



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**VARIABILITÀ DI GENERE NEL FENOTIPO DELLA
MALATTIA DI PARKINSON, NELLA PROGRESSIONE
DELLA DISABILITÀ E NELLA SENSIBILITÀ AGLI
EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI**

Relatore: Chiar.ma

**Prof.ssa MARIA GABRIELLA
CERAVOLO**

Tesi di Laurea di:

**ALESSANDRO LEONARDO
CERVELLI**

Correlatore:

**Dott.ssa ELISA
ANDRENELLI**

A.A. 2020/2021

*A mio nonno,
operaio che voleva il nipote dottore*

INDICE

ABSTRACT.....	7
CAPITOLO I. LA MALATTIA DI PARKINSON.....	9
1.1 Epidemiologia.....	9
1.2 Fattori di rischio.....	10
1.3 Fisiopatologia.....	10
1.4 Quadro clinico.....	13
1.5 Diagnosi.....	17
1.6 Terapia.....	18
CAPITOLO II. COMPLICANZE INDOTTE DALLA TERAPIA.....	25
2.1 Disturbo del controllo degli impulsi.....	27
CAPITOLO III. IL GENERE NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	31
3.1 Variabilità clinica.....	33
CAPITOLO IV. CONTRIBUTO ORIGINALE.....	39
4.1 Obiettivo dello studio.....	39
4.2 Materiali e metodi.....	40
4.3 Risultati.....	44
4.4 Discussione.....	56
4.5 Conclusioni.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	61

ABSTRACT

Il sesso biologico è sempre più riconosciuto come un fattore influente non soltanto nell'epidemiologia, ma anche nella genetica, nella fisiopatologia, nella progressione della disabilità e nell'espressione fenotipica della malattia di Parkinson. Oltre che tra i sintomi motori, numerosi studi hanno evidenziato differenze di genere anche tra i sintomi non motori, nella risposta alle terapie e nei loro effetti collaterali, compreso il disturbo del controllo degli impulsi.

Con la presente tesi sperimentale si è voluto apportare un contributo all'indagine sulla variabilità di genere in questa patologia, attraverso uno studio *cross-sectional* di confronto tra soggetti di sesso maschile e soggetti di sesso femminile. A tale scopo sono state adottate metodiche di acquisizione dati di varia tipologia, compresa quella più innovativa dell'*eye-tracking* per lo studio dell'esplorazione visiva e della distribuzione dell'attenzione.

A parità di durata della malattia, l'età degli uomini risulta più bassa di quella delle donne, mentre queste presentano livelli di attenzione visiva più modesti rispetto agli uomini. Per quanto riguarda l'esplorazione visiva, questa risulta più lenta nel sesso maschile che in quello femminile. Infine, contrariamente agli uomini, le donne affette da malattia di Parkinson dedicano maggiore attenzione alla parte destra di uno stimolo visivo.

CAPITOLO I

LA MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica ad evoluzione lenta e progressiva, dovuta alla perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra. Clinicamente si manifesta con sintomi motori, quali bradicinesia, rigidità e tremore a riposo, cui possono associarsi sintomi non motori anche di natura neuropsichiatrica (Jankovic, 2008).

1.1 Epidemiologia

La malattia di Parkinson ha un'incidenza stimata di 11,0-13,9/100.000 persone l'anno (Van Den Eden et al., 2003). L'età è un fattore determinante nell'incidenza della MP, la quale risulta essere rara prima dei 50 anni (Kasten et al., 2007).

La prevalenza, più alta nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo, in Europa e in Nord America è stimata tra i 100 e i 200 casi/100.000 abitanti. All'ottava decade di età, la prevalenza in questi continenti è stimata tra i 1.000 e i 3.000 casi/100.000 abitanti (Kasten et al., 2007).

1.2 Fattori di rischio

Oltre alla familiarità per la malattia di Parkinson, presente nel 10-15% dei casi (Emamzadeh et al., 2018), sono state evidenziate forti associazioni tra MP e storia di costipazione, e assenza di storia di tabagismo (Noyce et al., 2012). Altri fattori di rischio sono l'esposizione a metalli pesanti e a pesticidi (Dick et al., 2007) e storia di disturbo del comportamento del sonno REM (Bohnen et al., 2019). I fattori di rischio per la MP sembrano essere quindi sia di natura genetica che di natura ambientale, ma l'eziologia della malattia di Parkinson è tutt'ora poco compresa.

In correlazione alla MP sono state identificate mutazioni in diversi geni, tra cui SNCA, LRRK2, PINK1, Parkin, DJ-1, VPS35 e GBA1 (Zeng et al., 2018). In SNCA, codificante la proteina alfa-sinucleina, sono state evidenziate anche modificazioni di natura epigenetica, per cui l'ambiente potrebbe influire anche sull'espressione genica (Feng et al., 2015). Le mutazioni in LRRK2 caratterizzano invece la forma monogenica più comune di MP autosomica dominante (Zimprich et al., 2004).

1.3 Fisiopatologia

L'insieme dei sintomi motori che caratterizzano la malattia di Parkinson prende il nome di parkinsonismo, ed è il prodotto della perdita dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra. Tale neurodegenerazione ha come diretta conseguenza la carenza di

dopamina nelle aree cerebrali che ricevono input dopaminergici da quei neuroni, ovvero il putamen e altre componenti dei gangli della base. L'anormale attività di queste regioni ha ripercussioni su quella delle aree della corteccia cerebrale coinvolte nella pianificazione e nell'esecuzione dei movimenti, nonché nelle funzioni esecutive, limbiche o sensoriali (Galvan et al., 2008).

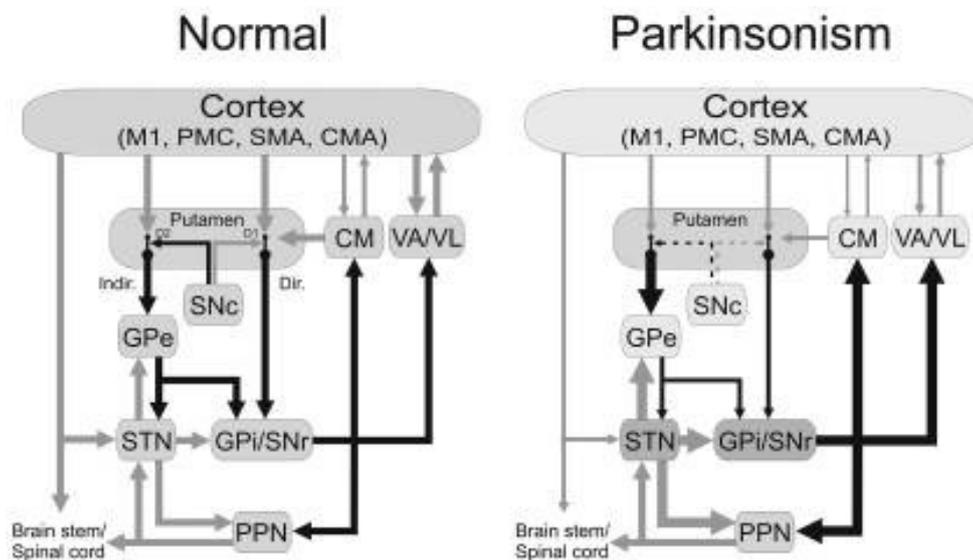


Figura 1. Cambiamenti correlati al parkinsonismo nell'attività complessiva nel circuito motorio gangliobasale-talamocorticale. Le frecce nere indicano connessioni inibitorie; le frecce grigie indicano connessioni eccitatorie. Lo spessore delle frecce corrisponde alla loro presunta attività. Abbreviazioni: CM, nucleo centromediano del talamo; CMA, area motoria del cingolo; Dir., via diretta; D1, D2, sottotipi di recettori della dopamina; GPe, segmento esterno del globo pallido; GPi, segmento interno del globo pallido; Indir., via indiretta; M1, corteccia motoria primaria; Pf, nucleo parafascicolare del talamo; PMC, corteccia premotoria; PPN, nucleo pedunculopontino; SMA, area motoria supplementare; SNc, substantia

nigra pars compacta; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, nucleo subtalamico; VA, nucleo anteriore ventrale del talamo; VL, nucleo ventrolaterale del talamo. (Galvan et al., 2008)

Nella MP la proteina presinaptica alfa-sinucleina si aggrega, in forma fibrillare e con altre proteine, nei corpi di Lewy all'interno dei neuroni (Alexander, 2004). Tali aggregati contribuiscono alla patogenesi non solo della demenza da corpi di Lewy, ma anche a quella della demenza associata alla MP (Jellinger et al., 2018).

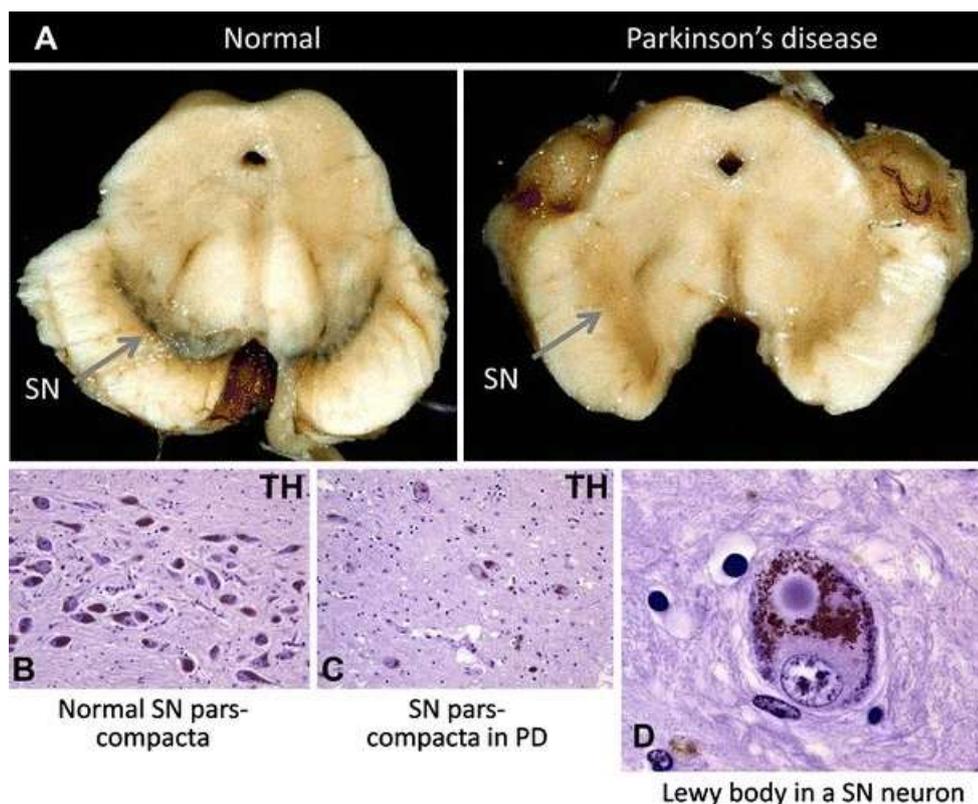


Figura 2. L'esame anatomopatologico di un paziente sano (A, sinistra) rivela i tipici neuroni dopaminergici pigmentati nella SN; al contrario, la perdita dei neuroni nella SN porta alla scomparsa del pigmento nel

cervello MP (A, destra). L'ingrandimento dell'area della SN rivela una fitta rete di neuroni pigmentati con melanina nel cervello sano (B) mentre nella MP la maggior parte dei neuroni della SN viene persa (C). Alcuni dei neuroni rimanenti nella MP contengono i corpi di Lewy (D). I granuli contenenti melanina hanno una tonalità rosso-marrone e sono distribuiti nel citosol di tutti i neuroni della SN (B-D). Tratta da: <http://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9dPD.html>

1.4 Quadro clinico

Oltre a bradicinesia, rigidità e tremore a riposo, tra le caratteristiche cliniche del parkinsonismo sono stati inclusi anche il *freezing of gait* (“congelamento della marcia”) e l’instabilità posturale. Per valutare il deterioramento motorio e la disabilità nei pazienti con malattia di Parkinson vengono utilizzate diverse scale di valutazione. La scala di Hoehn e Yahr (H&Y) viene utilizzata per confrontare gruppi di pazienti e fornire una valutazione complessiva della progressione della patologia. Questa va da uno stadio 0 (nessun segno di malattia) ad uno stadio 5 (costretto alla sedia a rotelle o a letto se non assistito). La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) è invece la scala più utilizzata per la valutazione della disabilità (Jankovic, 2008). La versione revisionata dalla Movement Disorder Society, MDS-UPDRS, è composta da quattro parti: (I) esperienze non motorie della vita quotidiana; (II) esperienze

motorie della vita quotidiana; (III) esame motorio; (IV) complicanze motorie (Goetz et al., 2008).

La bradicinesia, ovvero la lentezza del movimento, è il sintomo più caratteristico della MP. Essa comprende la difficoltà nella pianificazione, nell'avvio e nell'esecuzione dei movimenti, e nello svolgimento di compiti sequenziali e simultanei. La bradicinesia è condizionata dallo stato emotivo del paziente, il quale è in grado di compiere movimenti rapidi (kinesia paradoxa) in presenza di determinati stimoli esterni, come un forte rumore o una palla da prendere al volo (Jankovic, 2008).

Il tremore a riposo è invece il sintomo più comune e riconoscibile della MP. Si tratta di un tremore unilaterale e quasi sempre distale, come ad esempio quello di supinazione-pronazione di una mano. A differenza del tremore essenziale, che comunque rappresenta un fattore di rischio per la MP (Shahed et al., 2007), raramente coinvolge la testa o la voce. Il tremore a riposo è stato riscontrato nel 69% dei pazienti con MP all'esordio, e nel 75% dei pazienti con MP in progressione (Hughes et al., 1993).

La rigidità nella MP è caratterizzata da un'aumentata resistenza alla mobilizzazione passiva. Questa può essere associata a dolore, più frequentemente alla spalla (Jankovic, 2008).

L'instabilità posturale è dovuta alla perdita dei riflessi posturali ed è generalmente una manifestazione degli stadi tardivi della MP. Insieme al

freezing of gait, l'instabilità posturale è la causa più comune di caduta (Williams et al., 2006).

Il *freezing of gait*, o arresto della progressione del cammino, è una forma di acinesia ed è uno dei sintomi più invalidanti della MP. Esso è più frequente nei pazienti con fenotipo acinetico-rigido e meno frequente nei pazienti con fenotipo tremorico, ed è presente nel 47% dei casi (Macht et al., 2007). Il *freezing* è transitorio (solitamente <10 s) e può manifestarsi come esitazione quando si intende cominciare a camminare, o come incapacità improvvisa di muovere i piedi durante la deambulazione (Jankovic, 2008).

La MP è caratterizzata anche da sintomi non motori, quali disautonomia, disturbi sensoriali, disturbi del sonno e sintomi psichiatrici. Per la loro valutazione viene utilizzata la Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) (Martinez-Martin et al., 2009).

La disautonomia comprende ipotensione ortostatica, disfunzione della sudorazione, disfunzione sfinteriale e disfunzione erettile (Swinn et al., 2003). I disturbi sensoriali, frequenti ma spesso non riconosciuti come sintomi parkinsoniani, comprendono disfunzione olfattiva, dolore e parestesia (Jankovic, 2008). Disturbi del sonno come insonnia ed eccessiva sonnolenza diurna, tipicamente attribuiti alla terapia farmacologica per la MP, potrebbero essere parte integrante della patologia (Gjerstad et al., 2007).

I sintomi psichiatrici nella MP sono rappresentati innanzitutto dalla demenza, presente nel 83% dei casi ad uno stadio avanzato della patologia, a seguito di un graduale declino cognitivo. La demenza è caratterizzata da lentezza del pensiero, compromissione della memoria a breve termine, disfunzione esecutiva, deficit visuo-spaziali e disturbi del linguaggio (Schapira et al., 2017).

Nel 44% dei casi la demenza si associa a psicosi, inizialmente nella forma di allucinazioni visive, e in seguito anche di allucinazioni non visive e di delirio (Aarsland et al., 2007). Nella MP, le allucinazioni visive sono associate a specifiche regioni ampiamente distribuite di atrofia corticale (Ffytche et al., 2017).

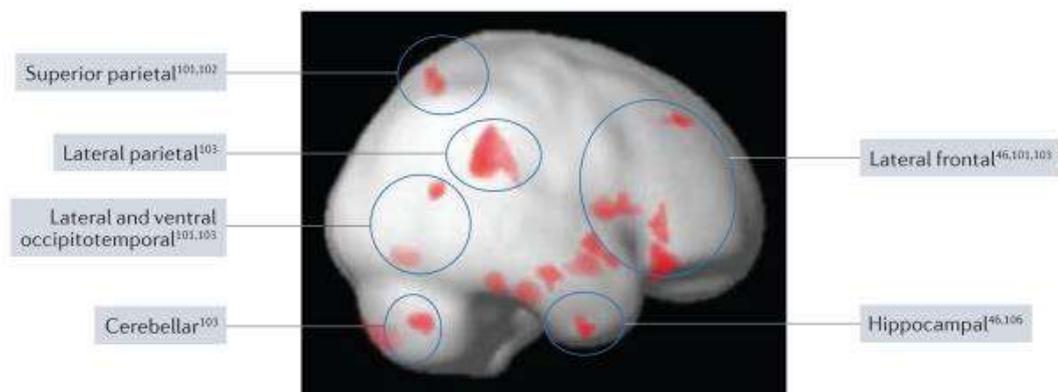


Figura 3. Regioni di atrofia corticale nella psicosi parkinsoniana (Ffytche et al., 2017)

L'ansia è un sintomo presente nel 60% dei pazienti con MP, mentre la depressione ha una prevalenza relativa di circa il 35%. Apatia e anedonia, ovvero la perdita di motivazione e la perdita di interesse, sono le principali caratteristiche cliniche della depressione nella MP (Han et al., 2018).

Ulteriori manifestazioni cliniche sono rappresentate dagli effetti collaterali della terapia farmacologica antiparkinsoniana, tra cui diverse complicanze motorie e il disturbo del controllo degli impulsi (Borovac, 2016).

1.5 Diagnosi

La Movement Disorder Society ha stabilito i criteri diagnostici clinici per la malattia di Parkinson. La caratteristica fondamentale della patologia continua ad essere il parkinsonismo, cui si aggiungono tre categorie diagnostiche: criteri di esclusione assoluta (che escludono la MP), bandiere rosse (che devono essere controbilanciate da criteri di supporto aggiuntivi per consentire la diagnosi di MP) e criteri di supporto (caratteristiche che aumentano l'affidabilità della diagnosi di MP). Vengono delineati due livelli di certezza: MP clinicamente accertata (massimizzando la specificità alle spese di una ridotta sensibilità) e MP probabile (bilanciando sensibilità e specificità) (Postuma et al., 2015).

La diagnosi della MP è ancora fundamentalmente clinica, ovvero basata sull'anamnesi e sull'esame obiettivo. L'eterogeneità clinica di questa

patologia contribuisce ad un tasso di errore diagnostico di circa il 10-25% (Savitt et al., 2006).

L'imaging funzionale potrebbe essere utilizzato per confermare che la causa dei sintomi è il parkinsonismo degenerativo. Pur non essendo in grado di distinguere la MP da altre cause di parkinsonismo degenerativo, l'imaging presinaptico della dopamina risulta normale nel tremore essenziale, nel tremore distonico, nel tremore indotto da farmaci, nel tremore psicogeno e nel parkinsonismo psicogeno (Massano et al., 2012). In particolare, l'imaging del trasportatore della dopamina con tomografia a emissione di fotone singolo (DAT-SPECT) è sensibile per la rilevazione della degenerazione dei neuroni dopaminergici presinaptici nello striato (Kägi et al., 2010).

La MP va in diagnosi differenziale con: parkinsonismo vascolare; parkinsonismo indotto da farmaci; tremore essenziale; demenza da corpi di Lewy; atrofia multisistemica; paralisi sopranucleare progressiva; sindrome da tremore/atassia associata all'X fragile (Massano et al., 2012).

1.6 Terapia

L'efficacia e la tollerabilità degli interventi terapeutici nella malattia di Parkinson variano da un paziente all'altro. Per questo motivo viene eseguito un regime terapeutico individualizzato, con controllo e titolazione

ripetuti da parte del medico curante, in stretta collaborazione con il paziente e il suo *caregiver* (assistente familiare).

La prima opzione farmacologica è rappresentata dagli inibitori selettivi delle monoamino ossidasi B (MAO-B-I), quali selegilina, rasagilina e, più recentemente, safinamide, che inibiscono il metabolismo della dopamina nella fessura sinaptica prolungandone così l'attività. A dosaggi elevati (selegilina >20 mg/die; rasagilina >2 mg/die) questi farmaci perdono la loro selettività e inibiscono anche le MAO-A, aumentando il rischio di ipertensione indotta da tiramina, oltre che l'attività di tutte le catecolamine (Riederer et al., 2004).

La seconda opzione farmacologica è rappresentata dagli agonisti dopaminergici (o dopamino-agonisti: DA), classificati in DA ergolinici e DA non ergolinici. I DA ergolinici sono: bromocriptina; lisuride; pergolide; cabergolina. I DA non ergolinici sono: rotigotina; pramipexolo; ropinirolo; piribedil; apomorfina. Essi agiscono direttamente sui recettori postsinaptici, senza la necessità di conversione metabolica a dopamina o di immagazzinamento e rilascio nelle terminazioni nervose nigrostriatali, e diminuiscono il turnover della dopamina endogena. L'assunzione a lungo termine di DA ergolinici può indurre fibrosi polmonare e retroperitoneale, per questo motivo la prescrizione di tali farmaci ha da anni lasciato spazio a quella di DA non ergolinici, soprattutto a rilascio prolungato (pramipexolo, ropinirolo e rotigotina) in quanto non gravati dal rischio di indurre fibrosi (Müller, 2012).

Tanto la modulazione quanto la sostituzione della dopamina hanno un'efficacia terapeutica limitata. Ad un certo punto è necessario cominciare la terapia sostitutiva della dopamina con l'introduzione di levodopa (L-DOPA), che rimane il composto più efficace e meglio tollerato per il controllo dei sintomi motori (Poewe et al., 2010).

Attualmente la levodopa viene somministrata in associazione ad inibitori delle DOPA decarbossilasi (DDC-I), quali benserazide e carbidopa, e ad inibitori delle catecol-O-metiltrasferasi (COMT-I), quali entacapone e tolcapone, che ne rallentano il metabolismo (Salat et al., 2013).

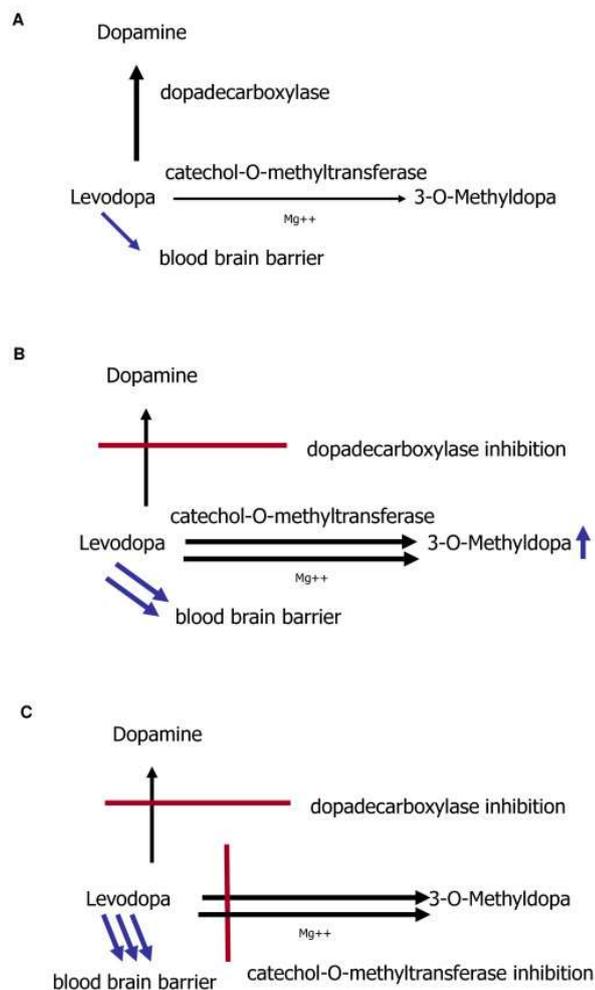


Figura 4. Metabolismo della levodopa senza inibizione enzimatica (A), con inibizione delle sole DOPA decarbossilasi (B) o anche delle catecol-O-metiltrasferasi (C) (Müller, 2012)

Attraverso fattori di conversione per i vari farmaci antiparkinsoniani è possibile calcolare la dose giornaliera equivalente di levodopa (LED) (Tomlinson et al., 2010).

Alternative terapeutiche all'assunzione orale di levodopa sono rappresentate dall'infusione continua duodenale di levodopa/carbidopa tramite pompa (DLI), dall'infusione continua sottocutanea di apomorfina (APO), e dalla stimolazione cerebrale profonda e bilaterale del nucleo subtalamico (DBS) (Volkman et al., 2013).

Poiché vettori virali sono in grado di fornire transgeni terapeutici ai neuroni dei gangli della base, anche la terapia genica rappresenta una potenziale alternativa ai trattamenti farmacologici esistenti (Coune et al., 2012).

Gli unici farmaci per cui esiste una sufficiente evidenza di efficacia per la gestione a breve termine dei sintomi non motori sono i seguenti: pramipexolo, per il trattamento della depressione; clozapina, per il trattamento della psicosi; rivastigmina, per il trattamento della demenza (Seppi et al., 2011).

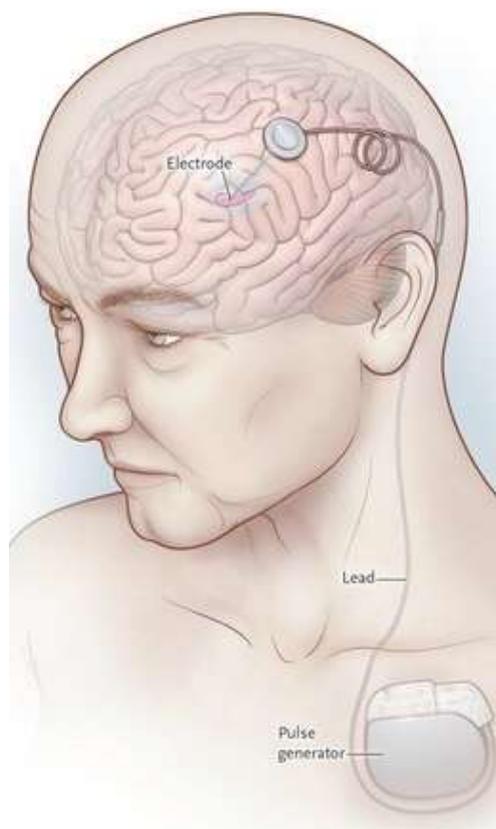


Figura 5. Stimolazione cerebrale profonda, forma di chirurgia stereotassica. Tratta da: <https://specialty.mims.com/topic/deep-brain-stimulation-safe--effective-in-refractory-ocd>

Recenti meta-analisi hanno dimostrato che anche la riabilitazione può indurre benefici, temporanei ma clinicamente significativi, nella deambulazione e nell'equilibrio (Abbruzzese et al., 2016). In aggiunta alla fisioterapia tradizionale, negli ultimi anni sono state proposte diverse tecniche innovative e non convenzionali: fisioterapia assistita da robot; immaginazione motoria ed osservazione dell'azione; realtà virtuale ed *exergaming*; danza (Bevilacqua et al., 2021).



Figura 6. Riabilitazione basata sulla danza irlandese con “insegnante” robotico. Tratta da: <https://www.pixstory.com/story/parkinson-nuovo-approccio-con-si-robotics/78505>

CAPITOLO II

COMPLICANZE INDOTTE DALLA TERAPIA

Gli importanti effetti terapeutici dei diversi farmaci antiparkinsoniani vengono spesso controbilanciati da effetti collaterali più o meno invalidanti per i pazienti con malattia di Parkinson.

Le fluttuazioni plasmatiche e la breve emivita della levodopa orale determinano la comparsa di complicanze motorie, solitamente dopo pochi anni dall'inizio della terapia. I pazienti trattati passano da una fase *on* ad una fase *off*, e viceversa. La fase *on* è caratterizzata da un buon comportamento del movimento, mentre la fase *off* è associata all'insorgenza temporanea dei sintomi motori. Quando la ricomparsa dei sintomi motori corrisponde alla diminuzione dell'efficacia dell'ultima assunzione di farmaci dopaminergici prima di quella successiva, si parla di *wearing-off* (Müller, 2012).

Oltre a fluttuazioni della risposta terapeutica, l'assunzione a lungo termine di levodopa può indurre discinesia. La patogenesi della discinesia indotta da levodopa (LID) non è ancora del tutto nota, sebbene la stimolazione pulsatile dei recettori striatali postsinaptici sembra essere importante nella sua genesi. L'estensione della degenerazione striatale rappresenta un importante fattore di rischio (Thanvi et al., 2007).

Nella LID possono manifestarsi uno o più disturbi del movimento, quali corea, ballismo, distonia e mioclono. Nel 80% dei casi si tratta di una

discinesia da picco-dose, mentre nel 20% dei casi si tratta di una discinesia difasica (presente sia in fase di aumento che in fase di diminuzione dei livelli di levodopa). Dopo 5 anni di trattamento, la LID è presente nel 42% dei pazienti con MP esordita tra i 50 e i 59 anni, e nel 70% dei pazienti con MP esordita tra i 40 e i 49 anni (Pandey et al., 2017).

L'infusione continua sottocutanea di apomorfina, utile a ridurre le complicanze motorie, spesso induce o aggrava allucinazioni visive, stati confusionali e psicosi paranoide. La stimolazione cerebrale profonda può invece contribuire alla comparsa, e a volte all'irreversibilità, della disartria (disturbo motorio del linguaggio). Ciò nonostante, la DBS risulta essere la terapia più efficace nella riduzione delle fluttuazioni motorie (di circa il 70%) e della discinesia (dal 70% al 100%). Rispetto alla DBS, l'infusione continua duodenale di levodopa/carbidopa si è rivelata quasi altrettanto efficace (Volkman et al., 2013).

Tutti i farmaci antiparkinsoniani sono stati associati alla comparsa di sintomi psicotici, che scompaiono dopo che la terapia viene ridotta o sospesa. Tuttavia, è ormai ben noto che anche processi intrinseci alla MP contribuiscono allo sviluppo di psicosi (Zahodne et al., 2008). La terapia dopaminergica può quindi indurre una sintomatologia psicotica, senza però causarla direttamente (Ffytche et al., 2017).

2.1 Disturbo del controllo degli impulsi

Un'importante complicanza indotta dalla terapia antiparkinsoniana è rappresentata dal disturbo del controllo degli impulsi (ICD). L'ICD si caratterizza per l'incapacità di resistere ad un impulso e di controllare determinati comportamenti, e questo può portare a gravi conseguenze finanziarie, legali o psicosociali per il paziente con malattia di Parkinson.

Il trattamento con agonisti dopaminergici è associato ad un rischio da 2 a 3,5 volte maggiore di sviluppare l'ICD, con un'incidenza cumulativa a 5 anni di circa il 46% (Corvol et al., 2018).

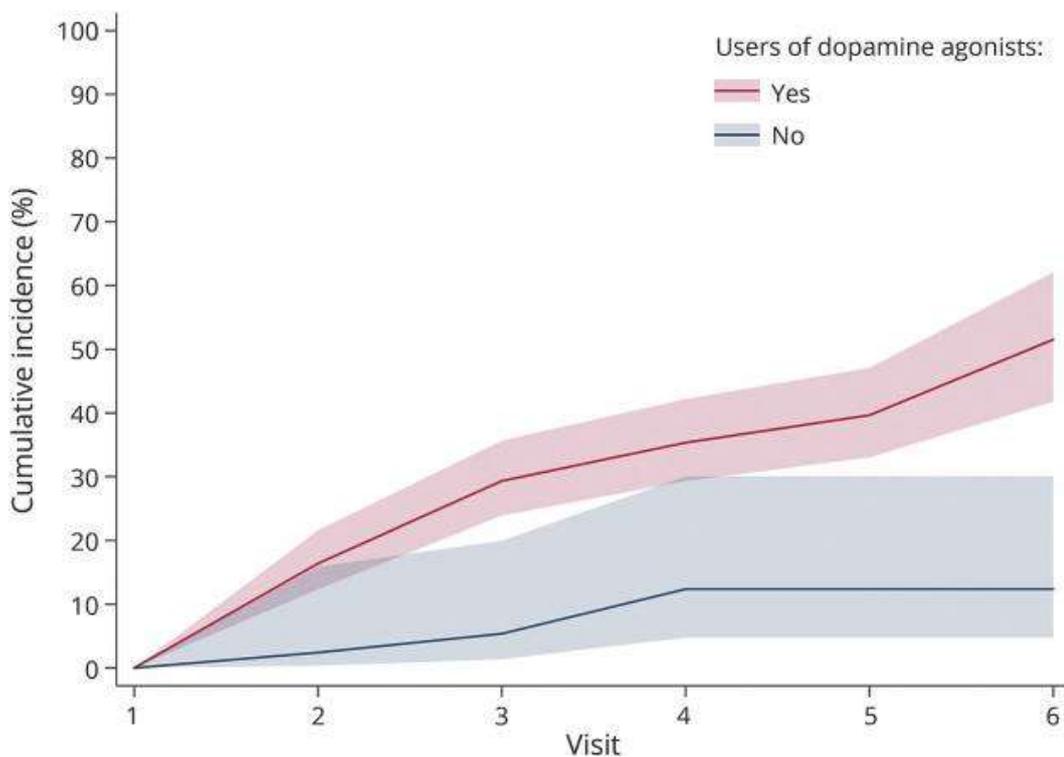


Figura 7. Incidenza cumulativa (intervallo di confidenza 95%) di ICD ad ogni visita (Corvol et al., 2018)

L'ICD è stato riscontrato nel 13,6% di pazienti con MP, e può manifestarsi come acquisto compulsivo (5,7%), gioco d'azzardo patologico (5,0%), disturbo da alimentazione incontrollata (4,3%), comportamento sessuale compulsivo (3,5%) o una combinazione dei precedenti (3,9%) (Weintraub et al., 2010).

Nell'ICD vengono inclusi anche il *punding* (comportamento stereotipato e improduttivo, come smontare e rimontare oggetti ripetutamente), la sindrome da disregolazione dopaminergica (abuso di levodopa) e l'hobbismo compulsivo. Sebbene sia maggiormente correlato all'utilizzo di DA, l'ICD può verificarsi anche durante il trattamento con levodopa, inibitori delle monoamino ossidasi B, amantadina, e dopo un intervento di stimolazione cerebrale profonda (Weintraub et al., 2017).

In numerosi casi clinici, il comportamento anomalo è cessato con la sospensione del farmaco DA e, in alcuni casi, è ricomparso con la ripresa della terapia. Il segnale per i farmaci agonisti del recettore della dopamina con affinità preferenziale per il recettore D3, bersaglio molecolare che è anche oggetto di studio per potenziali trattamenti della dipendenza, è risultato nettamente più forte del segnale per gli agonisti meno selettivi (Moore et al., 2014).

Alla risonanza magnetica funzionale i pazienti MP con ICD mostrano un'attività significativamente ridotta nello striato ventrale destro. Questa regione fa parte del circuito mesocorticolimbico, il sistema cerebrale di "ricompensa" coinvolto nell'elaborazione delle decisioni rischio-rendimento

e nel controllo degli impulsi (Rao et al., 2010). A conferma di ciò, studi di imaging del trasportatore della dopamina con tomografia ad emissione di fotone singolo (DAT-SPECT) hanno riportato una disponibilità di DAT striatale nei pazienti MP con ICD ridotta rispetto a quelli senza ICD (Smith et al., 2016).

L'ICD è maggiormente associato all'utilizzo di DA non ergolinici orali (pramipexolo e ropinirolo) rispetto all'utilizzo di DA non ergolinici transdermici (rotigotina), pertanto è probabile che anche la via di somministrazione influisca sullo sviluppo di questo disturbo (Garcia-Ruiz et al., 2014).

Esiste, inoltre, un'associazione indipendente e significativa tra ICD e diversi fattori, quali giovane età di esordio della MP, comportamenti di *novelty seeking* (ricerca della novità), e storia personale o familiare di abuso di alcol (Voon et al., 2007). Altri fattori di rischio per l'ICD risultano essere il tabagismo, l'assunzione di caffeina e la presenza di complicanze motorie (Bastiaens et al., 2013).

In assenza di evidenze a sostegno dell'utilizzo di psicofarmaci per l'ICD nella MP, la gestione dei sintomi clinicamente significativi dovrebbe consistere in modifiche alla terapia dopaminergica (Ceravolo et al., 2009). Si tratta di una gestione impegnativa, in quanto i pazienti possono manifestare la sindrome da astinenza da agonisti della dopamina (DAWS) (Rabinak et al., 2010).

CAPITOLO III

IL GENERE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

L'incidenza e la natura di tutte le principali malattie multifattoriali possono essere influenzate dal sesso biologico (Kaminsky et al., 2006). Nello specifico, disturbi neuropsichiatrici come la malattia di Parkinson potrebbero essere influenzati da differenze di genere nell'organizzazione, nella struttura e nella funzione del cervello, in quanto esse sono determinate geneticamente ed epigeneticamente (McCarthy et al., 2009).

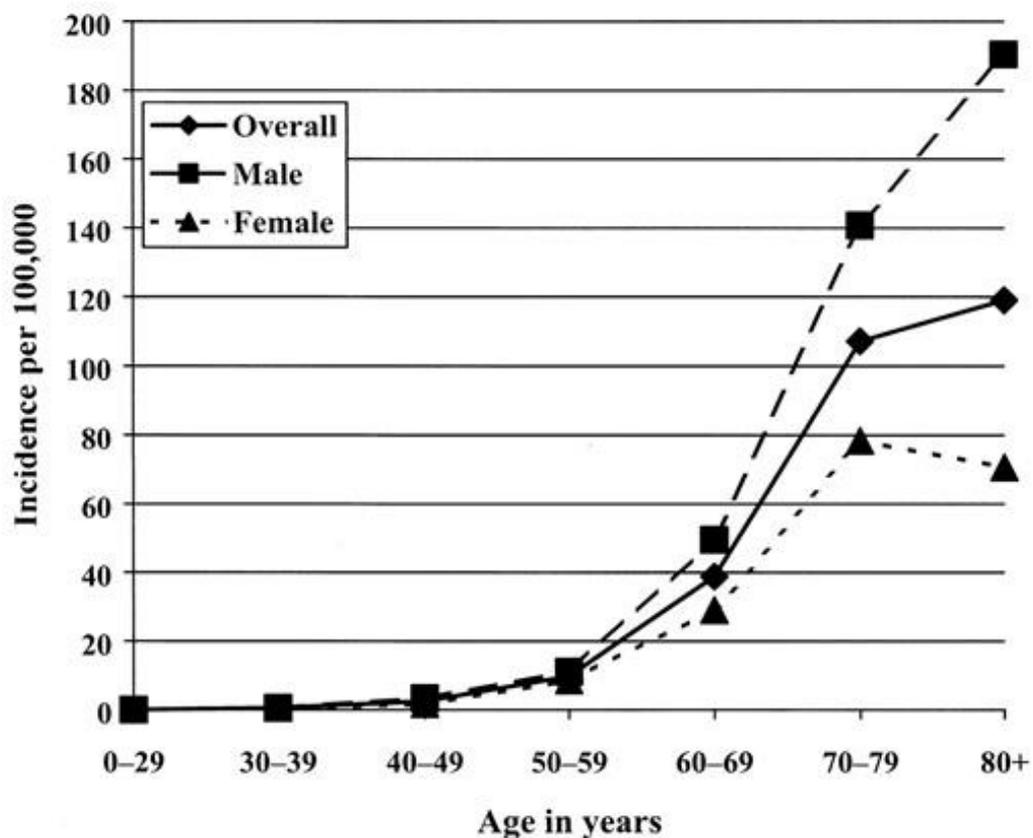


Figura 8. Incidenza della malattia di Parkinson per età e sesso (Van Den Eden et al., 2003)

La prevalenza della MP è 1,5-2 volte più alta negli uomini che nelle donne (Haaxma et al., 2007). Anche la sua incidenza, aggiustata per età, è mediamente due volte più alta nel sesso maschile che in quello femminile (19/100.000 per gli uomini e 9,9/100.000 per le donne) (Van Den Eden et al., 2003). Inoltre, in 6 studi di incidenza su 8 che menzionano l'età di esordio specificata per sesso, l'esordio nelle donne è mediamente 2,2 anni più tardivo rispetto agli uomini (Twelves et al., 2003).

Il genere maschile risulta essere, quindi, un importante fattore di rischio per lo sviluppo della MP (Gillies et al., 2014). Oltre a ciò, anche altri fattori di rischio possono differire tra i due sessi. Negli uomini sono stati osservati gli effetti indipendenti di: trauma cranico; utilizzo di pesticidi; malattie immunologiche; storia familiare di demenza; assenza di consumo di caffè. Nelle donne, invece, il fattore più importante risulta essere l'anemia insieme all'istruzione superiore (Savica et al., 2013).

Il consumo di caffè è stato associato ad una ridotta mortalità per MP non solo negli uomini, ma anche nelle donne che non hanno mai utilizzato estrogeni in postmenopausa. Nelle donne che hanno fatto uso di estrogeni, al contrario, la mortalità si è rivelata indipendente dal consumo di caffè. (Ascherio et al., 2004). Ciò nonostante, l'utilizzo di estrogeni in postmenopausa è associato ad un rischio diminuito di sviluppare la MP (Currie et al., 2004). Inoltre, è stato osservato che donne sottoposte ad ovariectomia od isterectomia avevano un rischio aumentato di ammalarsi (Benedetti et al., 2001).

All'esordio della malattia, le donne hanno mostrato livelli di legame della dopamina striatale più elevati rispetto agli uomini (Haaxma et al., 2007). I modelli di espressione genica nei neuroni dopaminergici sono diversi negli uomini e nelle donne, e l'effetto della MP su questa espressione genica è fortemente influenzato dal genere. I geni iperespressi nel sesso femminile sono coinvolti principalmente nella trasduzione del segnale e nella maturazione neuronale, mentre i geni iperespressi nel sesso maschile (SNCA e PINK1) sono implicati nella patogenesi della MP (Cantuti-Castelvetri et al., 2007). Inoltre, è stato evidenziato un aumento significativo nel contenuto di gangliosidi, fosfolipidi e acqua nella substantia nigra dei pazienti MP di genere maschile ma non di quello femminile (Seyfried et al., 2018).

3.1 Variabilità clinica

Nelle donne è stato osservato un fenotipo della malattia più lieve, differenza più evidente nelle prime fasi cliniche, specialmente prima dell'introduzione dei farmaci antiparkinsoniani (Miller et al., 2010). I benefici nella fase preclinica potrebbero essere correlati allo stato estrogenico, perché la parità (numero dei parti dopo le 20 settimane), l'età alla menopausa e la durata della vita fertile sono risultati tutti associati ad un'età di esordio della malattia più avanzata (Haaxma et al., 2007).

Con il passaggio alla fase clinica, le donne presentano più spesso degli uomini una forma della malattia prevalentemente tremorica, associata ad

una progressione della disabilità più lenta e ad una frequenza minore di *freezing of gait* (Macht et al., 2007). Nel sesso femminile è stata osservata anche una maggiore instabilità posturale, mentre in quello maschile è stata rilevata una maggiore rigidità (Szewczyk-Krolikowski et al., 2014).

Le donne presentano un indice di dipendenza nelle attività della vita quotidiana (ADL) peggiore rispetto agli uomini (Baba et al., 2005), e dopo 20 anni dalla diagnosi mostrano un tasso di progressione della disabilità significativamente più veloce (Abraham et al., 2019).

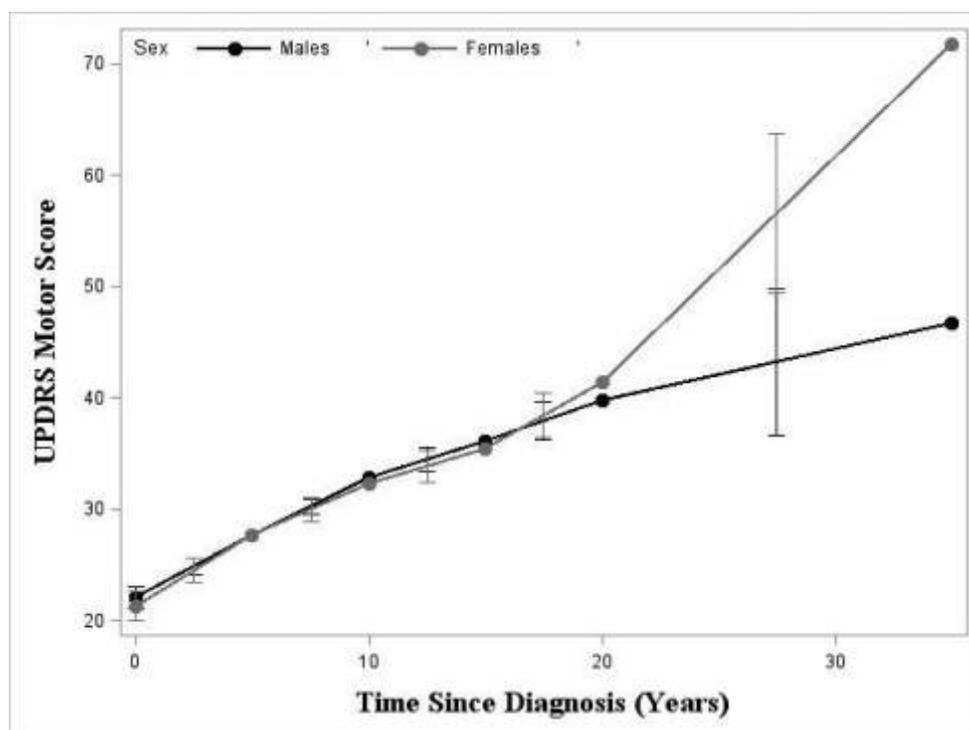


Figura 9. Tasso medio di progressione della disabilità per sesso (Abraham et al., 2019)

Altri sintomi che risultano essere più prevalenti nel genere femminile che in quello maschile includono ansia, depressione e costipazione, mentre gli

uomini soffrono maggiormente di scialorrea, disfunzioni sessuali, disturbo del comportamento del sonno REM e sonnolenza diurna (Martinez-Martin et al., 2012).

Sta emergendo un modello sesso-specifico per i cambiamenti cognitivi associati alla malattia di Parkinson, con deficit nella fluidità verbale e nel riconoscimento delle emozioni facciali più prevalenti nel genere maschile, mentre una riduzione della cognizione visuo-spaziale si verifica più frequentemente nelle donne (Miller et al., 2010). Il principale fattore predittivo nel passaggio dall'assenza di deterioramento cognitivo alla demenza associata alla MP risulta essere il sesso maschile. Le donne, inoltre, progrediscono verso il deterioramento cognitivo più lentamente rispetto agli uomini (Cholerton et al., 2018).

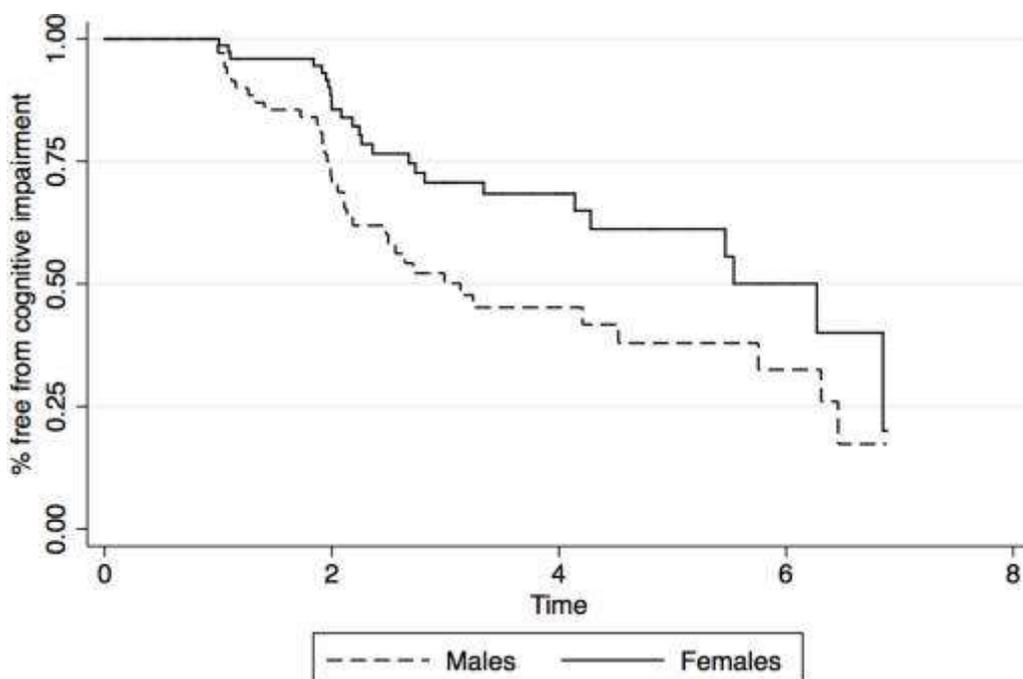


Figura 10. Tasso di deterioramento cognitivo per sesso (Cholerton et al., 2018)

Sebbene la stimolazione cerebrale profonda e bilaterale del nucleo subtalamico determini un miglioramento motorio per donne e uomini in pari misura, il miglioramento della qualità di vita risulta essere maggiore nel sesso femminile (Hariz et al., 2013). Indipendentemente dalle manifestazioni comportamentali, gli uomini hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci antipsicotici, mentre le donne hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci antidepressivi (Fernandez et al., 2000).

Il rischio di *wearing off* è risultato maggiore nel genere femminile di circa l'80% rispetto al genere maschile. Un "effetto di genere" simile è stato dimostrato anche per l'insorgenza della discinesia indotta da levodopa (Colombo et al., 2015).

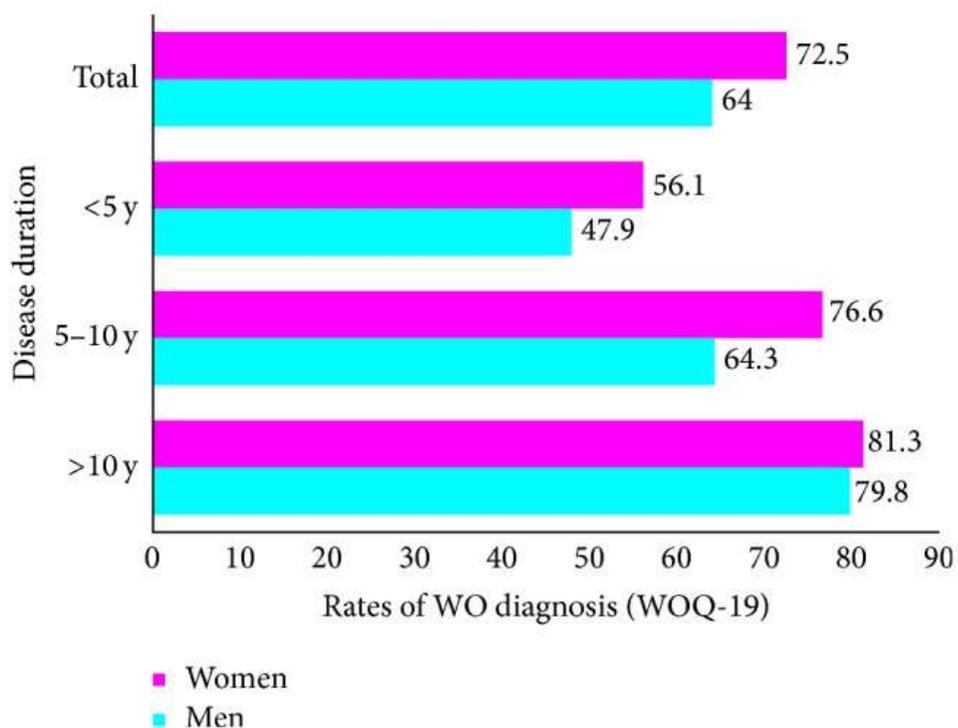


Figura 11. Tasso di diagnosi di *wearing off* per sesso e durata della malattia (Colombo et al., 2015)

I fattori genetici legati al polimorfismo del gene per il recettore della dopamina D2 (DRD2) hanno un effetto protettivo sullo sviluppo della discinesia indotta da levodopa negli uomini, ma non nelle donne (Zappia et al., 2005). Relativamente a questa complicanza motoria, il sesso femminile si associa anche ad una latenza significativamente più breve (Hassin-Baer et al., 2011).

Per quanto riguarda il disturbo del controllo degli impulsi, la sua frequenza totale risulta simile nei due sessi, come pure la prevalenza e la gravità del gioco d'azzardo patologico, del disturbo da alimentazione incontrollata e del *punding*. Diversamente, il comportamento sessuale compulsivo risulta più comune nel genere maschile, mentre l'acquisto compulsivo risulta più comune nel genere femminile (Kovács et al., 2016). Le donne, infine, hanno una prognosi relativa al disturbo del controllo degli impulsi migliore rispetto agli uomini (Joutsa et al., 2012).

CAPITOLO IV

CONTRIBUTO ORIGINALE

4.1 Obiettivo dello studio

Come approfondito nel capitolo precedente, il sesso biologico rappresenta un fattore influente in quasi tutti gli aspetti della malattia di Parkinson: incidenza; prevalenza; fattori di rischio; espressione genica; fisiopatologia; progressione della disabilità; sintomatologia motoria e non motoria; risposta alle terapie; effetti collaterali.

L'obiettivo del presente studio è quello di offrire un contributo all'indagine sulla variabilità di genere in questa patologia, attraverso un confronto di parametri clinici valutati con metodiche "classiche", e attraverso l'utilizzo dell'*eye-tracking* (tracciamento oculare) per lo studio dell'esplorazione visiva e della distribuzione dell'attenzione in soggetti di sesso diverso.



Figura 12. Esempio di tecnologia *eye-tracking* utilizzata nello studio

4.2 Materiali e metodi

È stato allestito uno studio *cross-sectional* di confronto tra soggetti sani e soggetti con malattia di Parkinson, e tra soggetti con MP di sesso maschile e soggetti con MP di sesso femminile.

L'acquisizione dati è stata di tipo integrato, attraverso la consultazione della cartella clinica di ogni soggetto malato, la somministrazione di test e questionari in modalità cartacea, e la somministrazione di un test al computer connesso ad un *eye-tracker*.

Nello specifico, per ogni soggetto con MP sono stati acquisiti: età; sesso; indice di massa corporea (BMI); durata della malattia; età di esordio; stadio secondo H&Y; punteggio UPDRS (parte I, parte II, parte III, parte IV, totale); punteggio NNMS; tipo di malattia (tremorica, acinetica o mista); assunzione o non di dopamino-agonisti (DA); Levodopa Equivalent Dose (LED) totale; dose equivalente di DA (LED-DA); punteggio al Montreal Cognitive Assessment (MoCA); punteggio al test delle matrici attentive (secondo Spinnler e Tognoni); punteggio al test delle figure sovrapposte (secondo Ghent); presenza o assenza di depressione; punteggio al Beck Depression Inventory (BDI); presenza o assenza di effetti collaterali in generale, di disturbi del sonno, di fluttuazioni motorie, di discinesie, di psicosi e di disturbo del controllo degli impulsi (ICD).

Per tutti i soggetti, inoltre, è stata acquisita la risposta comportamentale alla presentazione di ventiquattro stimoli visivi tramite il sistema EyeLink

1000 (SR Research Ltd). Il protocollo di indagine, esemplificativo dei parametri di tracciamento oculare, della selezione delle aree di interesse (AOI) e del contenuto degli stimoli presentati ai soggetti, è stato replicato da uno studio precedentemente condotto su soggetti sani e finalizzato a mappare la distribuzione dell'attenzione che si associa alla elaborazione di informazioni di carattere economico-finanziario quando si confronta la convenienza di due prospetti di conto corrente bancario (Ceravolo et al., 2019).

Quale dei due?			
	Spese apertura conto	€ 1,05	
	Canone annuo	€ 35,15	
	Canone annuo carta di debito	€ 7,75	
	Canone annuo carta di credito	€ 15,35	
	Pagamenti imposte o tasse	€ 2,25	
	Bonifico v/Italia	€ 0,60	
	Accredito stipendio o pensione	€ 0,00	
	Prelievo ATM altra banca	€ 1,10	
	Domiciliazione utenze	€ 0,70	
	Spese apertura conto	€ 2,25	
	Canone annuo	€ 27,75	
	Canone annuo carta di debito	€ 6,65	
	Canone annuo carta di credito	€ 12,25	
	Pagamenti imposte o tasse	€ 2,75	
	Bonifico v/Italia	€ 0,65	
	Accredito stipendio o pensione	€ 0,00	
	Prelievo ATM altra banca	€ 0,25	
	Domiciliazione utenze	€ 0,45	

Figura 13. Esempio di stimolo visivo presentato ai soggetti durante l'acquisizione dati con metodica *eye-tracking*

Ai soggetti sono state presentate 24 coppie di conti correnti bancari, in successione casuale, su un monitor da 17", posizionato ad una distanza di circa 70 cm dalla mentoniera utilizzata per stabilizzare la testa dei

soggetti. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri di tracciamento oculare:

- First Fixation Time: intervallo di tempo tra la presentazione dello stimolo e la prima fissazione dello sguardo all'interno di una specifica AOI;
- Net Dwell Time: durata di permanenza dello sguardo all'interno di una specifica AOI;
- Normalized Dwell Time: durata di permanenza dello sguardo all'interno di una specifica AOI, normalizzata per la sua superficie.

Quale dei due?																							
	<table border="1"> <tr><td>Spese apertura conto</td><td>€ 0,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo</td><td>€ 54,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo carta di debito</td><td>€ 13,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo carta di credito</td><td>€ 21,00</td></tr> </table>	Spese apertura conto	€ 0,00	Canone annuo	€ 54,00	Canone annuo carta di debito	€ 13,00	Canone annuo carta di credito	€ 21,00		<table border="1"> <tr><td>Spese apertura conto</td><td>€ 0,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo</td><td>€ 64,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo carta di debito</td><td>€ 8,00</td></tr> <tr><td>Canone annuo carta di credito</td><td>€ 23,00</td></tr> </table>	Spese apertura conto	€ 0,00	Canone annuo	€ 64,00	Canone annuo carta di debito	€ 8,00	Canone annuo carta di credito	€ 23,00				
Spese apertura conto	€ 0,00																						
Canone annuo	€ 54,00																						
Canone annuo carta di debito	€ 13,00																						
Canone annuo carta di credito	€ 21,00																						
Spese apertura conto	€ 0,00																						
Canone annuo	€ 64,00																						
Canone annuo carta di debito	€ 8,00																						
Canone annuo carta di credito	€ 23,00																						
	<table border="1"> <tr><td>Pagamenti imposte o tasse</td><td>€ 1,00</td></tr> <tr><td>Bonifico v/Italia</td><td>€ 4,20</td></tr> <tr><td>Accredito stipendio o pensione</td><td>€ 1,80</td></tr> <tr><td>Prelievo ATM altra banca</td><td>€ 2,20</td></tr> <tr><td>Domiciliazione utenze</td><td>€ 1,00</td></tr> </table>	Pagamenti imposte o tasse	€ 1,00	Bonifico v/Italia	€ 4,20	Accredito stipendio o pensione	€ 1,80	Prelievo ATM altra banca	€ 2,20	Domiciliazione utenze	€ 1,00		<table border="1"> <tr><td>Pagamenti imposte o tasse</td><td>€ 2,00</td></tr> <tr><td>Bonifico v/Italia</td><td>€ 3,20</td></tr> <tr><td>Accredito stipendio o pensione</td><td>€ 1,40</td></tr> <tr><td>Prelievo ATM altra banca</td><td>€ 2,10</td></tr> <tr><td>Domiciliazione utenze</td><td>€ 0,85</td></tr> </table>	Pagamenti imposte o tasse	€ 2,00	Bonifico v/Italia	€ 3,20	Accredito stipendio o pensione	€ 1,40	Prelievo ATM altra banca	€ 2,10	Domiciliazione utenze	€ 0,85
Pagamenti imposte o tasse	€ 1,00																						
Bonifico v/Italia	€ 4,20																						
Accredito stipendio o pensione	€ 1,80																						
Prelievo ATM altra banca	€ 2,20																						
Domiciliazione utenze	€ 1,00																						
Pagamenti imposte o tasse	€ 2,00																						
Bonifico v/Italia	€ 3,20																						
Accredito stipendio o pensione	€ 1,40																						
Prelievo ATM altra banca	€ 2,10																						
Domiciliazione utenze	€ 0,85																						
																							
																							

Figura 14. Aree di interesse (in celeste e in viola): spese fisse del primo prospetto (in alto a sinistra); spese fisse del secondo prospetto (in alto a destra); spese variabili del primo prospetto (in basso a sinistra); spese variabili del secondo prospetto (in basso a destra)

I dati acquisiti nel campione di pazienti con MP sono stati confrontati con quelli di un campione di soggetti sani (tutti di sesso maschile).

Per l'analisi dei dati è 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).

È stato applicato, inoltre, un test di regressione semplice per valutare l'associazione tra variabili cliniche e variabili *eye-tracking*, e un test di analisi multivariata per estrapolare fattori predittivi indipendenti di risposte comportamentali.

Il fine era verificare le seguenti ipotesi:

- *ipotesi nulla H1: a parità di durata della malattia, tra i due sessi non ci sono differenze di carattere clinico;*
- *ipotesi nulla H2: i soggetti affetti da malattia di Parkinson non differiscono dai coetanei sani relativamente a:*

a) pattern di esplorazione visiva: a tal fine è stato descritto lo *scan path*, tramite la variabile First Fixation Time per singola AOI nei due gruppi e confrontata;

b) quantità di distribuzione dell'attenzione nei confronti delle aree di interesse: sono stati confrontati i valori di Net Dwell Time e di Normalized Dwell Time per AOI nei due gruppi;

- *ipotesi nulla H3: i soggetti affetti da MP si comportano tutti allo stesso modo (stesso pattern di esplorazione, stessa quantità di distribuzione dell'attenzione) indipendentemente dal sesso;*
- *ipotesi nulla H4: i soggetti affetti da MP si comportano tutti allo stesso modo (stesso pattern di esplorazione, stessa quantità di distribuzione dell'attenzione) indipendentemente da:*
 - a) assunzione di dopamino-agonisti (Sì / No);
 - b) presenza di disturbo del controllo degli impulsi (Sì / No);
 - c) età; durata della malattia; punteggio UPDRS (parte I, parte II, parte III, parte IV); punteggio BDI; punteggio MoCA; punteggio NNMS; LED-DA; LED totale.

4.3 Risultati

Sono stati arruolati 50 soggetti affetti da MP (di cui 38 di sesso maschile e 12 di sesso femminile) e 19 soggetti sani (di sesso maschile).

I dati di 1 soggetto affetto da MP e di 3 soggetti di controllo (CT) sono stati scartati per difficoltà di calibrazione o violazione del protocollo (abbandono prima del termine).

Pertanto, il campione finale è risultato composto da 49 soggetti con MP (di cui 37 di sesso maschile e 12 di sesso femminile, età media: 65±10 anni) e 16 soggetti sani (di sesso maschile, età media: 55±11 anni).

Ipotesi nulla H1: a parità di durata della malattia, tra i due sessi non ci sono differenze di carattere clinico

	Mean	Std. Dev.		Mean	Std. Dev.
Età, Total	64,776	9,586	Stadio H&Y, Total	2,379	1,015
Età, 0	70,250	6,703	Stadio H&Y, 0	2,708	1,033
Età, 1	63,000	9,775	Stadio H&Y, 1	2,147	,964
BMI, Total	26,669	3,784	UPDRSPART1, Total	1,980	1,920
BMI, 0	27,583	3,440	UPDRSPART1, 0	2,250	1,960
BMI, 1	26,024	3,981	UPDRSPART1, 1	1,892	1,926
Durata della malattia, Total	8,245	4,960	UPDRSPART2, Total	8,469	5,561
Durata della malattia, 0	7,167	4,877	UPDRSPART2, 0	8,333	6,344
Durata della malattia, 1	8,595	5,003	UPDRSPART2, 1	8,514	5,378
Età di esordio, Total	60,621	9,675	UPDRSPART3, Total	14,224	8,919
Età di esordio, 0	63,083	8,118	UPDRSPART3, 0	15,083	9,405
Età di esordio, 1	58,882	10,523	UPDRSPART3, 1	13,946	8,872
NMSS, Total	37,265	22,019	UPDRSPART4, Total	2,438	2,689
NMSS, 0	38,833	20,090	UPDRSPART4, 0	1,333	1,923
NMSS, 1	36,757	22,848	UPDRSPART4, 1	2,806	2,827
MoCA, Total	23,862	3,346	UPDRSTOT, Total	26,621	15,400
MoCA, 0	24,167	3,639	UPDRSTOT, 0	27,000	15,350
MoCA, 1	23,647	3,220	UPDRSTOT, 1	26,353	15,902
Matrici attentive, Total	44,310	8,063	LED totale, Total	562,490	337,068
Matrici attentive, 0	40,833	7,998	LED totale, 0	489,500	310,494
Matrici attentive, 1	46,765	7,370	LED totale, 1	586,162	345,944
Figure sovrapposte, Total	8,345	,936	LED-DA, Total	103,931	131,809
Figure sovrapposte, 0	8,667	,492	LED-DA, 0	98,083	90,697
Figure sovrapposte, 1	8,118	1,111	LED-DA, 1	108,059	157,177
BDI, Total	14,207	11,806			
BDI, 0	15,583	14,055			
BDI, 1	13,235	10,281			

Tabella 1. Medie e deviazioni standard per variabili continue (0, sesso femminile; 1, sesso maschile)

Nei soggetti con MP la maggior parte delle variabili cliniche presenta valori sovrapponibili nei due sessi (Tabella 1).

In particolare, si riscontrano elevate percentuali di assunzione di dopamino-agonisti (intorno al 64%); presenza di depressione (intorno al 37%); presenza di effetti collaterali in generale (intorno al 58%); presenza di fluttuazioni motorie (intorno al 34%);

Fanno eccezione l'età di esordio della MP, più elevata nelle donne (p -value: 0,0127), lo stadio di malattia al momento dell'esame, più severo nelle donne, e la dose media di levodopa e DA, più bassa nelle donne; inoltre, si riscontra una più bassa prevalenza di discinesie (25% nel sesso femminile, 35% nel sesso maschile) e di disturbo del controllo degli impulsi (17% nel sesso femminile, 27% nel sesso maschile), ma una più elevata frequenza di disturbi del sonno (50% nel sesso femminile, 35% nel sesso maschile) e una maggiore rappresentazione del fenotipo tremorico (75% nel sesso femminile, 41% nel sesso maschile), rispetto al fenotipo acinetico (17% nel sesso femminile, 24% nel sesso maschile) e misto (8% nel sesso femminile, 35% nel sesso maschile). Nelle donne si rileva, inoltre, un punteggio tendenzialmente più basso al test di matrici attentive (p -value: 0,0871).

Ipotesi nulla H2: i soggetti con MP non differiscono dai CT relativamente ai pattern di esplorazione visiva, ai dati di distribuzione dell'attenzione e alle risposte comportamentali

a) Pattern di esplorazione visiva: l'analisi del percorso di scansione condotta attraverso la variabile FFT rivela che sia i partecipanti MP che i partecipanti appartenenti al gruppo CT elaborano visivamente lo stimolo secondo la sequenza: spese fisse a sinistra (in alto a sinistra), spese fisse a destra (in alto a destra), spese variabili a sinistra (in basso a sinistra) e le spese variabili a destra (in basso a destra), come mostrato nella Figura 15. La Tabella 2 presenta i valori di FFT per ciascuna AOI, per i gruppi MP e CT.

Quale dei due?

	Spese apertura conto € 0,00		Spese apertura conto € 0,00
	Canone annuo € 54,00		Canone annuo € 64,00
	Canone annuo carta di debito € 13,00		Canone annuo carta di debito € 8,00
	Canone annuo carta di credito € 21,00		Canone annuo carta di credito € 23,00
	Pagamenti imposte o tasse € 1,00		Pagamenti imposte o tasse € 2,00
	Bonifico v/Italia dallo sportello € 4,20		Bonifico v/Italia dallo sportello € 3,20
	Accredito stipendio o pensione € 1,80		Accredito stipendio o pensione € 1,40
	Prelievo ATM altra banca € 2,20		Prelievo ATM altra banca € 2,10
	Domiciliazione utenze € 1,00		Domiciliazione utenze € 0,85

Figura 15. Pattern di esplorazione dell'intero campione

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
fixed expenses dx, CONTROL	377	2088,958	2920,318	150,404
fixed expenses dx, PD	1153	2681,203	3809,711	112,196
fixed expenses sx, CONTROL	377	759,446	2179,817	112,266
fixed expenses sx, PD	1165	1306,016	3078,701	90,200
variable expenses dx, CONTROL	361	10233,662	5948,531	313,081
variable expenses dx, PD	1038	7941,838	6148,139	190,829
variable expenses sx, CONTROL	373	7055,397	6229,304	322,541
variable expenses sx, PD	1065	6609,873	6301,071	193,081

Tabella 2. Tempo intercorso dalla presentazione dello stimolo alla fissazione dell'AOI (FFT) nei due gruppi

b) Quantità di distribuzione dell'attenzione nei confronti delle aree di interesse: al fine di valutare questo parametro sono stati analizzati il Net Dwell Time e il Normalized Dwell Time per aree di interesse; 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. Come mostrato nella Tabella 3, le spese fisse a sinistra si associano ad un tempo maggiore di elaborazione visiva, seguite dalle spese fisse a destra, spese variabili a sinistra e spese variabili a destra. Quando si considera la dimensione dell'AOI, dividendo il tempo impiegato per elaborare l'AOI per la dimensione relativa alla stessa sullo schermo, attraverso la variabile Normalized Dwell, il pattern di distribuzione dell'attenzione viene confermato (Figura 16). Anche se la dimensione dell'AOI associata alle spese variabili è maggiore di quella delle spese fisse, i soggetti di

entrambi i gruppi tendono a dedicare più attenzione a quest'ultima rispetto alla prima.

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
first two dx, CONTROL	384	2537,570	1650,720	84,238
first two dx, PD	1201	2288,983	1862,137	53,733
first two sx, CONTROL	384	2974,102	2237,376	114,176
first two sx, PD	1201	2574,317	2192,338	63,261
fixed expenses dx, CONTROL	384	5216,547	2746,293	140,146
fixed expenses dx, PD	1201	4866,187	3145,980	90,779
fixed expenses sx, CONTROL	384	6488,664	3725,957	190,139
fixed expenses sx, PD	1201	5189,416	3440,232	99,270
last two dx, CONTROL	384	656,870	1390,378	70,952
last two dx, PD	1201	716,158	1197,954	34,568
last two sx, CONTROL	384	647,573	1059,402	54,062
last two sx, PD	1201	753,351	1233,626	35,597
left prospectus, CONTROL	384	9338,451	4430,776	226,107
left prospectus, PD	1201	7731,045	4437,754	128,054
right prospectus, CONTROL	384	7495,063	3558,110	181,574
right prospectus, PD	1201	7355,112	4203,310	121,289
variable expenses dx, CONTROL	384	2223,260	2298,141	117,277
variable expenses dx, PD	1201	2448,550	2574,102	74,277
variable expenses sx, CONTROL	384	2832,654	2674,609	136,488
variable expenses sx, PD	1201	2544,521	2585,584	74,608

Tabella 3. Quantità di distribuzione dell'attenzione per gruppo

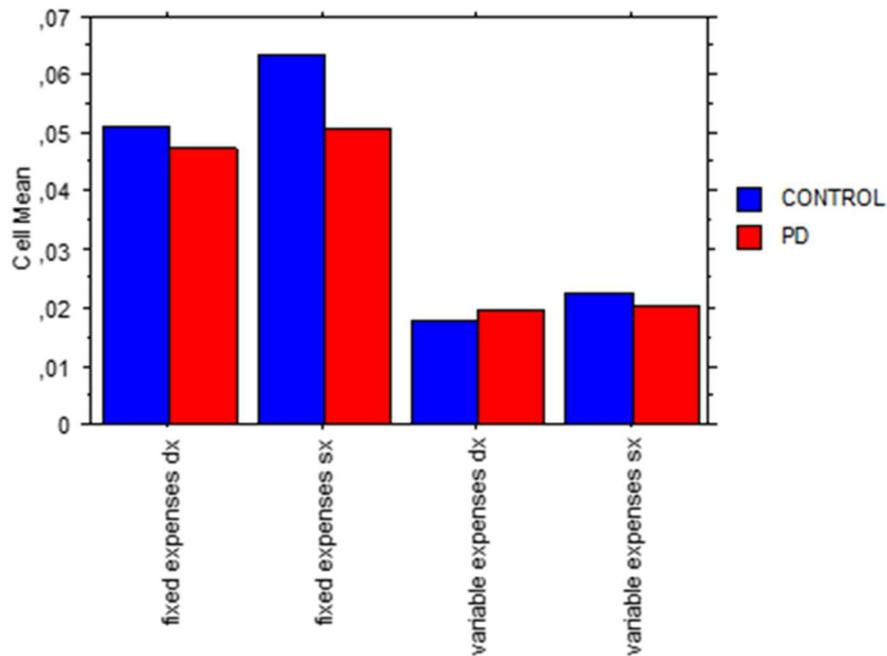


Figura 16. Normalized Dwell Time per gruppo

Nonostante il processo di distribuzione dell'attenzione sia simile per entrambi i gruppi in termini di proporzioni di tempo su tutto lo stimolo visivo, sono state rilevate differenze statisticamente significative nell'attenzione visiva dedicata a ciascuna AOI.

I partecipanti al gruppo MP tendono a dedicare più tempo, rispetto ai partecipanti al gruppo CT, alle seguenti AOI: spese fisse (differenza media DT 824,80; p -value <0,0001).

Ipotesi nulla H3: i soggetti affetti da MP presentano un pattern uniforme di esplorazione visiva e di distribuzione dell'attenzione a prescindere dal sesso

Fisher's PLSD for IA_FIRST_FIXATION_TIME
 Effect: Sesso
 Significance Level: 5 %
 Inclusion criteria: PD two main from cervelli_(with_gender).svd

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
0, 1	-1018,142	330,817	<,0001	S

Tabella 4. Differenza di FFT tra sesso femminile (0) e sesso maschile (1)

Nelle donne con MP si osserva un tempo di fissazione complessivo considerevolmente più breve rispetto al sesso maschile (Tabella 4). Quanto al FFT relativo alle specifiche AOI, la Figura 17 mostra come i soggetti MP di genere femminile impieghino più tempo rispetto ai soggetti

MP di genere maschile solamente per la prima fissazione delle spese fisse a sinistra. Il pattern di esplorazione è invece sovrapponibile nei soggetti di ambo i sessi.

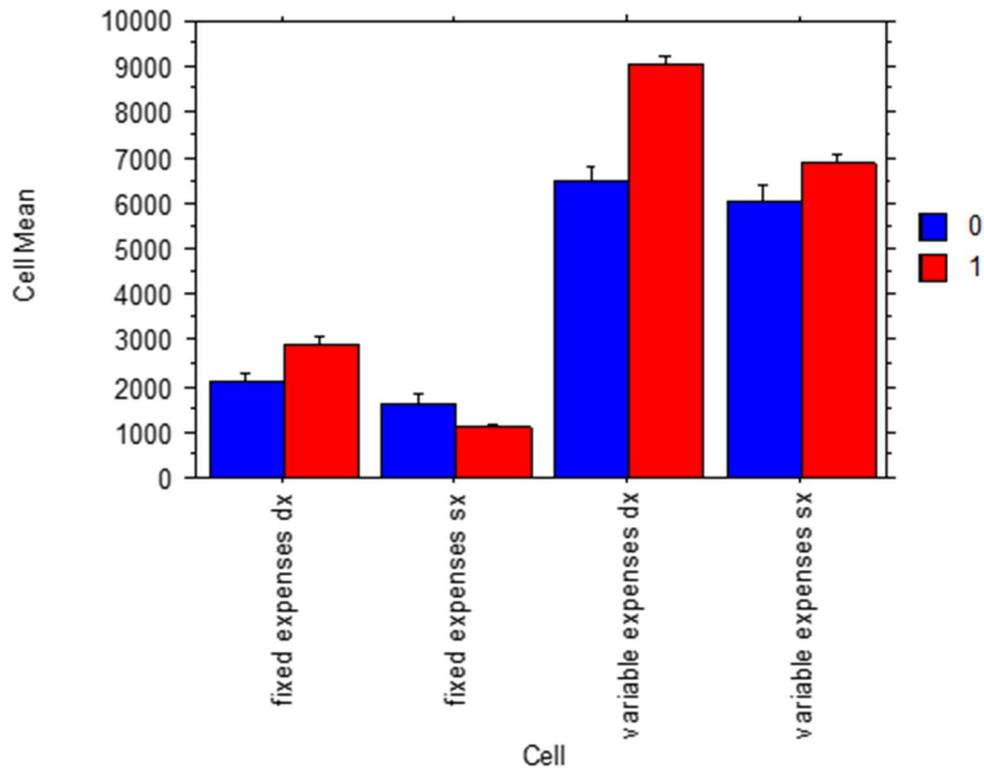


Figura 17. First Fixation Time per sesso (0, femminile; 1, maschile)

Per quanto riguarda il tempo di esplorazione visiva dedicato complessivamente allo stimolo, nelle donne con MP si osserva una durata più breve rispetto agli uomini (Tabella 5), mentre non si osservano differenze di genere nella distribuzione dell'attenzione relativa alle diverse AOI, che dimostra come il Net Dwell Time sia maggiore per le aree che includono le spese fisse rispetto a quelle relative alle spese variabili.

La Figura 18 mostra anche che i soggetti affetti da MP di sesso femminile, al contrario di quelli di sesso maschile, dedicano maggiore attenzione alle spese collocate a destra rispetto a quelle collocate a sinistra.

Fisher's PLSD for IA_DWELL_TIME
 Effect: Sesso
 Significance Level: 5 %
 Inclusion criteria: PD two main from cervelli_(with_gender).svd

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
0, 1	-387,485	191,373	<,0001	S

Tabella 5. Differenza di DT tra sesso femminile (0) e sesso maschile (1)

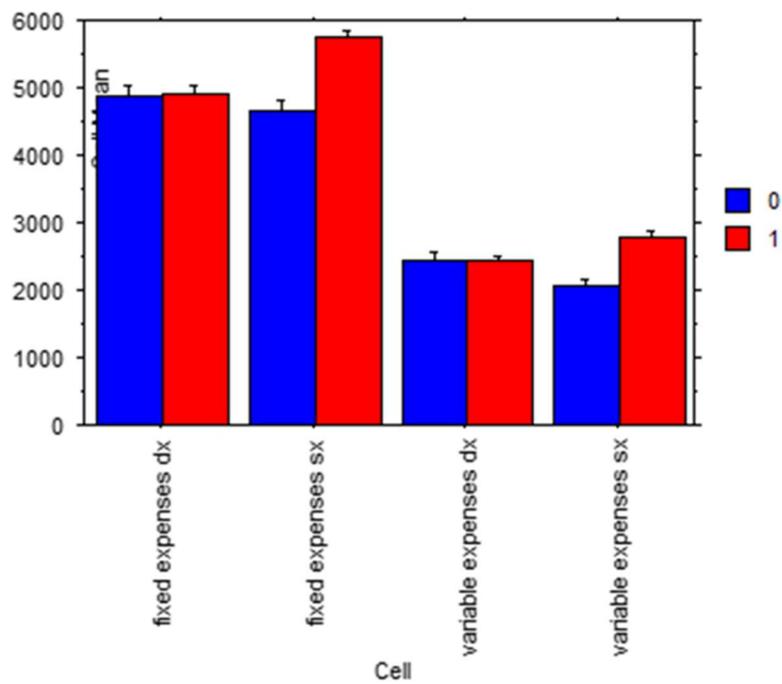


Figura 18. Net Dwell Time per sesso (0, femminile; 1, maschile)

Ipotesi nulla H4: i soggetti affetti da MP presentano un pattern uniforme di esplorazione visiva e di distribuzione dell'attenzione a prescindere da:

a) Assunzione di dopamino-agonisti (Sì / No)

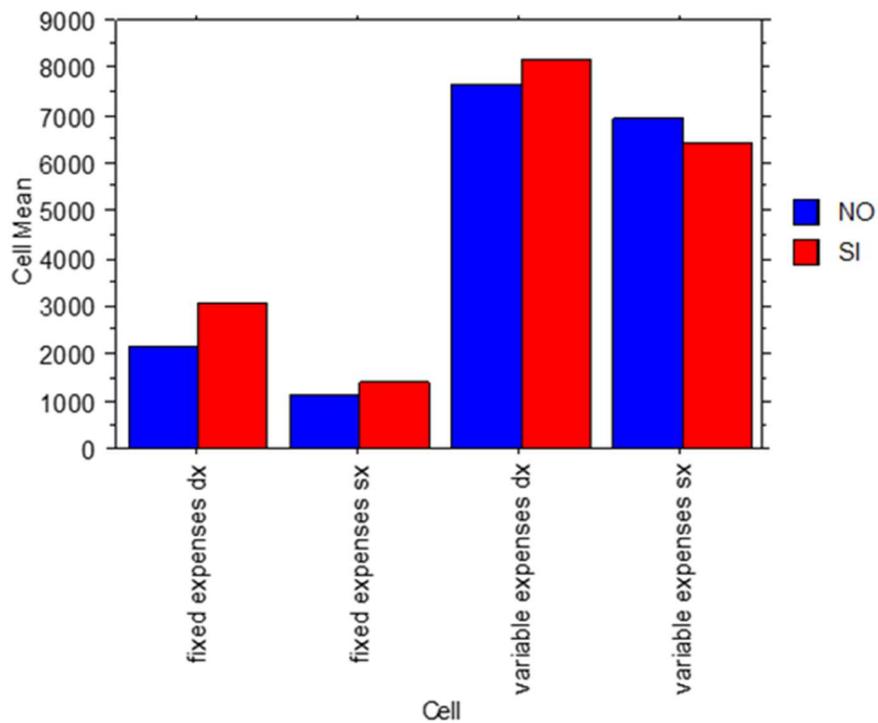


Figura 19. First Fixation Time in seguito ad assunzione di DA (Sì / No)

Nei soggetti che assumono DA si osserva una maggiore lentezza nell'esplorazione dello stimolo rispetto ai soggetti che non assumono tali farmaci, come mostrato nella Figura 19. I risultati relativi alla quantità di distribuzione dell'attenzione non si sono rivelati statisticamente significativi.

b) Presenza di disturbo del controllo degli impulsi (Sì / No)

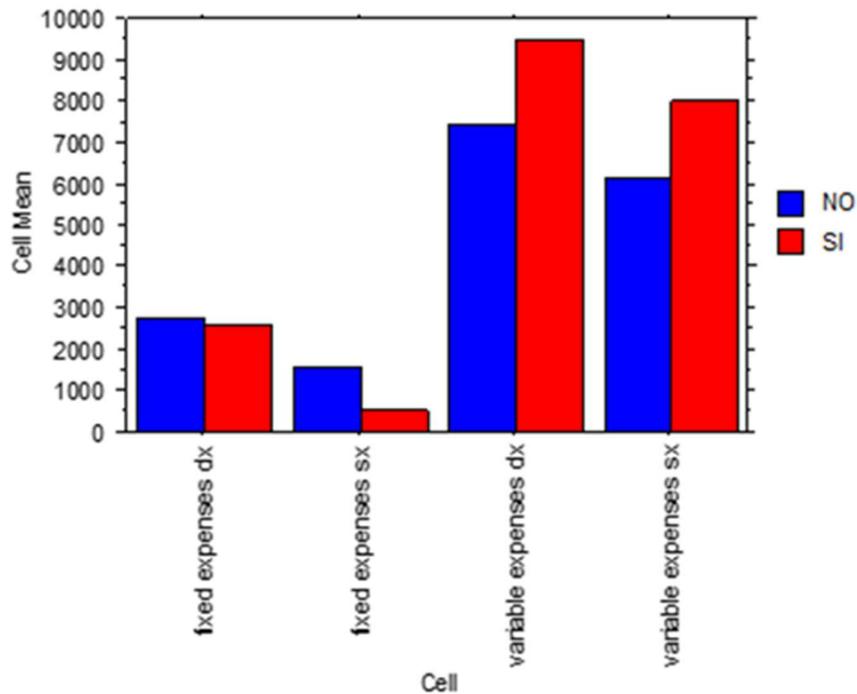


Figura 20. First Fixation Time in presenza di DCI (Sì / No)

Anche la presenza di DCI rappresenta un fattore capace di modulare l'esplorazione visiva. L'analisi della FFT rivela che il gruppo dei soggetti con DCI inizia a fissare le AOI poste in alto sullo schermo più velocemente del gruppo senza DCI, ma impiega molto più tempo a spostare l'attenzione verso le AOI poste in basso (Figura 20). I risultati relativi alla quantità di distribuzione dell'attenzione non si sono rivelati statisticamente significativi.

c) L'analisi di regressione semplice dimostra una correlazione significativa (p -value $<0,05$) tra variabili cliniche (età, durata della malattia, UPDRS parte I-II-III-IV, MoCA, LED-DA, LED totale, NNMS) e variabili *eye-tracking* (FFT e DT).

L'analisi di regressione multipla consente di estrapolare quali sono i fattori predittivi:

- del parametro FFT: UPDRS parte I (Tabella 6);
- del parametro DT: durata della malattia e UPDRS parte IV (Tabella 7).

	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	4307,795	2084,716	4307,795	2,066	,0389
Età	26,256	31,709	,029	,828	,4078
UPDRSPA RT1	-292,900	105,478	-,092	-2,777	,0055
NMSS	-4,165	13,835	-,009	-,301	,7634
UPDRSPA RT3	-33,651	48,028	-,033	-,701	,4836
UPDRSPA RT4	-105,904	94,474	-,042	-1,121	,2624
LED totale	1,256	,881	,069	1,426	,1540

Tabella 6. Analisi di regressione multipla tra variabili cliniche e FFT

	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	5523,660	1066,992	5523,660	5,177	<,0001
Età	21,367	13,203	,044	1,618	,1058
UPDRSPART1	78,440	53,096	,047	1,477	,1398
UPDRSPART4	-144,398	48,257	-,109	-2,992	,0028
Durata della malattia	-149,173	17,476	-,220	-8,536	<,0001
UPDRSPART2	40,824	29,664	,066	1,376	,1689
LED totale	,805	,352	,085	2,287	,0223
NMSS	-10,062	9,492	-,044	-1,060	,2893

Tabella 7. Analisi di regressione multipla tra variabili cliniche e DT

4.4 Discussione

Prendendo in esame l'*ipotesi nulla H1*, si evidenzia che i soggetti affetti da MP non presentano significative differenze di genere relativamente a: BMI; punteggio NNMS; punteggio MoCA; punteggio al test delle figure sovrapposte; punteggio BDI; stadio H&Y; punteggio UPDRS (parte I, parte II, parte III, parte IV, totale); LED-DA; assunzione di dopamino-agonisti; presenza di effetti collaterali in generale; presenza di depressione; presenza di fluttuazioni motorie; presenza di psicosi.

I parametri che invece risultano maggiormente differenti tra i due sessi sono: età di esordio (minore nel sesso maschile); punteggio al test delle matrici attentive (minore nel sesso femminile); LED totale (maggiore nel sesso maschile); prevalenza di discinesie (maggiore nel sesso maschile); prevalenza di disturbi del sonno (maggiore nel sesso femminile); prevalenza di disturbo del controllo degli impulsi (maggiore nel sesso maschile); tipo di malattia: tremorica (maggiore nel sesso femminile), acinetica (maggiore nel sesso maschile), mista (maggiore nel sesso maschile).

L'analisi statistica comparativa conferma la correlazione significativa tra sesso ed età d'esordio della MP e tra sesso e punteggio al test delle matrici, che suggerisce come i soggetti MP di sesso femminile presentino una più frequente compromissione dell'attenzione visiva rispetto ai soggetti MP di sesso maschile.

Prendendo in esame l'*ipotesi nulla H2*, si evidenzia che i soggetti affetti da MP e i soggetti sani esprimono lo stesso pattern di esplorazione visiva, come evidenziato dallo *scan path*.

In linea con quanto già osservato in uno studio precedente sulla distribuzione dell'attenzione (Ceravolo et al., 2019), l'analisi delle strategie di esplorazione visiva durante la lettura dei prospetti ha rivelato che questi documenti finanziari vengono scansionati da sinistra a destra, spostandosi dalla parte superiore a quella inferiore dello stimolo visivo.

Questo pattern esplorativo rivela che, per valutare l'attrattività di un prospetto di conto bancario durante un processo di confronto, i soggetti indagati (sia MP che CT) non esplorano l'intero prospetto 'A' prima di passare alla scansione del prospetto 'B', ma confrontano a coppie le informazioni analoghe.

Sebbene la quantità di distribuzione dell'attenzione sia simile per entrambi i gruppi, i partecipanti al gruppo MP dedicano significativamente più tempo, rispetto ai partecipanti al gruppo CT, alla parte superiore dello stimolo visivo (cioè quella contenente le spese fisse).

Prendendo in esame l'*ipotesi nulla H3*, si evidenzia che i soggetti MP di sesso femminile e i soggetti MP di sesso maschile condividono lo stesso pattern esplorativo (già descritto in precedenza). Tuttavia, i soggetti MP di sesso femminile presentano tempi di fissazione più brevi rispetto ai soggetti MP di sesso maschile (tranne che per la prima fissazione delle spese fisse a sinistra).

L'esplorazione visiva risulta quindi più rapida nel sesso femminile che in quello maschile, in linea con quanto già osservato in un confronto precedente tra soggetti sani (Abdi-Sargezeh et al., 2019).

Oltre ai tempi di fissazione, i soggetti MP di sesso femminile presentano anche tempi di attenzione più brevi rispetto ai soggetti MP di sesso maschile, in linea con il minore punteggio al test delle matrici attentive. Inoltre, mentre i soggetti MP di sesso maschile dedicano maggiore attenzione alle aree di interesse collocate a sinistra, i soggetti MP di sesso femminile dedicano maggiore attenzione a quelle collocate a destra.

Prendendo in esame l'*ipotesi nulla H4*, si evidenzia che i soggetti MP che assumono dopamino-agonisti manifestano una maggiore lentezza nell'esplorazione dello stimolo rispetto ai soggetti che non assumono tali farmaci.

Si evidenzia, inoltre, che i soggetti con disturbo del controllo degli impulsi iniziano a fissare le aree di interesse superiori più velocemente dei soggetti senza DCI, ma impiegano molto più tempo a spostare l'attenzione verso le aree di interesse inferiori.

L'analisi statistica ha estrapolato 'punteggio UPDRS parte I' quale unico fattore predittivo indipendente del parametro *eye-tracking* First Fixation Time, e ha estrapolato 'durata della malattia' e 'punteggio UPDRS parte IV' quali fattori predittivi indipendenti del parametro Net Dwell Time.

Pertanto, maggiore è la compromissione non motoria, più lento risulta essere il processo di esplorazione visiva. Infine, maggiori sono la durata della malattia e la compromissione motoria, minore risulta essere la quantità di distribuzione dell'attenzione.

4.5 Conclusioni

A conoscenza di chi scrive, questo rappresenta il primo esempio di studio che, nell'indagine sulla variabilità di genere nella malattia di Parkinson, si avvale anche di metodica *eye-tracking* per analizzare l'esplorazione visiva e la distribuzione dell'attenzione nei due sessi.

In sintesi, a parità di durata della malattia, l'età degli uomini risulta più bassa di quella delle donne. Queste mostrano invece livelli di attenzione visiva più modesti rispetto agli uomini. Relativamente all'esplorazione visiva, questa risulta più lenta nel sesso maschile che in quello femminile. Infine, contrariamente agli uomini, le donne affette da questa patologia dedicano maggiore attenzione alla parte destra di uno stimolo visivo.

Sviluppi futuri richiederanno l'ampliamento del campione d'indagine, non soltanto nel numero totale dei soggetti, ma anche e soprattutto nel numero dei soggetti di sesso femminile.

BIBLIOGRAFIA

Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al.: "Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jan;78(1):36-42.

Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, et al.: "Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges". *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S60-4.

Abdi-Sargezeh B, Tavakoli N, Daliri MR: "Gender-based eye movement differences in passive indoor picture viewing: An eye-tracking study". *Physiol Behav*. 2019 Jul 1;206:43-50.

Abraham DS, Gruber-Baldini AL, Magder LS, et al.: "Sex differences in Parkinson's disease presentation and progression". *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Dec;69:48-54.

Alexander GE: "Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder". *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Sep;6(3):259-80.

Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al.: "Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen". *Am J Epidemiol*. 2004 Nov 15;160(10):977-84.

Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, et al.: "Gender and the Parkinson's disease phenotype". *J Neurol*. 2005 Oct;252(10):1201-5.

Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, et al.: "Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2013 Mar;28(3):327-33.

Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al.: "Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study". *Mov Disord*. 2001 Sep;16(5):830-7.

Bevilacqua R, Benadduci M, Bonfigli AR, et al.: "Dancing With Parkinson's Disease: The SI-ROBOTICS Study Protocol". *Front Public Health*. 2021 Dec 21;9:780098.

Bohnen NI, Hu MTM: "Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease". *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):603-614.

Borovac JA: "Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology". *Yale J Biol Med*. 2016 Mar 24;89(1):37-47.

Cantuti-Castelvetri I, Keller-McGandy C, Bouzou B, et al.: "Effects of gender on nigral gene expression and parkinson disease". *Neurobiol Dis*. 2007 Jun;26(3):606-14.

Ceravolo MG, Farina V, Fattobene L, et al.: "Presentational format and financial consumers' behaviour: an eye-tracking study". *Int. J. Bank Market*. 2019 Feb 28;37(3):821-837

Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, et al.: "Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management". *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 4:S111-5.

Cholerton B, Johnson CO, Fish B, et al.: "Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease". *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 May;50:29-36.

Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, et al.: "The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study". *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:787451.

Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al.: "Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease". *Neurology*. 2018 Jul 17;91(3):e189-e201.

Coune PG, Schneider BL, Aebischer P: "Parkinson's Disease: Gene Therapies". *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a009431.

Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, et al.: "Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease". *Arch Neurol*. 2004 Jun;61(6):886-8.

Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al.: "Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study". *Occup Environ Med.* 2007 Oct;64(10):666-72.

Emamzadeh FN, Surguchov A: "Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors". *Front Neurosci.* 2018 Aug 30;12:612.

Feng Y, Jankovic J, Wu YC: "Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease". *J Neurol Sci.* 2015 Feb 15;349(1-2):3-9.

Fernandez HH, Lapane KL, Ott BR, et al.: "Gender differences in the frequency and treatment of behavior problems in Parkinson's disease". *Mov Disord.* 2000 May;15(3):490-496.

Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al.: "The psychosis spectrum in Parkinson disease". *Nat Rev Neurol.* 2017 Feb;13(2):81-95.

Galvan A, Wichmann T: "Pathophysiology of Parkinsonism". *Clin Neurophysiol.* 2008 Jul;119(7):1459-74.

Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al.: "Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):840-4.

Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, et al.: "Sex differences in Parkinson's disease". *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):370-84.

Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al.: "Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:476-9.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al.: "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results". *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70.

Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al.: "Gender differences in Parkinson's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):819-24.

Han JW, Ahn YD, Kim WS, et al.: "Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease". *J Korean Med Sci*. 2018 Nov 1;33(47):e300.

Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, et al.: "Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease". *Acta Neurol Scand*. 2013 Oct;128(4):281-5.

Hassin-Baer S, Molchadski I, Cohen OS, et al.: "Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias". *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2048-53.

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al.: "A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease". *Arch Neurol*. 1993 Feb;50(2):140-8.

Jankovic J: "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76.

Jellinger KA, Korczyn AD: "Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease?". *BMC Med.* 2018 Mar 6;16(1):34.

Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, et al.: "Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease". *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Dec;18(10):1079-83.

Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E: "The role of DAT-SPECT in movement disorders". *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jan;81(1):5-12.

Kaminsky Z, Wang SC, Petronis A: "Complex disease, gender and epigenetics". *Ann Med.* 2006;38(8):530-44.

Kasten M, Chade A, Tanner CM: "Epidemiology of Parkinson's disease". *Handb Clin Neurol.* 2007;83:129-51.

Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, et al.: "Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease". *Parkinsons Dis.* 2016;2016:7951840.

Macht M, Kausner Y, Möller JC, et al.: "Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients". *Mov Disord.* 2007 May 15;22(7):953-6.

Martinez-Martin P, Pecurariu CF, Odin P, et al.: "Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease". *J Neurol.* 2012 Aug;259(8):1639-47.

Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, et al.: "International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease". *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1584-91.

Massano J, Bhatia KP: "Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management". *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jun;2(6):a008870.

McCarthy MM, Auger AP, Bale TL, et al.: "The epigenetics of sex differences in the brain". *J Neurosci*. 2009 Oct 14;29(41):12815-23.

Miller IN, Cronin-Golomb A: "Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition". *Mov Disord*. 2010 Dec 15;25(16):2695-703.

Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR: "Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs". *JAMA Intern Med*. 2014 Dec;174(12):1930-3.

Müller T: "Drug therapy in patients with Parkinson's disease". *Transl Neurodegener*. 2012 May 24;1(1):10.

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al.: "Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease". *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):893-901.

Pandey S, Srivanitchapoom P: "Levodopa-induced Dyskinesia: Clinical Features, Pathophysiology, and Medical Management". *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Jul-Sep;20(3):190-198.

Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, et al.: "Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong". *Clin Interv Aging*. 2010 Sep 7;5:229-38.

Postuma RB, Berg D, Stern M, et al.: "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601.

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

Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, et al.: "Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1660-9.

Riederer P, Lachenmayer L, Laux G: "Clinical applications of MAO-inhibitors". *Curr Med Chem*. 2004 Aug;11(15):2033-43.

Salat D, Tolosa E: "Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments". *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):255-69.

Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al.: "Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study". *Horm Behav*. 2013 Feb;63(2):308-14.

Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM: "Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine". *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1744-54.

Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P: "Non-motor features of Parkinson disease". *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jul;18(7):435-450.

Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al.: "The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease". *Mov Disord*. 2011 Oct;26 Suppl 3(03):S42-80.

Seyfried TN, Choi H, Chevalier A, et al.: "Sex-Related Abnormalities in Substantia Nigra Lipids in Parkinson's Disease". *ASN Neuro*. Jan-Dec 2018;10:1759091418781889.

Shahed J, Jankovic J: "Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease". *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76.

Smith KM, Xie SX, Weintraub D: "Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease". *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):864-70.

Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al.: "Sweating dysfunction in Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2003 Dec;18(12):1459-63.

Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, et al.: "The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort". *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20(1):99-105.

Thanvi B, Lo N, Robinson T: "Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment". *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):384-8.

Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al.: "Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2649-53.

Twelves D, Perkins KSM, Counsell C: "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease". *Mov Disord*. 2003 Jan;18(1):19-31.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al.: "Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity". *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.

Volkman J, Albanese A, Antonini A, et al.: "Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review". *J Neurol*. 2013 Nov;260(11):2701-14.

Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al.: "Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease". *Arch Neurol*. 2007 Feb;64(2):212-6.

Weintraub D, Claassen DO: "Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease". *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:679-717.

Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al.: "Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients". *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):589-95.

Williams DR, Watt HC, Lees AJ: "Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:468-73.

Zahodne LB, Fernandez HH: "Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review". *Drugs Aging*. 2008;25(8):665-82.

Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, et al.: "Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study". *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):601-5.

Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, et al.: "Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease". *Front Aging Neurosci*. 2018 Apr 17;10:109.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al.: "Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology". *Neuron*. 2004 Nov 18;44(4):601-7.