag Aarsland, Paolo Barone, David J. Burn, Christopher H. Hawkes, Wolfgang Oertel, and Tjalf Ziemssen. 2012. "Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (5): 617–26.
<https://doi.org/10.1002/mds.24996>.
- Postuma, Ronald B., Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe, C. Warren Olanow, Wolfgang Oertel, José Obeso, et al. 2015a. "MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 30 (12): 1591–1601.
<https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- . 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>.
- . 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, Ronald B., Anthony E. Lang, Renato P. Munhoz, Katia Charland, Amelie Pelletier, Mariana Moscovich, Luciane Filla, et al. 2012. "Caffeine for Treatment of Parkinson Disease." *Neurology* 79 (7): 651–58.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263570d>.
- Pupillo, Elisabetta, Claudio Cricelli, Francesco Mazzoleni, Iacopo Cricelli, Alessandro Pasqua, Serena Pecchioli, Francesco Lapi, and Ettore Beghi. 2016. "Epidemiology of Parkinson's Disease: A Population-Based Study in Primary Care in Italy." *Neuroepidemiology* 47 (1): 38–45. <https://doi.org/10.1159/000448402>.
- Quaresma, Maria Victória, Ana Carolina Dias Gomes, Aline Serruya, Dâmia Leal Vendramini, Lara Braga, and Alice Mota Buçard. 2015. "Amantadine-Induced Livedo Reticularis - Case Report." *Anais Brasileiros de Dermatologia* 90 (5): 745–47. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153394>.
- Rabin, Marcie L., Mary Cathryn Earnhardt, Anvi Patel, Ivana Ganihong, and Roger Kurlan. 2016. "Postural, Bone, and Joint Disorders in Parkinson's Disease." *Movement Disorders Clinical Practice* 3 (6): 538–47. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12386>.
- Rajput, A. H., B. Rozdilsky, and A. Rajput. 1991. "Accuracy of Clinical Diagnosis in Parkinsonism--a Prospective Study." *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 18 (3): 275–78.
<https://doi.org/10.1017/s0317167100031814>.
- Raza, Chand, Rabia Anjum, and Noor ul Ain Shakeel. 2019. "Parkinson's Disease: Mechanisms, Translational Models and Management Strategies." *Life Sciences* 226 (June): 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.057>.
- Reich, Stephen G., and Joseph M. Savitt. 2019. "Parkinson's Disease." *Medical Clinics of North America, Neurology for the Non-Neurologist*, 103 (2): 337–50.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>.

- Ricciardi, Lucia, Carla Piano, Anna Rita Bentivoglio, and Alfonso Fasano. 2014. "Long-Term Effects of Pedunculopontine Nucleus Stimulation for Pisa Syndrome." *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (12): 1445–46.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.006>.
- Riederer, P., A. Dirr, M. Goetz, E. Sofic, K. Jellinger, and M. B. H. Youdim. 1992. "Distribution of Iron in Different Brain Regions and Subcellular Compartments in Parkinson's Disease." *Annals of Neurology* 32 (S1): S101–4.
<https://doi.org/10.1002/ana.410320717>.
- Ritchie, Karen. 2004. "Mild Cognitive Impairment: An Epidemiological Perspective." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 6 (4): 401–8.
- Ritz, Beate, Pei-Chen Lee, Christina F. Lassen, and Onyebuchi A. Arah. 2014. "Parkinson Disease and Smoking Revisited." *Neurology* 83 (16): 1396–1402.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000879>.
- Ritz, Beate, Shannon L. Rhodes, Lei Qian, Eva Schernhammer, Jorgen Olsen, and Soren Friis. 2010. "L-Type Calcium Channel Blockers and Parkinson's Disease in Denmark." *Annals of Neurology* 67 (5): 600–606.
<https://doi.org/10.1002/ana.21937>.
- Rizzi, Giorgio, and Kelly R. Tan. 2017. "Dopamine and Acetylcholine, a Circuit Point of View in Parkinson's Disease." *Frontiers in Neural Circuits* 11 (December).
<https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00110>.
- Rocha, Sandra Moreira, Ana Clara Cristovão, Filipa Lopes Campos, Carla Pais Fonseca, and Graça Baltazar. 2012. "Astrocyte-Derived GDNF Is a Potent Inhibitor of Microglial Activation." *Neurobiology of Disease* 47 (3): 407–15.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.04.014>.
- Rodríguez-Violante, Mayela, Natalia Ospina-García, Ned Merari Dávila-Avila, Diego Cruz-Fino, Alejandra de la Cruz-Landero, and Amin Cervantes-Arriaga. 2018. "Motor and Non-Motor Wearing-off and Its Impact in the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease." *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 76 (8): 517–21.
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180074>.
- Rolinski, Michal, Chris Fox, Ian Maidment, and Rupert McShane. 2012. "Cholinesterase Inhibitors for Dementia with Lewy Bodies, Parkinson's Disease Dementia and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (March): CD006504.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006504.pub2>.
- Rugbjerg, Kathrine, Beate Ritz, Lise Korbo, Nick Martinussen, and Jørgen H Olsen. 2008. "Risk of Parkinson's Disease after Hospital Contact for Head Injury: Population Based Case-Control Study." *The BMJ* 337 (December).
<https://doi.org/10.1136/bmj.a2494>.
- Sabbagh, Marwan N, Charles H Adler, Tyson J Lahti, Donald J Connor, Linda Vedders, Lars K Peterson, John N Caviness, et al. 2009. "Parkinson's Disease with Dementia: Comparing Patients with and without Alzheimer Pathology." *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 23 (3): 295–97.
<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>.
- Sacino, Amanda N, Mieu Brooks, Nicholas H McGarvey, Alex B McKinney, Michael A Thomas, Yona Levites, Yong Ran, Todd E Golde, and Benoit I Giasson. 2013. "Induction of CNS α -Synuclein Pathology by Fibrillar and Non-Amyloidogenic Recombinant α -Synuclein." *Acta Neuropathologica Communications* 1 (July): 38.
<https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-38>.

- Santamato, Andrea, Maurizio Ranieri, Francesco Panza, Stefano Zoccolella, Vincenza Frisardi, Vincenzo Solfrizzi, Maria Teresa Amoruso, Loredana Amoruso, and Pietro Fiore. 2009. "Botulinum Toxin Type A and a Rehabilitation Program in the Treatment of Pisa Syndrome in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 257 (1): 139. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5310-4>.
- Sara, Susan J. 2009. "The Locus Coeruleus and Noradrenergic Modulation of Cognition." *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (3): 211–23. <https://doi.org/10.1038/nrn2573>.
- Satue, Maria, Javier Obis, Maria J. Rodrigo, Sofia Otin, Maria I. Fuertes, Elisa Vilades, Hector Gracia, et al. 2016. "Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases." *Journal of Ophthalmology* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8503859>.
- Schoneburg, Bernadette, Martina Mancini, Fay Horak, and John G. Nutt. 2013. "Framework for Understanding Balance Dysfunction in Parkinson's Disease." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (11): 1474–82. <https://doi.org/10.1002/mds.25613>.
- Schrag, Anette, and Jonathan M. Schott. 2006. "Epidemiological, Clinical, and Genetic Characteristics of Early-Onset Parkinsonism." *The Lancet. Neurology* 5 (4): 355–63. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70411-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70411-2).
- Schulz-Schaeffer, Walter J., Nils G. Margraf, Sari Munser, Arne Wrede, Carsten Buhmann, Günther Deuschl, and Christian Oehlwein. 2015. "Effect of Neurostimulation on Camptocormia in Parkinson's Disease Depends on Symptom Duration." *Movement Disorders* 30 (3): 368–72. <https://doi.org/10.1002/mds.26081>.
- Schwab, Frank J., Vinson A. Smith, Michele Biserni, Lorenzo Gamez, Jean-Pierre C. Farcy, and Murali Pagala. 2002. "Adult Scoliosis: A Quantitative Radiographic and Clinical Analysis." *Spine* 27 (4): 387–92. <https://doi.org/10.1097/00007632-200202150-00012>.
- Schwarzschild, Michael. 2012. "Caffeine in Parkinson Disease Better for Cruise Control than Snooze Patrol?" *Neurology* 79 (August): 616–18. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263580e>.
- Schweitzer, Katherine J., Theresa Brüssel, Petra Leitner, Rejko Krüger, Peter Bauer, Dirk Voitalla, Jürgen Tomiuk, Thomas Gasser, and Daniela Berg. 2007. "Transcranial Ultrasound in Different Monogenetic Subtypes of Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 254 (5): 613–16. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0369-7>.
- Scocco, Darío H., Judith N. Wagner, Juan Racosta, Anabel Chade, and Oscar S. Gershanik. 2014. "Subjective Visual Vertical in Pisa Syndrome." *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (8): 878–83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.030>.
- Seifert, Kimberly D., and Jonathan I. Wiener. 2013. "The Impact of DaTscan on the Diagnosis and Management of Movement Disorders: A Retrospective Study." *American Journal of Neurodegenerative Disease* 2 (1): 29–34.
- Seki, Morinobu, Kazushi Takahashi, Atsuo Koto, Ban Mihara, Yoko Morita, Kazuo Isozumi, Kouichi Ohta, et al. 2011. "Camptocormia in Japanese Patients with Parkinson's Disease: A Multicenter Study." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (14): 2567–71. <https://doi.org/10.1002/mds.23955>.
- Sèze, Mathieu-Panchoa de, Alexandre Cruzé, Marianne de Sèze, and Jean-Michel Mazaux. 2008. "An Orthosis and Physiotherapy Programme for Camptocormia: A Prospective Case Study." *Journal of Rehabilitation Medicine* 40 (9): 761–65. <https://doi.org/10.2340/16501977-0252>.

- Shannon, Kathleen M., Ali Keshavarzian, Hemraj B. Dodiya, Shriram Jakate, and Jeffrey H. Kordower. 2012. "Is Alpha-Synuclein in the Colon a Biomarker for Premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 Cases." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (6): 716–19. <https://doi.org/10.1002/mds.25020>.
- Shen, Liang, and Hong-Fang Ji. 2013. "Low Uric Acid Levels in Patients with Parkinson's Disease: Evidence from Meta-Analysis." *BMJ Open* 3 (11). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003620>.
- Sheng, Zu-Hang, and Qian Cai. 2012. "Mitochondrial Transport in Neurons: Impact on Synaptic Homeostasis and Neurodegeneration." *Nature Reviews. Neuroscience* 13 (2): 77–93. <https://doi.org/10.1038/nrn3156>.
- Sherer, Todd B., Sohini Chowdhury, Katherine Peabody, and Deborah W. Brooks. 2012. "Overcoming Obstacles in Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 27 (13): 1606–11. <https://doi.org/10.1002/mds.25260>.
- Shiba-Fukushima, Kahori, Yuzuru Imai, Shigeharu Yoshida, Yasushi Ishihama, Tomoko Kanao, Shigeto Sato, and Nobutaka Hattori. 2012. "PINK1-Mediated Phosphorylation of the Parkin Ubiquitin-like Domain Primes Mitochondrial Translocation of Parkin and Regulates Mitophagy." *Scientific Reports* 2 (December). <https://doi.org/10.1038/srep01002>.
- Shih, Ludy C., Veronique G. Vanderhorst, Andres M. Lozano, Clement Hamani, and Elena Moro. 2013. "Improvement of Pisa Syndrome with Contralateral Pedunculopontine Stimulation." *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (4): 555–56. <https://doi.org/10.1002/mds.25301>.
- Shimada, H., S. Hirano, H. Shinotoh, A. Aotsuka, K. Sato, N. Tanaka, T. Ota, et al. 2009. "Mapping of Brain Acetylcholinesterase Alterations in Lewy Body Disease by PET." *Neurology* 73 (4): 273–78. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58>.
- Shin, Hae-Won, and Sun Ju Chung. 2012. "Drug-Induced Parkinsonism." *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 8 (1): 15–21. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.1.15>.
- Shumway-Cook, A., and M. Woollacott. 2000. "Attentional Demands and Postural Control: The Effect of Sensory Context." *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 55 (1): M10-16. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.1.m10>.
- Siderowf, A., S. X. Xie, H. Hurtig, D. Weintraub, J. Duda, A. Chen-Plotkin, L. M. Shaw, V. Van Deerlin, J. Q. Trojanowski, and C. Clark. 2010. "CSF Amyloid {beta} 1-42 Predicts Cognitive Decline in Parkinson Disease." *Neurology* 75 (12): 1055–61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39a78>.
- Sidransky, E., M. A. Nalls, J. O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E. R. Barbosa, A. Bar-Shira, et al. 2009. "Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease." *The New England Journal of Medicine* 361 (17): 1651–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901281>.
- Sidransky, Ellen, and Grisel Lopez. 2012. "The Link between the GBA Gene and Parkinsonism." *The Lancet. Neurology* 11 (11): 986–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70190-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70190-4).
- Solla, Paolo, Oriol Grau-Rivera, Ellen Gelpi, Francesco Marrosu, and Maria José Martí. 2016. "Pisa Syndrome in a Patient with Pathologically Confirmed Parkinson's Disease." *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42 (7): 654–58. <https://doi.org/10.1111/nan.12324>.

- Song, Fengju, Abrar A Qureshi, Xiang Gao, Tricia Li, and Jiali Han. 2012. "Smoking and Risk of Skin Cancer: A Prospective Analysis and a Meta-Analysis." *International Journal of Epidemiology* 41 (6): 1694–1705. <https://doi.org/10.1093/ije/dys146>.
- Song, Sook K., Ji E. Lee, Hae-Jeong Park, Young H. Sohn, Jong Doo Lee, and Phil Hyu Lee. 2011. "The Pattern of Cortical Atrophy in Patients with Parkinson's Disease According to Cognitive Status." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (2): 289–96. <https://doi.org/10.1002/mds.23477>.
- Song, Wei, Xiaoyan Guo, Ke Chen, Rui Huang, Bi Zhao, Bei Cao, Yongping Chen, and Hui-Fang Shang. 2014. "Camptocormia in Chinese Patients with Parkinson's Disease." *Journal of the Neurological Sciences* 337 (1–2): 173–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.004>.
- Spillantini, M. G., M. L. Schmidt, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski, R. Jakes, and M. Goedert. 1997. "Alpha-Synuclein in Lewy Bodies." *Nature* 388 (6645): 839–40. <https://doi.org/10.1038/42166>.
- Spottke, Annika E., Martin Reuter, Olaf Machat, Bernhard Bornschein, Sonja von Campenhausen, Karin Berger, Rudolf Koehne-Volland, et al. 2005. "Cost of Illness and Its Predictors for Parkinson's Disease in Germany." *PharmacoEconomics* 23 (8): 817–36. <https://doi.org/10.2165/00019053-200523080-00007>.
- Srivanitchapoom, Prachaya, and Mark Hallett. 2016. "Camptocormia in Parkinson's Disease: Definition, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Modalities." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 87 (1): 75–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310049>.
- Stav, Ane Løvli, Dag Aarsland, Krisztina Kunszt Johansen, Erik Hessen, Eirik Auning, and Tormod Fladby. 2015. "Amyloid- β and α -Synuclein Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognition in Early Parkinson's Disease." *Parkinsonism & Related Disorders* 21 (7): 758–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.027>.
- Sterky, Fredrik H., Seungmin Lee, Rolf Wibom, Lars Olson, and Nils-Göran Larsson. 2011. "Impaired Mitochondrial Transport and Parkin-Independent Degeneration of Respiratory Chain-Deficient Dopamine Neurons in Vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (31): 12937–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103295108>.
- Stewart, Tessandra, Changqin Liu, Carmen Gingham, Kevin C. Cain, Peggy Auinger, Brenna Cholerton, Min Shi, Jing Zhang, and Parkinson Study Group DATATOP Investigators. 2014. "Cerebrospinal Fluid α -Synuclein Predicts Cognitive Decline in Parkinson Disease Progression in the DATATOP Cohort." *The American Journal of Pathology* 184 (4): 966–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.007>.
- Stozek, Joanna, Monika Rudzińska, Krystyna Longawa, and Andrzej Szczudlik. 2003. "[The effect of the complex rehabilitation on posture and gait in Parkinson disease]." *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 37 Suppl 5: 67–81.
- Strobbe, Daniela, Alexis A. Robinson, Kirsten Harvey, Lara Rossi, Caterina Ferraina, Valerio de Biase, Carlo Rodolfo, Robert J. Harvey, and Michelangelo Campanella. 2018. "Distinct Mechanisms of Pathogenic DJ-1 Mutations in Mitochondrial Quality Control." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11 (March). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00068>.
- Strozyk, D., K. Blennow, L. R. White, and L. J. Launer. 2003. "CSF Abeta 42 Levels Correlate with Amyloid-Neuropathology in a Population-Based Autopsy Study." *Neurology* 60 (4): 652–56. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000046581.81650.d0>.

- Su, Philip C., Ham-Min Tseng, and Horng-Huei Liou. 2002. "Postural Asymmetries Following Unilateral Subthalamotomy for Advanced Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 17 (1): 191–94. <https://doi.org/10.1002/mds.1269>.
- Surmeier, D. James, and David Sulzer. 2013. "The Pathology Roadmap in Parkinson Disease." *Prion* 7 (1): 85–91. <https://doi.org/10.4161/pri.23582>.
- Suzuki, Toshihito, and Hisashi Matsuzaka. 2002. "Drug-Induced Pisa Syndrome (Pleurothotonus): Epidemiology and Management." *CNS Drugs* 16 (3): 165–74. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216030-00003>.
- Sveinbjornsdottir, Sigurlaug. 2016. "The Clinical Symptoms of Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 139 (S1): 318–24. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>.
- Szökő, Éva, Tamás Tábi, Peter Riederer, László Vécsei, and Kálmán Magyar. 2018. "Pharmacological Aspects of the Neuroprotective Effects of Irreversible MAO-B Inhibitors, Selegiline and Rasagiline, in Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 125 (11): 1735–49. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1853-9>.
- Tambasco, Nicola, Michele Romoli, and Paolo Calabresi. 2018. "Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments." *Current Neuropharmacology* 16 (8): 1239–52. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170510143821>.
- Tambasco, Nicola, Simone Simoni, Paolo Eusebi, Francesco Ripandelli, Elona Brahim, Elisa Sacchini, Pasquale Nigro, Erica Marsili, and Paolo Calabresi. 2015. "The Validation of an Italian Version of the Freezing of Gait Questionnaire." *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 36 (5): 759–64. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2037-5>.
- Tan, Louis C., Woon-Puay Koh, Jian-Min Yuan, Renwei Wang, Wing-Lok Au, June H. Tan, Eng-King Tan, and Mimi C. Yu. 2008. "Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study." *American Journal of Epidemiology* 167 (5): 553–60. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm338>.
- Tanner Caroline M., Kamel Freya, Ross G. Webster, Hoppin Jane A., Goldman Samuel M., Korell Monica, Marras Connie, et al. 2011. "Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease." *Environmental Health Perspectives* 119 (6): 866–72. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>.
- Tassorelli, C., R. De Icco, E. Alfonsi, M. Bartolo, M. Serrao, M. Avenali, I. De Paoli, et al. 2014. "Botulinum Toxin Type A Potentiates the Effect of Neuromotor Rehabilitation of Pisa Syndrome in Parkinson Disease: A Placebo Controlled Study." *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (11): 1140–44. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.015>.
- Tassorelli, Cristina, Anna Furnari, Simona Buscone, Enrico Alfonsi, Claudio Pacchetti, Roberta Zangaglia, Anna Pichiecchio, et al. 2012. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Clinical, Electromyographic, and Radiological Characterization." *Movement Disorders* 27 (2): 227–35. <https://doi.org/10.1002/mds.23930>.
- Thacker, E.L., E.J. O'Reilly, M.G. Weisskopf, H. Chen, M.A. Schwarzschild, M.L. McCullough, E.E. Calle, M.J. Thun, and A. Ascherio. 2007. "Temporal Relationship between Cigarette Smoking and Risk of Parkinson Disease." *Neurology* 68 (10): 764–68. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256374.50227.4b>.
- Tinazzi, Michele, Alfonso Fasano, Christian Geroin, Francesca Morgante, Roberto Ceravolo, Simone Rossi, Astrid Thomas, et al. 2015. "Pisa Syndrome in Parkinson

- Disease: An Observational Multicenter Italian Study." *Neurology* 85 (20): 1769–79. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002122>.
- Tinazzi, Michele, Marialuisa Gandolfi, Roberto Ceravolo, Marianna Capecci, Elisa Andrenelli, Maria Gabriella Ceravolo, Laura Bonanni, et al. 2019. "Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Epidemiological and Clinical Multicenter Study." *Movement Disorders Clinical Practice* 6 (7): 576–85. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12810>.
- Tinazzi, Michele, Christian Geroin, Marialuisa Gandolfi, Nicola Smania, Stefano Tamburin, Francesca Morgante, and Alfonso Fasano. 2016. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: An Integrated Approach from Pathophysiology to Management." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 31 (12): 1785–95. <https://doi.org/10.1002/mds.26829>.
- Tinazzi, Michele, Ina Juergenson, Giovanna Squintani, Gaetano Vattemi, Stefania Montemezzi, Daniela Censi, Paolo Barone, Tommaso Bovi, and Alfonso Fasano. 2013. "Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: An Electrophysiological and Imaging Study." *Journal of Neurology* 260 (8): 2138–48. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6945-8>.
- Tiple, D., G. Fabbrini, C. Colosimo, D. Ottaviani, F. Camerota, G. Defazio, and A. Berardelli. 2009. "Camptocormia in Parkinson Disease: An Epidemiological and Clinical Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (2): 145–48. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.150011>.
- Tolosa, Eduardo, and Yaroslau Compta. 2006. "Dystonia in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology* 253 Suppl 7 (December): VII7-13. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7003-6>.
- Tolosa, Eduardo, Gregor Wenning, and Werner Poewe. 2006. "The Diagnosis of Parkinson's Disease." *The Lancet. Neurology* 5 (1): 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4).
- Tomaszewski Farias, Sarah, Deborah A. Cahn-Weiner, Danielle J. Harvey, Bruce R. Reed, Dan Mungas, Joel H. Kramer, and Helena Chui. 2009. "Longitudinal Changes in Memory and Executive Functioning Are Associated with Longitudinal Change in Instrumental Activities of Daily Living in Older Adults." *The Clinical Neuropsychologist* 23 (3): 446–61. <https://doi.org/10.1080/13854040802360558>.
- Tomlinson, Claire L., Rebecca Stowe, Smitaa Patel, Caroline Rick, Richard Gray, and Carl E. Clarke. 2010. "Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 25 (15): 2649–53. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>.
- Tsuji, Takeshi, Masato Asanuma, Ikuko Miyazaki, Ko Miyoshi, and Norio Ogawa. 2009. "Reduction of Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Expression in Methamphetamine-Induced Neurotoxicity and Neuroprotective Effects of Ibuprofen." *Neurochemical Research* 34 (4): 764–74. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9863-x>.
- Umemura, Atsushi, Yuichi Oka, Kenji Ohkita, Takemori Yamawaki, and Kazuo Yamada. 2010. "Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Postural Abnormality in Parkinson Disease: Clinical Article." *Journal of Neurosurgery* 112 (6): 1283–88. <https://doi.org/10.3171/2009.10.JNS09917>.
- Vaugoyeau, Marianne, and Jean-Philippe Azulay. 2010. "Role of Sensory Information in the Control of Postural Orientation in Parkinson's Disease." *Journal of the*

- Neurological Sciences* 289 (1–2): 66–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.019>.
- Vela, Lydia, Diego Jiménez Morón, Carmen Sánchez, Juan Antonio Pareja, and Manuel Barón. 2006. “Camptocormia Induced by Atypical Antipsychotics and Resolved by Electroconvulsive Therapy.” *Movement Disorders* 21 (11): 1977–80.
<https://doi.org/10.1002/mds.21101>.
- Veryugina, N. I., E. A. Lyashenko, and O. A. Gankina. 2019. “[Erectile dysfunction in Parkinson’s disease].” *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova* 119 (9. Vyp. 2): 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909251>.
- Visanji, Naomi P., Connie Marras, Lili-Naz Hazrati, Louis W. C. Liu, and Anthony E. Lang. 2014. “Alimentary, My Dear Watson? The Challenges of Enteric α -Synuclein as a Parkinson’s Disease Biomarker.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (4): 444–50. <https://doi.org/10.1002/mds.25789>.
- Vitale, Carmine, Fabrizia Falco, Luigi Trojano, Roberto Erro, Marcello Moccia, Roberto Allocca, Valeria Agosti, Franco Santangelo, Paolo Barone, and Gabriella Santangelo. 2016. “Neuropsychological Correlates of Pisa Syndrome in Patients with Parkinson’s Disease.” *Acta Neurologica Scandinavica* 134 (2): 101–7.
<https://doi.org/10.1111/ane.12514>.
- Vitale, Carmine, Vincenzo Marcelli, Teresa Furia, Gabriella Santangelo, Autilia Cozzolino, Katia Longo, Roberto Allocca, Marianna Amboni, Elio Marciano, and Paolo Barone. 2011. “Vestibular Impairment and Adaptive Postural Imbalance in Parkinsonian Patients with Lateral Trunk Flexion.” *Movement Disorders* 26 (8): 1458–63.
<https://doi.org/10.1002/mds.23657>.
- Wang, Hao, Honglei Chen, Xiang Gao, Monica McGrath, Dwayne Deer, Immaculata De Vivo, Michael A. Schwarzschild, and Alberto Ascherio. 2008. “Telomere Length and Risk of Parkinson’s Disease.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (2): 302–5. <https://doi.org/10.1002/mds.21867>.
- Wang, Wenzhang, Xinglong Wang, Hisashi Fujioka, Charles Hoppel, Alan L. Whone, Maeve A. Caldwell, Peter J. Cullen, Jun Liu, and Xiongwei Zhu. 2016. “Parkinson’s Disease-Associated Mutant VPS35 Causes Mitochondrial Dysfunction by Recycling DLP1 Complexes.” *Nature Medicine* 22 (1): 54–63. <https://doi.org/10.1038/nm.3983>.
- Warner, Thomas T., and Anthony H. V. Schapira. 2003. “Genetic and Environmental Factors in the Cause of Parkinson’s Disease.” *Annals of Neurology* 53 Suppl 3: S16–23; discussion S23–25. <https://doi.org/10.1002/ana.10487>.
- Wartenberg, R. 1946. “Camptocormia.” *Archives of Neurology and Psychiatry* 56 (September): 327. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1946.02300200084005>.
- Waseem, S., and K. Gwinn-Hardy. 2001. “Pain in Parkinson’s Disease. Common yet Seldom Recognized Symptom Is Treatable.” *Postgraduate Medicine* 110 (6): 33–34, 39–40, 46. <https://doi.org/10.3810/pgm.2001.12.1063>.
- Weil, Rimona S., Alyssa A. Costantini, and Anette E. Schrag. 2018. “Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease—What Is It?” *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18 (4). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0823-9>.
- Weintraub, D., S. Mavandadi, E. Mamikonyan, A. D. Siderowf, J. E. Duda, H. I. Hurtig, A. Colcher, et al. 2010. “Atomoxetine for Depression and Other Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson Disease.” *Neurology* 75 (5): 448–55.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd79>.
- Weintraub, Daniel, Robert A. Hauser, Jordan J. Elm, Fernando Pagan, Matthew D. Davis, Azhar Choudhry, and MODERATO Investigators. 2016. “Rasagiline for Mild

- Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Placebo-Controlled Trial." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 31 (5): 709–14. <https://doi.org/10.1002/mds.26617>.
- Williams-Gray, Caroline H., Jonathan R. Evans, An Goris, Thomas Foltynie, Maria Ban, Trevor W. Robbins, Carol Brayne, et al. 2009. "The Distinct Cognitive Syndromes of Parkinson's Disease: 5 Year Follow-up of the CamPaIGN Cohort." *Brain: A Journal of Neurology* 132 (Pt 11): 2958–69. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>.
- Williams-Gray, Caroline H., Sarah L. Mason, Jonathan R. Evans, Thomas Foltynie, Carol Brayne, Trevor W. Robbins, and Roger A. Barker. 2013. "The CamPaIGN Study of Parkinson's Disease: 10-Year Outlook in an Incident Population-Based Cohort." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84 (11): 1258–64. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>.
- Winder-Rhodes, Sophie E., Jonathan R. Evans, Maria Ban, Sarah L. Mason, Caroline H. Williams-Gray, Tom Foltynie, Raquel Duran, Niccolo E. Mencacci, Stephen J. Sawcer, and Roger A. Barker. 2013. "Glucocerebrosidase Mutations Influence the Natural History of Parkinson's Disease in a Community-Based Incident Cohort." *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 2): 392–99. <https://doi.org/10.1093/brain/aws318>.
- Wu, Hao, John Williams, and Jeremy Nathans. 2014. "Complete Morphologies of Basal Forebrain Cholinergic Neurons in the Mouse." *ELife* 3 (May): e02444. <https://doi.org/10.7554/eLife.02444>.
- Xu, Chuan-Ying, Wen-Yan Kang, Yi-Meng Chen, Tian-Fang Jiang, Jia Zhang, Li-Na Zhang, Jian-Qing Ding, Jun Liu, and Sheng-Di Chen. 2017. "DJ-1 Inhibits α -Synuclein Aggregation by Regulating Chaperone-Mediated Autophagy." *Frontiers in Aging Neuroscience* 9 (September). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00308>.
- Xu, K., Y.-H. Xu, J.-F. Chen, and M. A. Schwarzschild. 2010. "Neuroprotection by Caffeine: Time Course and Role of Its Metabolites in the MPTP Model of Parkinson's Disease." *Neuroscience* 167 (2): 475–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.020>.
- Yamane, Kazushi, Fumiharu Kimura, Kiichi Unoda, Takafumi Hosokawa, Takahiko Hirose, Hiroki Tani, Yoshimitsu Doi, Simon Ishida, Hideto Nakajima, and Toshiaki Hanafusa. 2013. "Postural Abnormality as a Risk Marker for Leg Deep Venous Thrombosis in Parkinson's Disease." *PLoS ONE* 8 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066984>.
- Yang, Jun-Xiu, and Lei Chen. 2017. "Economic Burden Analysis of Parkinson's Disease Patients in China." Research Article. *Parkinson's Disease*. Hindawi. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8762939>.
- Yarnall, Alison J., David P. Breen, Gordon W. Duncan, Tien K. Khoo, Shirley Y. Coleman, Michael J. Firbank, Cristina Nombela, et al. 2014. "Characterizing Mild Cognitive Impairment in Incident Parkinson Disease: The ICICLE-PD Study." *Neurology* 82 (4): 308–16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000066>.
- Yeo, Lehana, Rajindra Singh, Mohan Gundeti, Jayanta M. Barua, and Junaid Masood. 2012. "Urinary Tract Dysfunction in Parkinson's Disease: A Review." *International Urology and Nephrology* 44 (2): 415–24. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-9969-y>.
- Yoritaka, Asako, Yasushi Shimo, Masashi Takanashi, Jiro Fukae, Taku Hatano, Toshiki Nakahara, Nobukazu Miyamoto, Takao Urabe, Hideo Mori, and Nobutaka Hattori. 2013. "Motor and Non-Motor Symptoms of 1453 Patients with Parkinson's

- Disease: Prevalence and Risks." *Parkinsonism & Related Disorders* 19 (8): 725–31.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.04.001>.
- Yu, Shu-Yang, Li-Jun Zuo, Fang Wang, Ze-Jie Chen, Yang Hu, Ya-Jie Wang, Xiao-Min Wang, and Wei Zhang. 2014. "Potential Biomarkers Relating Pathological Proteins, Neuroinflammatory Factors and Free Radicals in PD Patients with Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study." *BMC Neurology* 14 (May): 113.
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-113>.
- Zecca, Luigi, Henrik Wilms, Sebastian Geick, Jan-Hendrik Claasen, Lars-Ove Brandenburg, Christian Holzknecht, Michele L. Panizza, et al. 2008. "Human Neuromelanin Induces Neuroinflammation and Neurodegeneration in the Rat Substantia Nigra: Implications for Parkinson's Disease." *Acta Neuropathologica* 116 (1): 47–55.
<https://doi.org/10.1007/s00401-008-0361-7>.
- Zondler, Lisa, Marcus Kostka, Patrick Garidel, Udo Heinzelmann, Bastian Hengerer, Benjamin Mayer, Jochen H. Weishaupt, Frank Gillardon, and Karin M. Danzer. 2017. "Proteasome Impairment by α -Synuclein." *PLoS ONE* 12 (9).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184040>.

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento non può che andare alla Professoressa Ceravolo, che mi ha seguito passo passo in questo cammino con un sostegno continuo, oggettivo e formativo da diversi punti di vista. La ringrazio per aver acceso in me, ancora di più, l'entusiasmo e la curiosità verso il mondo della ricerca. In questo periodo ho appreso non solo come ci si approccia scientificamente ad un progetto di ricerca, ma come questo si faccia anche verso i pazienti, i colleghi e tutti coloro che collaborano con te. Per questo non posso che ringraziarla nel modo più sincero per avermi dato la possibilità di percorrere questo pezzo di strada insieme, i cui insegnamenti sono certo che mi accompagneranno sempre nelle mie attività future.

Ringrazio la Dott.ssa Andrenelli che è stata fondamentale nel riuscire a portare a termine questo lavoro con grande umanità e disponibilità di tempo, ma anche professionalità e generosità. La passione e la dedizione che mette in ciò che fa, non possono che essere di esempio per me.

Ringrazio la Dott.ssa Pepa e la Dott.ssa Fattobene per il preziosissimo aiuto, senza il quale questo studio non sarebbe stato possibile.

Un grazie speciale anche tutti i medici, specializzandi e personale della SOD Clinica di Neuroriabilitazione per avermi accolto.

Un ringraziamento speciale va al Professor Raggetti che mi ha aperto le porte del suo laboratorio facendomi scoprire il mondo della ricerca e facendo crescere in me un grande entusiasmo anche in prospettiva futura. Il suo modo di approcciarsi alle nuove conoscenze, la sua curiosità e “poliedricità” saranno per me sempre un esempio e una guida. Infine, essendo Giugno...promessa mantenuta!

Un grazie non speciale, ma ben più che speciale va a Sofia, il mio porto sicuro anche quando fuori c'è la tempesta! Penso sinceramente che se non ci fossi stata tu, io, forse, ora non sarei qui a scrivere queste parole. GRAZIE!

Non posso non dire un gigantesco grazie alla mia famiglia, mio fratello, mia madre, mio padre e le mie nonne per essermi sempre stati accanto, spronato e aiutato anche quando le cose sembravano proprio non andare bene e vedevo tutto in negativo. Grazie!!

E come direbbero gli inglesi, “last but not least”, grazie a tutti i miei amici! Grazie a tutta la III CQX “allargata” ormai mio punto fermissimo, grazie a Riccardo non solo un vero “compagno” di studi, ma un amico vero, e grazie a tutti coloro con cui ho condiviso questi anni: Alessandro, Giulio, Leonardo, Manuel, Endrio, Matteo, Neva, Elena, Perla, Mariza, Corinna, Veronica, Cecilia, Crisitina, Lucia, Sonia, Francesco, Elena e potrei, per fortuna, continuare ancora per diverse pagine!