UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

CLINICA NEUROLOGICA

Direttore: Ch.mo Maurizio Corbetta

TESI DI LAUREA

Miglioramento clinico a medio termine dopo intervento di stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson: uno studio controllato longitudinale

RELATORE: Prof. Angelo Antonini

CORRELATORE: Dott. Luca Weis

LAUREANDO: Gianmarco Primavera

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Indice

1 Riassunto 7
1.1 Introduzione 7
1.2 Materiali e metodi 7
1.3 Risultati 8
1.4 Discussione 9
2 Summary 9
2.1 Introduction 9
2.2 Materials and Methods 10
2.3 Results 11
2.4 Discussion 12
3 INTRODUZIONE 13
3.1 Malattia di Parkinson 13
3.1.1 Inquadramento generale 13
3.1.2 Epidemiologia 14
3.1.3 Eziopatogenesi 14
3.1.3.2 L'ipotesi di Braak 16
3.1.3.3 Strutture del sistema nervoso coinvolte 16
3.1.3.4 Forme familiari di malattia di Parkinson 16
3.1.3.5 Fattori di rischio e fattori protettivi ambientali 17
3.1.4 Manifestazioni cliniche motorie 18
3.1.4.1 Tremore a riposo 18
3.1.4.2 Rigidità 19
3.1.4.3 Bradicinesia 19
3.1.4.4 Instabilità posturale 21
3.1.4.5 Anomalie posturali: camptocormia e sindrome di Pisa 21
3.1.4.6 Disordini della marcia 22
3.1.4.7 Ipomimia 22
3.1.4.8 Discinesie 23
3.1.5 Manifestazioni cliniche non motorie 24
3.1.5.1 Deficit olfattivi 24
3.1.5.2 Disturbi del sonno 24
3.1.5.3 Disturbi oculari 25
3.1.5.4 Sintomi psichiatrici: ansia, apatia, depressione, psicosi 26
3.1.5.5 Declino cognitivo e demenza 27
3.1.5.6 Sintomi genitourinari 27
3.1.5.7 Sintomi gastrointestinali 27
3.1.5.8 Manifestazioni cardiovascolari 28
3.1.6 Diagnosi 28

3.1.7 Terapie tradizionali 30
3.1.7.1 Levodopa 30
3.1.7.2 Agonisti dopaminergici 32
3.1.7.3 Inibitori della MAO-B 33
3.1.7.4 Inibitori di COMT 33
3.1.7.5 Anticolinergici 34
3.1.7.6 Amantadina 34
3.1.7.7 Farmaci ad azione serotoninergica 34
3.1.8 Terapie avanzate 35
3.1.8.1 Apomorfina 35
3.1.8.2 Duodopa® 35
3.1.8.3 DBS 36
3.2 GANGLI DELLA BASE 37
3.2.1 Anatomia dei gangli della base 37
3.2.2 Fisiologia dei gangli della base 38
3.2.3 Gangli della base nella malattia di Parkinson 40
3.2.4 Gangli della base e patologie correlate alla loro disfunzione 42
3.3 La stimolazione cerebrale profonda 42
3.3.1 Storia 43
3.3.2 Componenti 44
3.3.3 Procedura chirurgica 45
3.3.4 Nuclei targets (STN, GPi, VIM, zona incerta, PPN, SNr, multitarget) 46
3.3.4.1 STN 46
3.3.4.2 GPi 47
3.3.4.3 VIM 47
3.3.4.4 Zona incerta 48
3.3.4.5 PPN 48
3.3.4.6 SNr 49
3.3.4.7 Multitarget 49
3.3.5 Criteri di inclusione per il trattamento con DBS 50
3.3.6 Effetti a breve termine di STN-DBS 53
3.3.7 Effetti a lungo termine di STN-DBS 60
4 Parte sperimentale 63
4.1 Introduzione 63
4.2 Obiettivo dello studio 64
4.3 Materiali e metodi 65
4.3.1 Partecipanti 65
4.3.2 Procedure 66
4.3.2.1 Valutazione clinica 66

4.3.2.2 Valutazione neuropsicologica 66
4.3.2.3 Valutazione comportamentale e delle autonomie funzionali 66
4.3.2.4 Imaging 67
4.3.3 Analisi statistica 67
4.4 Risultati 69
4.4.1 Caratteristica della popolazione 69
4.4.2 Differenze cliniche a breve e medio termine in BMT e Post-DBS 70
4.4.3 Impatto clinico a breve termine di DBS e BMT su severità della patologia (H&Y), aspetti motori (MDS-UPDRS) e performance cognitive globali (MMSE).. 74
4.4.4 Confronto dell'impatto di DBS e BMT sul tasso di variazione medio annuale per LED e DAED, aspetti funzionali (ADL/IADL), severità della patologia (H&Y), qualità di vita (PDQ8) e performance cognitive globali (MMSE) 76
2.4.5 Impatto a medio termine di DBS e BMT su aspetti funzionali (sub-item ADL/IADL) e relativi alla qualità della vita (sub-item PDQ-8) 81
2.5 Discussione 84
BIBLIOGRAFIA..... 89

1 Riassunto

1.1 Introduzione

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa a progressione lenta, ad eziologia sconosciuta e tipica dell'età adulta. È il più comune disturbo del movimento e la seconda patologia neurodegenerativa più diffusa al mondo. Si manifesta con sintomi motori, autonomici, cognitivi e psichiatrici che possono impattare in maniera importante sull'autonomia e sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. La principale terapia farmacologica consiste nel compensare il deficit dopaminergico, dovuto alla degenerazione nigro-striatale, mediante la somministrazione di levodopa. I principali limiti di questo trattamento medico sono due: gli effetti indesiderati – il principale dei quali è la comparsa di discinesie – e la perdita di efficacia in seguito al progredire della neurodegenerazione.

La Deep Brain Stimulation (DBS) è una procedura terapeutica di tipo neurochirurgico che consiste nella stimolazione di una regione del sistema nervoso centrale (il target più frequente è il nucleo subtalamico o STN) mediante una corrente elettrica trasmessa da elettrodi impiantati e connessi a un generatore di impulsi. Diversi studi pre-post DBS hanno rilevato l'efficacia di tale trattamento nel migliorare i sintomi motori e nel ridurre levodopa equivalent dose (LED), discinesie e fluttuazioni motorie rilevando la sicurezza da un punto di vista di impatto sul declino cognitivo, ma solo pochi studi lungitudinali hanno confrontato la progressione della malattia dopo l'impianto confrontandola con un adeguato gruppo di controllo. Questa tesi si pone l'obiettivo di valutare l'andamento clinico a breve (1-3 anni) e medio (4-5 anni) termine di un gruppo di pazienti sottoposti a STN-DBS e di confrontarlo con quello di un gruppo di pazienti candidabili a DBS ma trattati con terapia medica ottimale (best medical therapy o BMT).

1.2 Materiali e metodi

Questo studio monocentrico retrospettivo longitudinale post-DBS vs BMT indaga il miglioramento clinico in due gruppi di pazienti affetti da malattia di Parkinson seguiti presso la Clinica Neurologica di Padova tra il 2010 e il 2022. I pazienti arruolati per lo studio 1) presentavano malattia di Parkinson avanzata 2) erano candidabili DBS secondo i criteri CAPSIT-PD o avevano una visita post-DBS entro

due anni dall'impianto 3) avevano almeno una visita successiva nell'intervallo (1-3 anni) e medio (4-5 anni) termine. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: post-DBS e BMT. Alla baseline sono stati raccolti i dati demografici (età, sesso, anni dall'esordio motorio), e a ciascuna visita i dati clinici di compromissione motoria (MDS-UPDRS (ON-State), H&Y), neuropsicologici (MMSE), comportamentali (BIS-11, STAI-Y, Apathy Scale), relativi alla terapia dopaminergica (LED, DAED, altre terapie, segni di resistenza alla levodopa), l'impatto della patologia sulla qualità di vita (PDQ-8), sull'autonomia funzionale ADL/IADL e sulla autonomia funzionale cognitiva (PDCFRS).

È stata confrontata tra i due gruppi la percentuale di variazione annuale FUs vs. baseline delle scale monitorate nel tempo. Inoltre è stato analizzato l'impatto sulla percezione del paziente della progressione della malattia nei due gruppi confrontando le frequenze dei pazienti con variazione dei punteggi dalla baseline superiori alla minimal clinically important difference (MCID). Infine, onde indagare il possibile raggiungimento degli obiettivi terapeutici preoperatori nel medio termine, sono stati valutati la variazione dei singoli item delle scale funzionali (ADL/IADL) e di qualità di vita (PDQ-8) rispetto alla baseline e confrontati nei due gruppi.

1.3 Risultati

Sono stati inclusi nello studio 59 pazienti: 29 nel gruppo BMT e 30 nel gruppo post-DBS. A breve termine la dose giornaliera di levodopa (LED) si riduce nel gruppo post-DBS, mentre aumenta nel gruppo BMT. Confrontando i FUs a breve termine dei due gruppi è emerso un forte trend di miglioramento ($p=0.056$) nei pazienti post-DBS per quanto riguarda la stadiazione H&Y, maggiore nei pazienti più compromessi. I pazienti con DBS, pur con ridotta terapia mantengono un'analoga severità per quanto riguarda gli aspetti motori valutati dalle scale MDS-UPDRS-I, II e III (ON) rispetto al gruppo BMT. A parità di pazienti risultati stabili (14% vs. 15%), nel gruppo post-DBS si riscontra una percentuale doppia (71.4% vs. 38.5%) di pazienti con miglioramento dei sintomi relativi a discinesie e fluttuazioni motorie, valutati mediante MDS-UPDRS-IV (ON) rispetto al BMT. Il peggioramento a breve termine della performance cognitiva globale (MMSE) è simile tra i due gruppi e pertanto il fattore terapia non impatta globalmente sul

declino cognitivo. All'analisi seriale delle valutazioni, al netto della riduzione significativa della dose giornaliera di levodopa somministrata (LED) a seguito della DBS (Time weighted average, $p<0.0001$), il livello poi prescritto rimane stabile in entrambi i gruppi (annual rate of change). La dose di dopaminoagonisti (DAED) non subisce una significativa differenza a seguito dell'impianto di DBS (Time weighted average, $p=0.298$) mentre si può osservare una riduzione significativa di DAED nel gruppo post-DBS negli anni successivi (annual rate of change, $p=0.00027$). Non emergono differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il tasso di variazione medio annuale di ADL, IADL, MMSE e PDQ-8. A breve e medio termine i pazienti con H&Y alla baseline >2,5 presentano un andamento significativamente migliore nel gruppo post-DBS ($p=0,039$), mentre nei soggetti con H&Y alla baseline <2,5 non si riscontrano differenze significative tra i gruppi. Dal confronto dell'impatto a medio termine di DBS e BMT sui singoli aspetti delle attività quotidiane (sub-item di ADL e IADL) e qualità della vita (sub-item di PDQ-8) non emergono differenze significative.

1.4 Discussione

Questo studio monocentrico retrospettivo longitudinale post-STN-DBS vs BMT, caratterizzato dall'utilizzo di criteri stringenti per l'inclusione dei pazienti nel gruppo BMT, evidenzia la sicurezza della terapia con DBS nel trattamento della malattia di Parkinson per quanto riguarda la funzione cognitiva globale e gli aspetti legati alle ADL, alle IADL e alla qualità della vita. Inoltre, in linea con la letteratura scientifica, supporta l'efficacia di DBS nel trattamento dei sintomi motori e della riduzione del dosaggio della terapia farmacologica a breve termine e nei primi 5 anni dall'intervento.

2 Summary

2.1 Introduction

Parkinson's disease is a slowly progressing neurodegenerative disorder of unknown etiology and typical of adulthood. It is the most common movement disorder and the second most common neurodegenerative disease in the world. It manifests itself with motor, autonomic, cognitive, and psychiatric symptoms that can have a major

impact on the autonomy and quality of life of affected patients. The first-line pharmacological therapy involves compensating for the dopaminergic deficit, due to nigro-striatal degeneration, by administering levodopa. The main limitations of this medical treatment are two: side effects -the main one being the appearance of dyskinesias - and the loss of efficacy as neurodegeneration progresses.

Deep Brain Stimulation (DBS) is a neurosurgical therapeutic procedure that consists of stimulating a region of the central nervous system (the most frequent target is the subthalamic nucleus or STN) by means of an electric current transmitted by implanted electrodes connected to a pulse generator. Several Pre-post-DBS studies have found such treatment to be effective in improving motor symptoms while reducing levodopa equivalent dose (LED), dyskinesias and motor fluctuations, without compromising the cognitive performance, but only few longitudinal studies compared the disease progression after DBS with a proper control group. This thesis aims to evaluate the short (1-3 years) and medium (4-5 years) term clinical performance of a group of patients undergoing STN-DBS and compare it with that of a group of patients who are candidates for DBS but treated with optimal medical therapy (best medical therapy or BMT).

2.2 Materials and Methods

This single-center retrospective longitudinal post-DBS vs BMT study investigates clinical improvement in two groups of Parkinson's disease patients followed at the Neurological Clinic of Padua between 2010 and 2022. Patients enrolled for the study 1) had advanced Parkinson's disease 2) were DBS candidates according to CAPSIT-PD criteria or had a post-DBS visit within two years of implantation 3) had at least one follow-up visit in the interval (1-3 years) and mid (4-5 years) term. Patients were divided into two groups: post-DBS and BMT. At baseline, demographic data (age, sex, years since motor onset), and at each visit, clinical data of motor impairment (MDS-UPDRS (ON-State), H&Y), neuropsychological (MMSE), behavioral (BIS-11, STAI-Y, Apathy Scale), related to dopaminergic therapy (LED, DAED, other therapies, signs of levodopa resistance), the impact of pathology on quality of life (PDQ-8), on functional autonomy (ADL/IADL) and on cognitive functional autonomy (PDCFRS).

The outcomes' percentage of annual FUs vs. baseline change monitored over time were compared between the two groups. In addition, the impact on patient perception of disease progression in the two groups was analyzed by comparing the frequencies of patients with change in scores from baseline above the minimal clinically important difference (MCID). Finally, in order to investigate the possible achievement of preoperative therapeutic goals in the medium term, the change in individual items of the functional (ADL/IADL) and quality of life (PDQ-8) scales from baseline were assessed and compared in the two groups.

2.3 Results

59 patients were included in the study: 29 in the BMT group and 30 in the post-DBS group. Short-term levodopa daily dose (LED) decreased in the post-DBS group, while it increased in the BMT group. Comparing the short-term FUs of the two groups, post-DBS patients showed a stronger trend of improvement ($p=0.056$) in H&Y staging, which was greater in the more impaired patients. DBS patients, although with reduced therapy, maintained similar severity in motor aspects assessed by MDS-UPDRS-I, II and III (ON) scales compared to the BMT group. With the same number of patients found to be stable (14 percent vs. 15 percent), there is twice the percentage (71.4 percent vs. 38.5 percent) of patients in the post-DBS group with an improvement in symptoms related to dyskinesias and motor fluctuations as assessed by MDS-UPDRS-IV (ON) compared to BMT. Short-term worsening of global cognitive performance (MMSE) was similar between groups and therefore the therapy factor does not globally impact the cognitive decline. At serial analysis of assessments, after a significant reduction in the daily dose of levodopa administered (LED) following DBS (Time weighted average, $p<0.0001$), the level then prescribed remains stable in both groups (annual rate of change). Dopamine agonist dose (DAED) does not significantly differ following DBS implantation (Time weighted average, $p=0.298$) while a significant reduction in DAED can be observed in the post-DBS group in subsequent years (annual rate of change, $p=0.00027$). No significant differences emerge between the two groups in the mean annual rate of change of ADL, IADL, MMSE and PDQ-8. In the short- and medium-term, patients with H&Y at baseline >2.5 perform significantly better in the post-DBS group ($p=0.039$), while in subjects with H&Y at baseline <2.5 there

are no significant differences between the groups. Comparison of the mid-term impact of DBS and BMT on individual aspects of daily activities (sub-items of ADL and IADL) and quality of life (sub-item of PDQ-8) shows no significant differences.

2.4 Discussion

This single-center retrospective longitudinal post-STN-DBS vs BMT study, characterized by the use of stringent criteria for the inclusion of patients in the BMT group, highlights the safety of DBS therapy in the treatment of Parkinson's disease with regard to global cognitive function and aspects related to ADLs, IADLs, and quality of life. Furthermore, in line with the scientific literature, it supports the efficacy of DBS in treating motor symptoms and dose reduction of drug therapy in the short term and in the first 5 years after the intervention.

3 INTRODUZIONE

3.1 Malattia di Parkinson

3.1.1 Inquadramento generale

La malattia di Parkinson idiopatico è una patologia neurodegenerativa a progressione lenta, ad eziologia sconosciuta e tipica dell'età adulta (1). Le principali manifestazioni cliniche dal punto di vista motorio sono tremore a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale e durante la marcia (2), le quali sono dovute a degenerazione del sistema nigro-striatale (in particolar modo dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra). Sono presenti anche manifestazioni cliniche disautonomiche, cognitive e psichiatriche (3).
La diagnosi è clinica. Il trattamento mira a ripristinare la funzione dopaminergica nel cervello mediante la somministrazione di levodopa in associazione a carbidopa e/o altri farmaci (agonisti della dopamina, inibitori della monoamino ossidasi di tipo B, amantadina). I sintomi gravi e refrattari nei pazienti senza demenza possono essere trattati mediante stimolazione cerebrale profonda, chirurgia lesionale, Duodopa® o apomorfina (2).
La nosologia della malattia di Parkinson è complessa e in continua evoluzione. Le cause di tale complessità possono essere ricondotte a diversi elementi: l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, la scoperta di forme ad eziologia genetica monogenica e la sovrapposizione clinica tra demenza da PD, demenza a corpi di Lewy e altre forme di parkinsonismo. Il concetto di malattia di Parkinson intesa come una singola entità è stato messo in discussione dall'identificazione di molti sottotipi clinici, geni patogenici e agenti ambientali che si presume possano avere un ruolo nel favorire lo sviluppo della patologia (4).
La malattia di Parkinson idiopatica va distinta dagli altri parkinsonismi, ovvero quelle patologie che si presentano con sintomi extra-piramidali e che sono quindi clinicamente simili alla malattia di Parkinson. Tra queste ricordiamo atrofia multi-sistemica, paralisi sopranucleare progressiva, sindrome cortico-basale, demenza frontotemporale, parkinsonismi secondari (a farmaci, tumori, infezioni, traumi, vasculopatie, insufficienza epatica e tossine) e altre patologie neurodegenerative come malattia di Huntington e malattia di Wilson (5).

3.1.2 Epidemiologia

La malattia di Parkinson è il disturbo del movimento più comune e rappresenta la seconda patologia degenerativa più diffusa del sistema nervoso centrale (6). È leggermente più frequente nei maschi che nelle femmine (6).

Basandosi sulla letteratura disponibile, si può osservare che la prevalenza della patologia è 1-2 su 1000 in popolazioni non selezionate (7) e 1% in individui con più di 60 anni (8). La prevalenza nella popolazione con più di 80 anni è intorno al 2% (2).

Si stima che 1 milione di persone siano affette da malattia di Parkinson (9).

L'incidenza della patologia varia considerevolmente nei differenti report. Questo è probabilmente dovuto a differenze metodologiche, in particolare per quanto riguarda gli accertamenti clinici, l'uso dei criteri diagnostici e l'accesso alle cure. L'incidenza annuale per 100.000 individui varia da meno di 10 a più di 20. Gli studi di incidenza potrebbero essere influenzati da una sottostima di diagnosi di malattia di Parkinson, specialmente nella popolazione più anziana (Tysnes & Storstein, 2017).

Le forme famigliari della patologia costituiscono tra il 5 e il 15% del totale (2).

Tra il 1990 e il 2015 la prevalenza della malattia di Parkinson, e quindi le disabilità e le morti imputabili ad essa, sono raddoppiate (10). Tale andamento epidemiologico è dovuto all'invecchiamento della popolazione e, dal momento che tale fenomeno demografico non accenna ad arrestarsi, i pazienti affetti da tale patologia cresceranno esponenzialmente.

3.1.3 Eziopatogenesi

La malattia di Parkinson ha un'eziopatogenesi mista, che vede coinvolti la genetica, l'ambiente e l'interazione tra tali elementi.

3.1.3.1 Eziopatogenesi molecolare e cellulare

Dai punti di vista cellulare e molecolare gli elementi patologici più caratteristici della malattia di Parkinson sono sostanzialmente due: la degenerazione dei neuroni dopaminergici, accompagnata dalla conseguente depigmentazione della pars compacta della substantia nigra, e la presenza di corpi di Lewy, inclusioni

intraneuronali formate da più di 90 proteine, le principali delle quali sono ubiquitina e α-sinucleina (2). Sono coinvolti anche neuroni che sfruttano altri neurotrasmettitori, come acelticolina, norepinefrina e serotonina, e altre regioni del SNC.

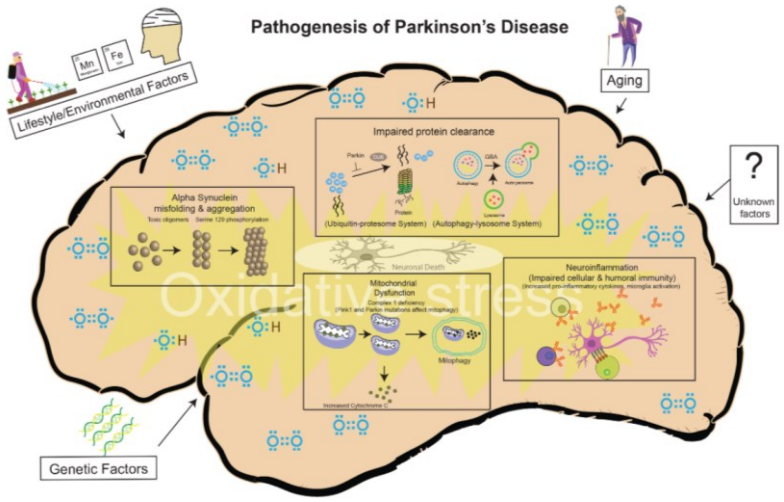


Figura 1. Fattori di rischio per la malattia di Parkinson e meccanismi patogenetici coinvolti (4)

I due elementi suddetti possono essere ricondotti alle seguenti alterazioni, che si manifestano a livello molecolare e cellulare:

1. Misfolding e aggregazione dell'α-sinucleina: questa proteina presenta la tendenza ad andare incontro a misfolding (ovvero ad assumere una conformazione spaziale anomala e tale da renderla disfunzionale), divenire insolubile e formare aggregati amiloidi ricchi di foglietti β che si accumulano e formano inclusioni intracellulari (2).
2. Disfunzione mitocondriale: l'aggregazione di α-sinucleina a livello della membrana mitocondriale può indurre il rilascio di citocromo C, che andrà a stimolare l'apoptosi della cellula (11).
3. Disfunzione della clearance delle proteine: sono coinvolti il sistema ubiquitina-proteasoma e l'autofagia mediata dai lisosomi (4).
4. Neuroinfiammazione e stress ossidativo: nei pazienti affetti da malattia di Parkinson sono stati osservati livelli elevati di citochine pro-infiammatorie e alterazioni nelle popolazioni di cellule immunitarie (monociti e loro precursori). Gli studi di imaging molecolare e la frequente associazione tra

malattia di Parkinson e patologie autoimmuni forniscono ulteriori elementi a sostegno di tale affermazione (4).

3.1.3.2 L'ipotesi di Braak

Stando all'ipotesi di Braak, il processo di morte cellulare innescato dall'accumulo di α-sinucleina si presenta inizialmente nei nuclei motori dorsali del nervo glossofaringeo e del nervo vago e nei nuclei olfattivi anteriori. In questa fase la patologia sarà sostanzialmente asintomatica (stadi 1 e 2), mentre diventerà clinicamente evidente quando la degenerazione mediata dall'α-sinucleina avrà coinvolto il mesencefalo (stadi 3 e 4). Negli stadi più avanzati (5 e 6) le alterazioni patologiche coinvolgeranno la corteccia cerebrale (12).
Il processo patologico descritto dalla teoria di Braak nel singolo neurone consta di 4 fasi: diffusione dell'α-sinucleina alterata, deposizione dei corpi di Lewy, disfunzione neuronale, morte cellulare (12).

3.1.3.3 Strutture del sistema nervoso coinvolte

Le regioni maggiormente interessate dalla degenerazione sono principalmente la pars compacta della substantia nigra, il nucleo basale di Meynert (dove sono presenti neuroni ad azione colinergica), il bulbo olfattorio, diverse aree corticali e i neuroni dei gangli simpatici e parasimpatici intestinali (1).
La degenerazione della via nigro-striatale è responsabile della comparsa della sintomatologia motoria e, con la complicità dei deficit colinergico e serotoninergico, dei deficit cognitivi che spesso caratterizzano le fasi avanzate della patologia (1).

3.1.3.4 Forme familiari di malattia di Parkinson

Polymeropoulos e colleghi individuarono per la prima volta nel 1996 dei marker genetici in 3 famiglie greche e in una italiana in cui la malattia di Parkinson si manifestava seguendo il pattern di trasmissione di una malattia autosomica dominante (13). Il medesimo gruppo di ricerca osservò che in quelle stesse famiglie era presente una mutazione del gene SNCA, che codifica per l'α-sinucleina (14), il cui ruolo è stato discusso in precedenza. Tale scoperta evidenziò come fosse presente una componente genetica nell'eziopatogenesi della malattia di Parkinson.

Ad oggi sono stati evidenziati più di 20 geni e più di 100 loci correlati allo sviluppo di malattia di Parkinson (4).
I geni maggiormente studiati ad oggi sono SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 e GBA (15).
I pazienti con mutazione di SNCA manifesteranno più frequentemente esordio precoce, evoluzione più rapida dei sintomi motori e importanti sintomi cognitivi (15).
Le mutazioni di LRRK2 si osservano più frequentemente negli ebrei ashkenaziti e nelle popolazioni arabe africane. Causano una forma monogenica autosomica dominante di PD. È importante osservare che le mutazioni di questo gene si osservano anche nelle forme sporadiche di malattia di Parkinson e che talvolta è indistinguibile clinicamente dalla forma sporadica (16).
Le mutazioni di PRKN e di PINK1 si associano a esordio precoce della malattia e la patologia si manifesterà seguendo un pattern di tipo autosomico recessivo (15).
Altri geni associati a forme genetiche di PD sono FBXO7, VPS35, DNAJC6 e ATP13A2.

3.1.3.5 Fattori di rischio e fattori protettivi ambientali

I principali fattori di rischio ambientali sono l'esposizione ai pesticidi, ai metalli pesanti e ai solventi, storia di traumi alla testa, storia di melanomi e diabete di tipo 2 (4).
L'ipotesi patogenetica esotossica si basa sull'osservazione della comparsa della malattia di Parkinson in tossicodipendenti che assumevano sostanze contaminate con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) (2). Farmaci come i butirrofenoni, le fenotiazine e la reserpina possono causare sindromi parkinsoniane provocate da deficit dopaminergici (1).
I due principali fattori protettivi sono il consumo di caffeina e il fumo di sigaretta (4). Le ipotesi per spiegare l'associazione negativa tra fumo e PD sono sostanzialmente 3: 1) la capacità di smettere di fumare facilmente è un segno precoce di PD 2) la nicotina contenuta nel fumo di sigaretta stimola il rilascio di dopamina a livello dello striato 3) nel fumo di sigaretta sono presenti sostanze neuroprotettive non ancora identificate.

Si suppone che la caffeina eserciti un effetto neuroprotettivo perché blocca il recettore A2a dell'adenosina.

L'età avanzata è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di PD.

3.1.4 Manifestazioni cliniche motorie

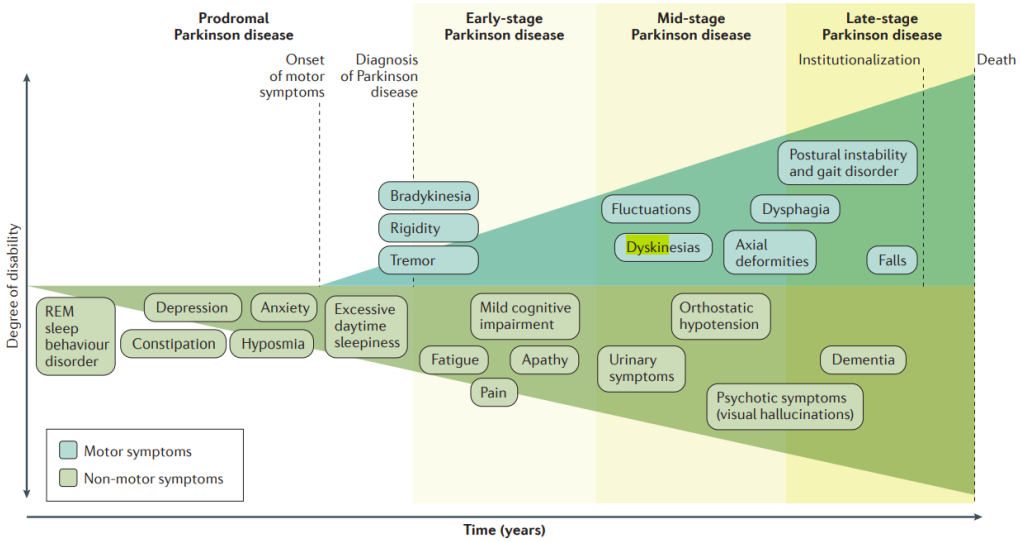


Figura 2 Descrizione della relazione tra esordio del sintomo e fase della patologia (3)

Le manifestazioni cliniche motorie più comuni sono tremore a riposo, rigidità, bradicinesia/ipocinesia/acinesia e instabilità posturale (2).

La clinica dei pazienti affetti da malattia di Parkinson può essere caratterizzata anche da alcuni dei seguenti segni e sintomi: anormalità posturali (camptocormia, sindrome di Pisa), disturbi della marcia, alterazioni della motilità oculare e dell'ammiccamento, ipomimia e micrografia (2).

Si possono definire tre sottotipi clinici sulla base delle manifestazioni motorie: TD (tremor dominant), PIGD (postural instability and gait difficulties) e indeterminato. I pazienti con PIGD presentano più frequentemente rispetto a quelli con TD disabilità intellettuali, motorie e occupazionali, depressione e assenza di motivazione, anche se non ottengono risultati inferiori nei test neuropsicologici (17).

3.1.4.1 Tremore a riposo

È un sintomo evidente e frequentemente è la prima manifestazione della patologia, che spinge quindi il paziente a recarsi dal medico.

Il tremore ha una frequenza di circa 4-7 Hz. Si manifesta prevalentemente a riposo e inizialmente a livello delle mani, dove consiste in un movimento di flesso-estensione delle dita e del pollice, simile a quello di chi conta delle monete (1).
Il tremore tende a estendersi alle estremità inferiori e in senso prossimale. Col progredire della malattia il tremore non sarà limitato agli arti ma interesserà anche capo, labbra, lingua e mandibola. Inizialmente sarà asimmetrico monolaterale, per poi divenire bilaterale.
I sub-item della scala di valutazione MDS-UPDRS che considerano questo sintomo sono 2.10, 3.15, 3.16, 3.17 e 3.18 (18).

3.1.4.2 Rigidità

È definita come una resistenza velocità-indipendente al movimento passivo, la quale non riflette unicamente un'incapacità di rilassarsi (viene così distinta da spasticità e paratonia) (19). Viene definito ipertono plastico il fenomeno, presente nella malattia di Parkinson, per cui l'arto mobilizzato da un movimento passivo tende a rimanere nella posizione raggiunta. L'ipertono spastico è invece caratterizzato dal fatto di essere velocità-dipendente e dalla tendenza dell'arto a ritornare nella posizione iniziale al termine della mobilizzazione passiva.
Un tratto peculiare della rigidità nei pazienti affetti da malattia di Parkinson è il rilasciamento muscolare che avviene a scatti in risposta alla mobilizzazione passiva, ovvero il fenomeno della cosiddetta "troclea dentata" (1).
La rigidità tende a peggiorare in seguito allo stress emotivo e ha esordio solitamente asimmetrico monolaterale ma successivamente diviene bilaterale.
Generalmente la rigidità viene valutata durante l'esame obiettivo neurologico andando a mobilizzare le articolazioni del polso, del gomito e del ginocchio. Tale azione viene svolta bilateralmente, in modo da poter confrontare la presenza del sintomo nei due emisomi.
Questo sintomo viene classificato dal sub-item 3.3 della scala di valutazione MDS-UPDRS (18).

3.1.4.3 Bradicinesia

La bradicinesia è uno dei sintomi cardine della malattia di Parkinson e consiste in un rallentamento motorio che si accompagna a ritardo nell'iniziare o modificare un

movimento. Nei casi più gravi si arriva all'acinesia, ovvero l'incapacità di iniziare un movimento (1). Debolezza muscolare, tremore, rigidità, ridotta precisione nei movimenti e rallentamento del pensiero possono contribuire ad aggravare la bradicinesia ma non possono esserne l'unica causa (20).

Si osservano anche un aumento dei tempi di reazione e anomalie all'EEG e all'EMG. Nell'EMG si osservano scariche normali dal punto di vista temporale ma di intensità ridotta (20).

Le seguenti alterazioni della postura e della marcia sono riconducibili alla bradicinesia: perdita dei movimenti pendolari agli arti superiori, tendenza a strisciare i piedi e a portare il corpo in avanti rincorrendo il centro di gravità con tronco anteflesso (atteggiamento camptocormico) (1).

Bradicinesia ed acinesia sono responsabili anche di diverse altre manifestazioni motorie della malattia di Parkinson: deficit nell'esecuzioni di movimenti volontari fini delle dita, perdita della gesticolazione, riduzione della mimica facciale, fissità dello sguardo, alterazione dell'eloquio con parola monotona, ipofonia e scialorrea (1).

Il peggioramento clinico legato alla bradicinesia porta allo sviluppo di instabilità posturale e riduzione dei riflessi posturali, che aumenta il rischio di cadute. La scala di Hoehn e Yahr (H&Y) permette di valutare la gravità e l'estensione di questo tipo di sintomatologia:

1. Stadio 1: malattia unilaterale
2. Stadio 2: malattia bilaterale lieve
3. Stadio 3: malattia bilaterale moderata, con iniziale coinvolgimento assiale e compromissione dei riflessi posturali e dell'equilibrio
4. Stadio 4: malattia grave con perdita parziale dell'autonomia e necessità di assistenza
5. Stadio 5: allettamento costante o necessità di sedia a rotelle con perdita totale dell'autonomia (Antonini et al., 2008)

Le caratteristiche distintive della bradicinesia nei pazienti affetti da malattia di Parkinson sono la difficoltà del paziente nello stimare la forza muscolare richiesta per un dato movimento e il miglioramento della performance motoria quando questa è guidata da cues visivi o sonori (20).

Il sub-item 3.14 dell'MDS-UPDRS valuta la presenza ed eventualmente la gravità della bradicinesia.

3.1.4.4 Instabilità posturale

È un sintomo comune nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e si manifesta tardivamente, e viene descritto nello stadio 3 della scala di Hoehn e Yahr (3) (21). L'instabilità posturale è un sintomo particolarmente importante perché, unitamente ai disturbi della marcia e alle discinesie, aumenta considerevolmente il rischio di cadute e di ripercussioni di queste sulla salute fisica (fratture ossee) e mentale (paura di cadere, ridotta mobilità, isolamento sociale e peggioramento della qualità di vita) del paziente (22).

La presenza di questo sintomo viene valutata clinicamente mediante il test di retropulsione: il paziente sta in piedi e l'esaminatore, che si trova alle sue spalle, gli dà una spinta destabilizzante in direzione posteriore. Si osserva quanti passi siano necessari al paziente per riprendere l'equilibrio. Si considera il test positivo per la presenza del sintomo se il paziente effettua più di 2 passi (23).

La valutazione quantitativa dell'instabilità posturale viene svolta mediante posturografia, che può essere statica (valuta la posizione delle parti del corpo l'una in relazione all'altra) o dinamica (misura le reazioni posturali a perturbazioni dell'equilibrio indotte sperimentalmente) (22).

Il sub-item 3.12 dell'MDS-UPDRS valuta la presenza ed eventualmente la gravità dell'instabilità posturale.

3.1.4.5 Anomalie posturali: camptocormia e sindrome di Pisa

La camptocormia è una deformità posturale assiale caratterizzata da un'anomala flessione della colonna vertebrale toraco-lombare (24). Non c'è consenso sull'ampiezza dell'angolo della flessione del rachide necessario a definire la camptocormia, ma generalmente deve essere >45°. Alcuni autori hanno distinto una camptocormia bassa (flessione a livello delle anche) e una alta (flessione compresa tra il tratto superiore della colonna lombare e quello inferiore della colonna dorsale) (24). La prevalenza di questo sintomo nei pazienti affetti da malattia di Parkinson è compresa tra il 3 il 18% ma anche altre patologie possono determinare questa condizione (24).

La sindrome di Pisa viene definita come una flessione laterale reversibile del tronco accompagnata alla tendenza a pendere da un lato (25). Non è stato definito un

criterio diagnostico universale ma tendenzialmente la flessione laterale viene riconosciuta come patologica quando l'angolo ha ampiezza >10°.
La presenza di anomalie posturali viene valutata dal sub-item 3.13 dell'MDS-UPDRS. Se il clinico riscontra una cattiva postura deve chiedere al paziente di correggerla e verificare quindi se questa migliori o meno.

3.1.4.6 Disordini della marcia

Le principali alterazioni della marcia nei pazienti affetti da malattia di Parkinson sono riduzione della velocità e della lunghezza dei passi, aumentata rigidità assiale, alterata ritmicità del passo e freezing della marcia (26). È un sintomo che si manifesta in maniera importante solitamente nelle fasi avanzate della patologia e che può determinare un importante scadimento della qualità di vita del paziente (3,26).
Nella fase iniziale della malattia di Parkinson si osserveranno in forma lieve rallentamento, riduzione della lunghezza dei passi, riduzione dell'oscillazione delle braccia durante la marcia e asimmetria nel movimento. Nelle fasi intermedie si avrà riduzione dell'asimmetria, dovuta alla degenerazione bilaterale di diverse strutture cerebrali, e un generale aggravamento dei sintomi già presenti. Nelle fasi avanzate della patologia l'instabilità posturale e la perdita di forza muscolare aggravano ulteriormente i disturbi della marcia, tanto che il paziente presenterà freezing, aumentato rischio di cadute e talvolta necessità di spostarsi mediante sedia a rotelle (26).
La valutazione dei disordini della marcia viene tradizionalmente valutata dai sub-item 3.10 e 3.11 dell'MDS-UPDRS ma sono disponibili anche sistemi di misurazione quantitativa più sofisticati.

3.1.4.7 Ipomimia

Ipomimia e amimia sono sintomi che consistono rispettivamente nella riduzione e nell'assenza dei movimenti della muscolatura mimica facciale. Sono presenti in diverse patologie, come demenza e depressione, ma costituiscono uno dei tratti clinici peculiari della malattia di Parkinson (27).

Questo sintomo raramente è asimmetrico – come avviene invece per la bradicinesia e diversi altri sintomi motori – e si manifesta precocemente, spesso anche prima della diagnosi di malattia di Parkinson (27).

3.1.4.8 Discinesie

L'effetto indesiderato più debilitante della terapia farmacologica sostitutiva della dopamina è lo sviluppo di discinesia (28), che l'European Parkinson's Disease Association (EPDA) definisce come movimenti "non intesi, incontrollati e involontari". Secondo la definizione fornita dall'EPDA fanno parte delle discinesie contrazioni, spasmi, torsioni e irrequietezza, ma non il tremore. La discinesia non va confusa con i tics, che sono invece movimenti ripetitivi, non ritmici e improvvisi che coinvolgono singoli gruppi muscolari.

Dal momento che la terapia con L-DOPA costituisce un importante fattore di rischio, all'aumentare della durata della terapia aumenta il rischio di sviluppo di questo sintomo.

Le discinesie hanno durata e gravità notevolmente variabili: possono essere rare o manifestarsi per la maggior parte del giorno ed essere fortemente debilitanti o a malapena percettibili.

I principali fattori di rischio per la comparsa di questo tipo di manifestazione patologica sono giovane età, sesso femminile, PD in fase avanzata ed assunzione di elevate dosi di levodopa.

3.1.5 Manifestazioni cliniche non motorie

Le manifestazioni cliniche non motorie della malattia di Parkinson sono:

1. Deficit olfattivi: iposmia e anosmia
2. Disturbi del sonno
3. Disturbi oculari
4. Sintomi psichiatrici: depressione, ansia, apatia, allucinazioni, psicosi
5. Declino cognitivo e demenza
6. Sintomi genitourinari: aumentata frequenza della minzione, urgenza minzionale, riduzione della libido, disfunzioni sessuali
7. Sintomi gastrointestinali: costipazione, ritardato o ridotto svuotamento gastrico
8. Disfagia, disartria, scialorrea, ipofonia
9. Sintomi cardiovascolari: variazioni della pressione arteriosa (posturale, post-prandiale), aritmie (2)

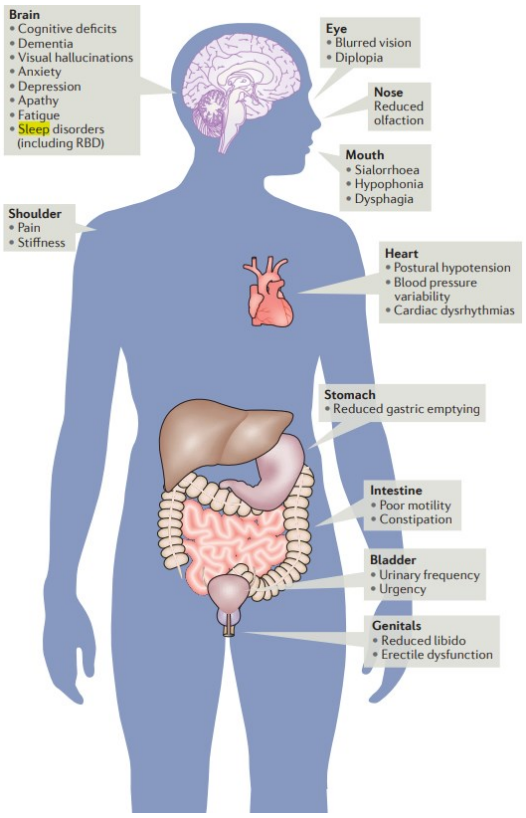


Figura 3: manifestazioni non motorie della malattia di Parkinson (29)

3.1.5.1 Deficit olfattivi

Iposmia e/o anosmia si manifestano in circa il 90% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson, sono bilaterali e possono precedere cronologicamente i sintomi motori (29). La degenerazione mediata da depositi di α-sinucleina a livello dei nuclei olfattivi anteriore potrebbe spiegare la precocità di tale sintomo e sarebbe coerente con l'ipotesi di Braak (*vedi paragrafo 1.3.2*).

3.1.5.2 Disturbi del sonno

I disturbi del sonno interessano la maggior parte dei pazienti affetti da malattia di Parkinson e la loro prevalenza aumenta all'aumentare della durata di malattia (29). Le principali alterazioni riscontrate sono insonnia, sonnolenza diurna e parasonnie. L'insonnia si manifesta con difficoltà di addormentamento e difficoltà di mantenimento del sonno.

Le parasonnie che si presentano in questi pazienti sono pavor notturno con terrore,

sonnambulismo, somniloquio con frequenti vocalizzazioni e sogni vividi, allucinazioni ipnagogiche e ipnopompiche e REM-sleep behaviour disorder (RBD) (1). Quest'ultimo è causato dalla disfunzione dei meccanismi atti all'inibizione del movimento durante il sonno (30) e può essere diagnosticato quando si manifestano comportamenti motori complessi accompagnati da perdita dell'atonia muscolare evidenziata mediante polisonnografia (31). Il RBD si manifesta spesso molto prima dell'esordio dei sintomi motori (29).

Discinesie e distonie dovute alla terapia, incubi, allucinazioni e nicturia contribuiscono allo sviluppo di disturbi del sonno (29,30).

La sindrome delle gambe senza riposo e i disturbi respiratori del sonno sono stati rilevati nei pazienti con malattia di Parkinson ma non c'è consenso sul fatto che esista un aumento della prevalenza rispetto alla popolazione generale (30).

3.1.5.3 Disturbi oculari

È importante studiare i disturbi oculari e i deficit visivi correlati ad essi perché i pazienti affetti da malattia di Parkinson tendono a compensare i deficit motori usando feedback visivi (32).

La secchezza oculare o cheratocongiutivite sicca si manifesta nel 35-60% dei pazienti con PD e potrebbe essere legata a una disfunzione autonomica che coinvolge il sistema nervoso parasimpatico, che innerva le ghiandole lacrimali (32).

I disturbi oculomotori, come deficit di convergenza e saccadi anomale, possono provocare visione offuscata e diplopia. Si stima che la prevalenza della diplopia sia compresa tra il 10 e il 30% (32). Il glaucoma e la neuropatia simulante il glaucoma hanno una prevalenza compresa tra il 16 e il 24% (32). I pazienti con malattia di Parkinson possono presentare ridotta sensibilità al contrasto e alterata percezione del colore.

I deficit visuospaziali – che si manifestano per esempio con un peggioramento delle performance in compiti di percezione dello spazio, della profondità e di rotazione mentale tridimensionale – e visuopercettivi – che vengono evidenziati da compiti di detezione del movimento e riconoscimento facciale – si manifestano frequentemente in pazienti con PD (32).

3.1.5.4 Sintomi psichiatrici: ansia, apatia, depressione, psicosi

Alcuni autori hanno definito "triade non motoria" l'associazione di ansia, apatia e depressione nei pazienti con PD, individuandone il substrato patogenetico nelle alterazioni del sistema serotoninergico e nella deplezione di neuroni dopaminergici (33).

Circa il 60% dei pazienti con malattia di Parkinson presenta un qualche disturbo d'ansia, come disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico o fobia sociale (29). Il fatto che i disturbi d'ansia si manifestino significativamente prima dei sintomi motori suggerisce che il substrato patologico possa essere parzialmente estraneo al sistema nigrostriatale (29).

L'apatia si manifesta in circa il 60% dei pazienti affetti da PD e può essere associata a demenza e depressione o presentarsi in maniera indipendente da entrambe (29).

Si osserva depressione in circa il 35% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson, che saranno colpiti da una forma generalmente più lieve rispetto alla popolazione generale, anche se più frequentemente presenteranno apatia ed anedonia (29). Sono stati descritti tre tipi di depressione nei pazienti con PD: 1) depressione che si presenterebbe anche se i pazienti non fossero affetti da PD 2) depressione che si manifesterebbe anche se il paziente fosse affetto da un'altra malattia altrettanto debilitante 3) depressione direttamente causata dai meccanismi patogenetici sottesi alla malattia di Parkinson (34). In quest'ultimo caso i pazienti non presentano anamnesi patologica positiva per depressione, senso di colpa e pensieri suicidari e frequentemente la malattia di Parkinson esordisce colpendo l'emisoma destro (34).

I pazienti con PD presentano diagnosi di depressione nei 20 anni precedenti all'esordio dei sintomi motori più frequentemente rispetto a un gruppo di controllo (35).

I sintomi psicotici più frequenti nei pazienti con malattia di Parkinson sono allucinazioni visive e false credenze (29). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di psicosi sono malattia di lunga durata o in fase avanzata, RBD, depressione, declino cognitivo e farmaci ad azione dopaminergica (anche se non sono sufficienti né necessari a causare psicosi) (36).

3.1.5.5 Declino cognitivo e demenza

Il declino cognitivo compare nel 20-30% dei pazienti (1). Uno studio australiano ha rilevato che l'83% dei pazienti affetti da PD sopravvissuti dopo 20 anni di follow-up presentava demenza (37). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di demenza sono l'età avanzata e la lunga durata di malattia. I pazienti con la forma PIGD di PD sono maggiormente a rischio rispetto a quelli TD (29).
La demenza ad esordio tardivo è caratterizzata da deficit nella capacità di riconoscimento, scarsi risultati nei test di costruzione visuospaziale e perdita della memoria episodica e semantica (29). Le somiglianze dal punto di vista clinico ed anatomopatologico tra demenza da PD e demenza da corpi di Lewy rendono molto difficile effettuare diagnosi differenziale tra queste patologie.

3.1.5.6 Sintomi genitourinari

Lo stato di iper-reflessia del muscolo detrusore della vescica può essere presente nella malattia di Parkinson e determina urgenza minzionale, pollachiuria e nicturia. Si ipotizza che tale condizione patologica sia legata prevalentemente alla disfunzione dei gangli della base, che esercitano un ruolo di inibizione della contrazione muscolare.
Nel maschio può presentarsi disfunzione erettile, mentre nella femmina può comparire anorgasmia.

3.1.5.7 Sintomi gastrointestinali

L'intero tubo digerente è interessato dalla malattia di Parkinson.
Le principali manifestazioni a livello orale saranno un aumento della frequenza di patologie parodontali, carie, scialorrea e alterazioni del gusto (38). La scialorrea è un sintomo particolarmente invalidante perché rende difficile mangiare e parlare, è causa di imbarazzo in contesti sociali e favorisce la proliferazione di batteri e lo sviluppo di polmonite ab ingestis (38).
I sintomi legati alla deglutizione sono disfagia orofaringea e/o esofagea (29). La prevalenza di questi sintomi è difficile da stimare perché talvolta i pazienti affetti da disfagia orofaringea non lamentano fastidi ma agli esami strumentali viene rilevata. La prevalenza di tale sintomo oscilla tra 35% (disfagia soggettiva) e 80%

(disfagia rilevata strumentalmente) (38). Questa condizione aumenta sensibilmente il rischio di polmonite ab ingestis.
La prevalenza di gastroparesi nei pazienti con PD si stima che sia tra il 70 e il 100% e si manifesta con nausea, conati, vomito e senso di sazietà precoce (39). La gastroparesi aumenta il rischio di malnutrizione e può interferire con il corretto assorbimento di L-DOPA assunta per os (39).
Le alterazioni patologiche delle secrezioni gastrica e pancreatica, della continenza della valvola ileocecale e del complesso motorio migrante possono favorire una sovracrescita della flora batterica del piccolo intestino (SIBO) (38).
La stipsi nei pazienti con malattia di Parkinson ha una prevalenza di circa l'80-90% e si può manifestare anche diversi anni prima dell'esordio dei sintomi motori (38). Farmaci con azione anticolinergica e dopaminergica possono aggravare la stipsi (38).

3.1.5.8 Manifestazioni cardiovascolari

Sintomi cardiovascolari dovuti a disfunzioni del sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico) si osservano nell'80% dei pazienti con PD (29). L'ipotensione ortostatica si manifesta in più del 50% dei pazienti ed è riscontrabile in qualsiasi fase della patologia (40). Questi pazienti possono avere un repentino abbassamento della pressione anche di 20 mmHg per la sistolica e 15 mmHg per la diastolica. Lamenteranno disturbi visivi, vertigine, ipostenia e sincope (1).
Talvolta si osservano anche ipertensione notturna con paziente in posizione supina e ipotensione postprandiale (29).

3.1.6 Diagnosi

La diagnosi della malattia di Parkinson è clinica e si basa sul riconoscimento dei sintomi motori ma nell'ultimo aggiornamento dei criteri diagnostici definiti dalla Movement Disorders Society (MDS) nel 2015 viene attribuita notevole importanza anche alle manifestazioni non motorie della patologia (19).
Le più recenti linee guida fornite dalla MDS prescrivono di definire innanzitutto la sintomatologia motoria, ovvero bradicinesia accompagnata da tremore a riposo e/o rigidità. Una volta individuata la presenza di parkinsonismo si indagherà se questo sia dovuto a malattia di Parkinson, valutando tre categorie di caratteristiche

diagnostiche: 1) criteri di esclusione assoluta 2) red flags che suggeriscono l'assenza di PD 3) criteri di supporto alla diagnosi di PD.

Questi criteri diagnostici permettono di effettuare la diagnosi con due diversi livelli di certezza: malattia di Parkinson clinicamente stabilita (bassa sensibilità ma alta specificità) e malattia di Parkinson probabile (bilancia sensibilità e specificità).

Si diagnostica PD clinicamente stabilito quando è presente bradicinesia associata tremore a riposo e/o rigidità, non sono presenti criteri di esclusione assoluta, non sono presenti red flags e sono presenti almeno 2 criteri di supporto.

Si diagnostica PD probabile quando è presente bradicinesia associata tremore a riposo e/o rigidità, non sono presenti criteri di esclusione assoluta, non sono presenti più di 2 red flags e i criteri di supporto sono in numero pari o superiore alle red flags.

Supportive criteria
(Check box if criteria met)

☐ 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
  a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
  b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
☐ 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
☐ 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
☐ 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

☐ 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
☐ 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
☐ 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria[31] within the first 5 y of disease
☐ 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
☐ 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
☐ 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
☐ 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
☐ 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
☐ 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags

☐ 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
☐ 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
☐ 3. Early bulbar dysfunction: **severe** dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
☐ 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
☐ 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
  a) Orthostatic hypotension[32]—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
  b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
☐ 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
☐ 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
☐ 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
☐ 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
☐ 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, **and** no side predominance is observed on objective examination

3.1.7 Terapie tradizionali

Le terapie agiscono sui sintomi motori e non motori ma ad oggi non sono disponibili farmaci disease-modifying (41). La terapia dei sintomi motori si fonda sull'utilizzo di farmaci ad azione dopaminergica, mentre gli altri sintomi richiedono approcci diversi, basati sul potenziamento dell'attività serotononinergica o colinergica. La fisioterapia permette di ottenere miglioramenti per quanto riguarda i sintomi motori, la marcia e la qualità della vita (42). I pazienti che presentano peggioramento dei sintomi, tremore resistente alla terapia e discinesie possono trarre beneficio da preparazione enteriche di L-DOPA e carbidopa o dalla deep brain stimulation (DBS) (41).

3.1.7.1 Levodopa

La levodopa (L-3,4-diidrossifenilalanina) è un amminoacido non proteico a partire dal quale viene sintetizzata la dopamina. Il processo di produzione della dopamina endogena ha inizio a partire dalla tirosina, un amminoacido che attraversa la barriera emato-encefalica (BEE), viene trasportato all'interno del neurone dopaminergico ed è trasformato in levodopa mediante una reazione catalizzata dall'enzima tirosina-idrossilasi. La decarbossilazione della levodopa, catalizzata dall'enzima dopa-decarbossilasi, porta alla sintesi di dopamina (1). La dopamina presente nello spazio pre-sinaptico viene metabolizzata dagli enzimi monoaminoossidasi (MAO) e catecol-O-metil-transferasi (COMT) e pertanto alcune formulazioni di levodopa sono associate a inibitori dei suddetti enzimi (1).
La somministrazione di un precursore della dopamina è finalizzata a correggere il deficit di dopamina – che si manifesta in particolar modo a livello nigrostriatale – dovuto alla degenerazione neuronale che caratterizza la malattia di Parkinson.
La levodopa è il gold standard per il trattamento di PD. Presenta maggiore efficacia rispetto a tutte le altre terapie farmacologiche e ha un impatto significativamente positivo sui sintomi motori, sulla disabilità, sulla qualità della vita e sulla longevità dei pazienti (43). Quasi tutti i pazienti rispondono al trattamento con levodopa, tanto che la mancanza di efficacia porta a mettere in discussione la diagnosi di malattia di Parkinson.

La farmacocinetica della levodopa è complessa e spiega perché la dose somministrata oralmente raggiunga le strutture cerebrali target in concentrazioni modeste. L'assorbimento intestinale avviene a livello di una regione limitata a livello del duodeno e del digiuno prossimale e sfrutta dei trasportatori per amminoacidi. Questo fa sì che una dieta fortemente proteica possa interferire con l'assorbimento intestinale di levodopa. Successivamente il farmaco viene in buona parte eliminato in seguito al metabolismo di primo passaggio epatico, alla distribuzione a livello della muscolatura scheletrica e alla trasformazione in metil-dopa mediata da COMT (43). L'inibizione di quest'ultimo mediante farmaci come entacapone o tolcapone permette di estendere di circa 20-30 minuti la durata dell'effetto di una singola dose di levodopa (43).

Alla levodopa sono associati anche effetti indesiderati acuti mediati dalla dopamina, come nausea, vomito e ipotensione ortostatica, che sono causati dall'attivazione della zona postrema, non ricoperta dalla BEE (5). La somministrazione di un inibitore periferico della dopa-decarbossilasi (come carbidopa e benserazide) permette di prevenire la comparsa di queste manifestazioni (5). Questi farmaci vengono somministrati in rapporto fisso con la levodopa e, dal momento che non superano la BEE, non interferiscono con l'attività dopaminergica a livello del SNC.

Gli effetti indesiderati di tipo motorio associati alla levodopa consistono in fluttuazioni della risposta motoria – saranno presenti dei periodi ON-state medication in cui il farmaco è efficace e dei periodi OFF in cui non lo è – e comparsa di discinesie (*vedi 1.4.8*), che generalmente si manifestano nei periodi ON. Il fenomeno del wearing off consiste in una progressiva riduzione della durata dell'efficacia di una singola dose di levodopa. Il delayed-on e il no-on sono due fenomeni che consistono rispettivamente nel ritardo e nell'assenza di efficacia della dose di levodopa.

Si ipotizza che questi effetti indesiderati siano dovuti ad una stimolazione fasica e discontinua dei recettori dopaminergici striatali, che differisce quindi dalla stimolazione continua data dalla dopamina fisiologica (2).

Gli effetti indesiderati di tipo non motorio comprendono invece sonnolenza, confusione, allucinazioni e difficoltà a controllare gli impulsi (2).

In seguito alla progressione della malattia sarà necessario aumentare la frequenza e le dosi di levodopa (41).

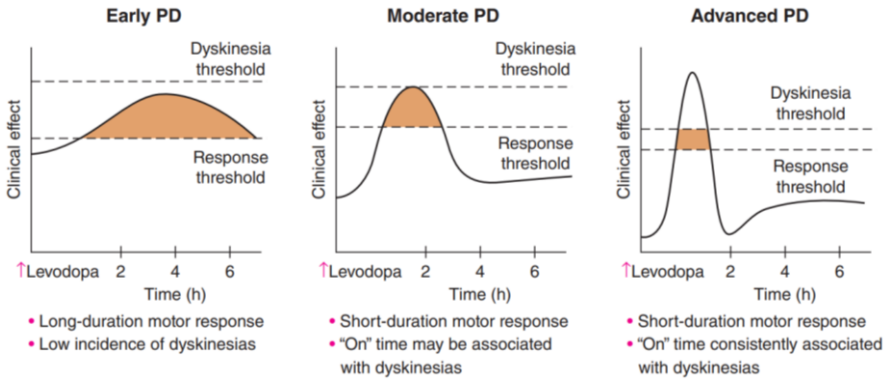


Figura 4 (5)

All'aumentare della durata di malattia compaiono nuove manifestazioni patologiche, anche di natura non motoria, sulle quali la levodopa ha scarsa efficacia. Le principali tra queste sono le cadute e la demenza, che infatti hanno una patogenesi scarsamente riconducibile alla deplezione dopaminergica (5).

Al fine di ridurre le fluttuazioni motorie e la comparsa di discinesie sono state messe a punto nuove formulazioni di levodopa, progettate al fine di garantire una somministrazione costante che possa mimare più fedelmente la stimolazione continua data dalla dopamina fisiologica (2). Tra queste figurano preparazioni a somministrazione enterica, sottocutanea e inalatoria, la cui trattazione verrà approfondita nei paragrafi 1.1.8.

3.1.7.2 Agonisti dopaminergici

Sono farmaci che agiscono direttamente sui recettori dopaminergici post-sinaptici. A differenza della levodopa, non richiedono attivazione mediata da enzimi e non competono con altre sostanze per l'assorbimento intestinale, il trasporto nel sangue e il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica (5).

I primi farmaci di questo tipo, come pergolide, bromocriptina, cabergolina e lisuride, derivano dall'ergot e sono quindi definiti ergolinici, ma oggi sono impiegati molto raramente perché si è osservato che possono causare valvulopatie cardiache e fibrosi polmonare e peritoneale (1). Oggi sono stati quasi completamente sostituiti da agonisti dopaminergici non ergolinici, come l'apomorfina, il pramipexolo, il ropinirolo ed il piribedil (1). Il ropinirolo e il

pramipexolo sono somministrabili oralmente e sono in commercio preparazioni a rilascio immediato o prolungato (5). L'apomorfina ha un'efficacia simile a quella della levodopa ma va somministrata per via parenterale e ha una durata d'azione inferiore, che la rende quindi utile nel trattamento acuto dei periodi OFF (5).
Questi farmaci possono essere utilizzati in monoterapia nelle fasi precoci della malattia di Parkinson o in associazione alla levodopa nelle fasi più avanzate (2).
I principali effetti indesiderati sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica, sonnolenza diurna, edemi declivi agli arti inferiori, allucinazioni, stato confusionale e mancato controllo degli impulsi (1).

3.1.7.3 Inibitori della MAO-B

Come spiegato al paragrafo 1.7.1, la MAO-B favorisce la degradazione della dopamina una volta che questa è stata rilasciata nella fessura sinaptica. I principali farmaci appartenenti a questa categoria sono la selegilina e la rasagilina e agiscono entrambi come inibitori irreversibili della MAO-B (1).
Possono essere utilizzati in monoterapia nelle fasi precoci della malattia di Parkinson perché permettono di migliorare la sintomatologia senza esporre il paziente agli effetti indesiderati caratteristici della levodopa o nelle fasi avanzate in politerapia perché permettono di ridurre le fluttuazioni motorie e le dosi di levodopa (2).
La safinamide è un inibitore reversibile della MAO-B ed esercita attività dopaminergica e glutammatergica (44). Viene utilizzata nelle fasi intermedie e avanzate della malattia di Parkinson in associazione alla levodopa, permettendo di ridurre le fluttuazioni motorie e le discinesie (44)

3.1.7.4 Inibitori di COMT

L'inibizione della dopa-decarbossilasi fa sì che il metabolismo della levodopa si basi sull'azione della catecol-O-metil-transferasi. L'inibizione di quest'ultimo aumenta significativamente l'emivita della levodopa e permette quindi di aumentare la durata dei periodi ON e di migliorare la sintomatologia motoria (2). I farmaci di questo tipo approvati sono tolcapone, entacapone e opicapone (che ha

una durata d'azione maggiore) (2). Stalevo® è un farmaco contenente levodopa, carbidopa ed entacapone.
I principali effetti indesiderati sono nausea, vomito e aumento delle discinesie. Possono essere controllati riducendo del 20-30% la dose di levodopa (5). Sono stati osservati dei casi di epatite fulminante dovuta a tolcapone, la cui somministrazione richiede quindi monitoraggio periodico della funzionalità epatica (5).

3.1.7.5 Anticolinergici

Alcuni farmaci ad azione anticolinergica, come il triesifenidile e la benztropina, venivano impiegati in passato per il trattamento dei sintomi motori ma oggi sono stati quasi completamente soppiantati dagli agonisti dopaminergici (2). Nonostante riducano il tremore, favoriscono la comparsa di declino cognitivo, disfunzioni urinarie e glaucoma (5). Oggi vengono impiegati quasi esclusivamente nei pazienti anziani con tremore severo.
Gli inibitori della colinesterasi determinano miglioramento dei sintomi cognitivi ma peggioramento del tremore (45).

3.1.7.6 Amantadina

È un farmaco che agisce come antagonista dei recettori glutammatergici NMDA ed esercita un'azione anticolinergica (2). Viene usato prevalentemente per trattare le discinesie nei pazienti con malattia di Parkinson avanzata (5). I principali effetti indesiderati sono declino cognitivo, livedo reticularis e aumento di peso. La terapia con amantadina va interrotta gradualmente (5).

3.1.7.7 Farmaci ad azione serotoninergica

Il buspirone è un antidepressivo che agisce come agonista dei recettori 5-HT1A e dei recettori adrenergici α1. Alcune osservazione aneddotiche rilevano l'efficacia di tale farmaco nella riduzione delle discinesie (2).
La primavanserina è un antidepressivo che agisce come agonista inverso dei recettori 5-HT2A ed è stato recentemente approvato per il trattamento delle psicosi indotte da farmaci dopamimetici (2).

3.1.8 Terapie avanzate

DBS, Duodopa® e somministrazione di apomorfina sono le principali terapie avanzate utilizzate oggi nel trattamento della malattia di Parkinson. Vengono impiegate quando le fluttuazioni motorie peggiorano, fino a costringere il paziente a periodi di immobilità, e la terapia con levodopa orale o agonisti dopaminergici orali o transdermici determina la comparsa di discinesie (46,47). Solitamente questi effetti indesiderati associati alla levodopa compaiono dopo 3-5 anni di terapia in 1/3 dei pazienti e in quasi tutti i pazienti dopo 10-12 anni (48).

Queste terapie, pur sfruttando meccanismi d'azione differenti, mirano tutte a mimare la stimolazione continua e non intermittente data dalla dopamina presente nella substantia nigra di un individuo sano.

L'introduzione di queste terapie permette di abbassare il dosaggio della terapia con levodopa e quindi di ridurre la frequenza di comparsa degli effetti indesiderati associati ad essa.

3.1.8.1 Apomorfina

L'apomorfina è un agonista dei recettori D1 e D2. Viene somministrata mediante iniezioni intermittenti (raro) o infusione sottocutanea continua (frequente) e si è dimostrata efficace nel trattamento dei sintomi motori, nell'aumento della durata dei periodi ON, nella riduzione delle discinesie, nella riduzione del dosaggio di levodopa e nel migliorare la qualità di vita (46,49).

Il vantaggio di questo trattamento rispetto alle altre procedure avanzate è quello di essere meno invasivo.

Gli effetti indesiderati di tipo dopaminergico (nausea, sonnolenza e ipotonia) e le reazioni topiche nel sito di iniezione sono solitamente lievi e trattabili. Solo in rari casi le reazioni cutanee e la sonnolenza possono portare all'interruzione del trattamento (50). Possono manifestarsi anche effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico, come mancanza di controllo degli impulsi e allucinazioni.

3.1.8.2 Duodopa®

Duodopa® è un gel intestinale a base di levodopa e carbidopa. Viene usato per trattare i pazienti con discinesie e fluttuazioni motorie (47). Il gel viene somministrato direttamente nel duodeno con una pompa portatile attraverso un

sondino permanente mediante gastrostomia endoscopica percutanea (Duodopa: Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto, AIFA https://bit.Ly/3PwtQZR, n.d.).
È stato osservato che l'andamento delle fluttuazioni motorie correla coi livelli plasmatici di levodopa (131). È stata quindi sviluppata questa tecnica di somministrazione, che mira a mantenere stabili i livelli plasmatici di levodopa sfruttando due strategie: 1) carbidopa inibisce dopa-decarbossilasi, l'enzima che a livello periferico catalizza la trasformazione di levodopa in dopamina, impedendone così il trasporto a livello del SNC e inducendo alcuni effetti indesiderati 2) la somministrazione continua per via intra-intestinale permette di evitare le fluttuazioni nell'assorbimento dovute alla motilità gastrica e alla competizione per i trasportatori intestinali degli amminoacidi (47).
È stata dimostrata l'efficacia di questo trattamento nel miglioramento della sintomatologia motoria e della qualità della vita dei pazienti affetti da malattia di Parkinson (47).
Gli effetti indesiderati di questa terapia possono essere legati alla gastrostomia (peritonite, infiammazione, infezioni), al sistema di infusione (dislocazione, malfunzionamento di componenti) o al principio attivo (disturbi motori e non motori associati alla levodopa e alla dopamina discussi in precedenza) (47).

3.1.8.3 DBS

La stimolazione cerebrale profonda (o deep brain stimulation o DBS) verrà trattata nei paragrafi 3.3 e seguenti.

3.2 GANGLI DELLA BASE

3.2.1 Anatomia dei gangli della base

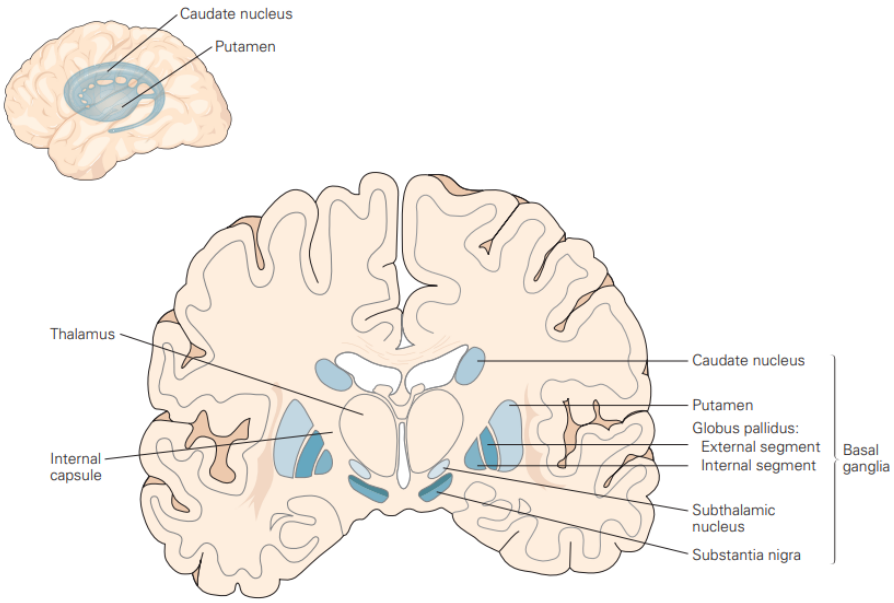


Figura 5. Anatomia dei gangli della base (5)

I gangli della base (o nuclei della base) sono regioni sottocorticali cerebrali composte da sostanza grigia e si trovano lateralmente a talamo e ipotalamo (52). Consistono in diverse strutture: nucleo caudato, putamen, globo pallido, substantia nigra e nucleo subtalamico (53).

Il nucleo caudato presenta forma a C ed è lungo circa 7 cm. Può essere suddiviso in testa (anteriore), corpo (superiore e posteriore) e coda (52).

Il nucleo lenticolare è chiamato in tale modo perché ha la forma di una lente biconvessa. Consta di due parti: putamen e globo pallido. Il putamen si trova lateralmente e forma lo striato (o neostriato) insieme al nucleo caudato. Queste due strutture sono separate dalla capsula interna e forniscono la maggior parte degli input ai gangli della base poiché ricevono proiezioni dalla corteccia cerebrale, dal talamo e dal tronco encefalico (53).

Il globo pallido si trova medialmente e fa parte del diencefalo (52). È formato da due strutture adiacenti: il globo pallido interno ed il globo pallido esterno. Il primo è la struttura adibita ad output principale dei gangli della base, mentre il secondo fa parte del circuito interno ad essi (53).

La substantia nigra è formata da due nuclei distinti: pars compacta e pars reticulata. Il primo è formati da neuroni dopaminergici che proiettano allo striato ed agli altri

nuclei dei gangli della base, mentre il secondo è adibito all'output delle informazioni elaborate (53).

Il nucleo subtalamico è una piccola massa di sostanza grigia situata tra il talamo e la substantia nigra. Riceve proiezioni da globo pallido esterno, corteccia cerebrale, talamo e tronco encefalico, mentre proietta alla pars reticulata della substantia nigra ed al globo pallido (53).

3.2.2 Fisiologia dei gangli della base

L'idea secondo la quale i gangli della base sono coinvolti unicamente nell'elaborazione dei movimenti si sviluppò alla luce di due evidenze: il coinvolgimento di queste strutture cerebrali in alcune malattie del movimento – come la malattia di Parkinson e la malattia di Huntington – e l'osservazione della presenza di proiezioni al talamo e alla corteccia cerebrale (53). Oggi sappiamo che le proiezioni dei gangli della base si estendono a molteplici strutture e che essi sono coinvolti in processi come l'apprendimento motorio, le funzioni esecutive, la regolazione del comportamento e delle emozioni e nella patogenesi di diverse patologie neuropsichiatriche (53,54).

I gangli della base ed i nuclei ad essi associati possono essere categorizzati come nuclei di input, nuclei di output e nuclei intrinseci. Alla prima categoria appartengono il nucleo caudato, il putamen e il nucleus accumbens. Ricevono input prevalentemente dalla corteccia, dal talamo e dalla substantia nigra. Della seconda categoria fanno parte il globo pallido interno e la pars reticulata della substantia nigra. Hanno la funzione di proiettare le informazioni elaborate dai gangli della base al talamo. I nuclei intrinseci sono il nucleo subtalamico, la pars compacta della substantia nigra ed il globo pallido esterno. A livello di queste strutture avviene l'elaborazione dell'informazione proveniente dai nuclei di input e diretta ai nuclei di output. (54). Il modello classico dell'organizzazione funzionale dei gangli della base fu elaborato negli anni '80 e si fonda sul concetto del loop cortico-basale-talamo-corticale: l'informazione motoria proveniente dalla corteccia raggiunge lo

striato, viene elaborata dal circuito formato dai gangli della base, passa attraverso il talamo e viene infine proiettata alla corteccia (55).

Queste strutture formano la via diretta e la via indiretta: la prima eccita l'attività corticale e favorisce così il movimento, mentre la seconda esercita un'azione inibitoria sulla corteccia. Il bilanciamento tra l'attivazione delle due vie rende

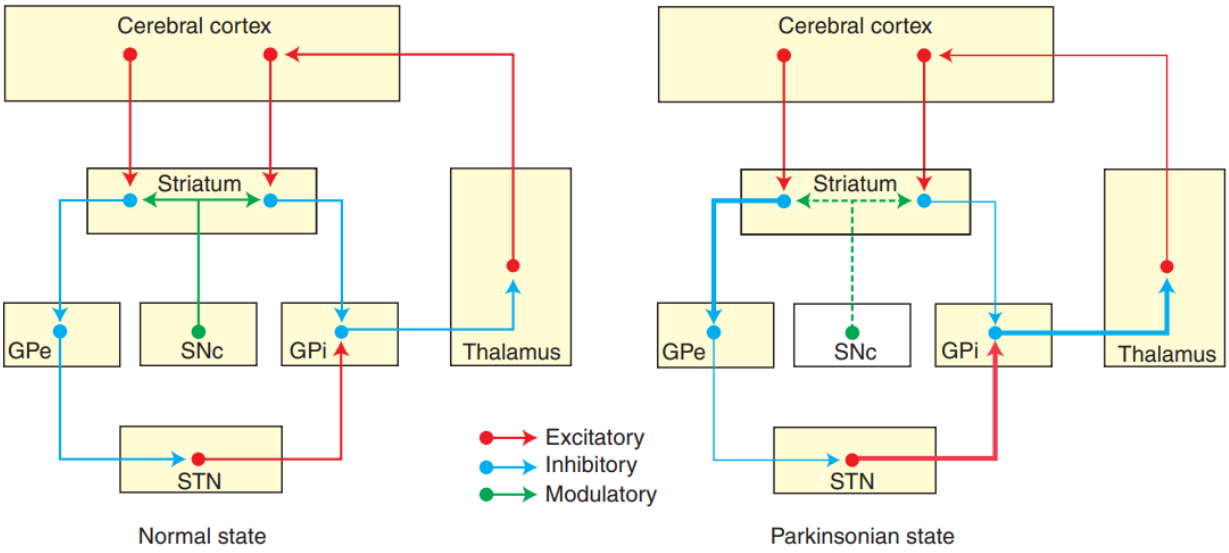


Figura 6. Via diretta e via indiretta (54)

possibile lo svolgimento di compiti motori, anche complessi. Nel Parkinson, il danno striatale induce da un lato l'alterazione della via diretta che si estrinseca in una maggiore inibizione del globo pallido interno, che non potrà quindi inibire il talamo, il quale andrà ad eccitare liberamente la corteccia, inducendo ad esempio le discinesie. Allo stesso tempo si ha una rimodulazione della via indiretta, formata invece da striato, globo pallido esterno, nucleo subtalamico, globo pallido interno e talamo che determina l'inibizione della corteccia, ostacolando quindi il movimento, alla base quindi della bradicinesia e del freezing.

Negli anni a venire le seguenti evidenze sperimentali hanno messo in discussione tale modello rendendo necessaria una sua integrazione: 1) le lesioni delle vie di output dei gangli della base dovrebbero ridurre l'inibizione della proiezione talamo-corticale, facilitando il movimento, ma è stato osservato che le lesioni del globo pallido riducono le discinesie 2) le lesioni del globo pallido interno o del nucleo subtalamico sono associate a un miglioramento dei sintomi motori nei pazienti con malattia di Parkinson (54).

Oggi conosciamo diversi loop che permettono l'interazione tra le strutture corticali e i gangli della base e che sono coinvolti nella facilitazione o nell'inibizione del movimento. I gangli della base possono essere suddivisi in domini – motorio, associativo e limbico/emozionale – sulla base delle strutture corticali alle quali essi proiettano (54).

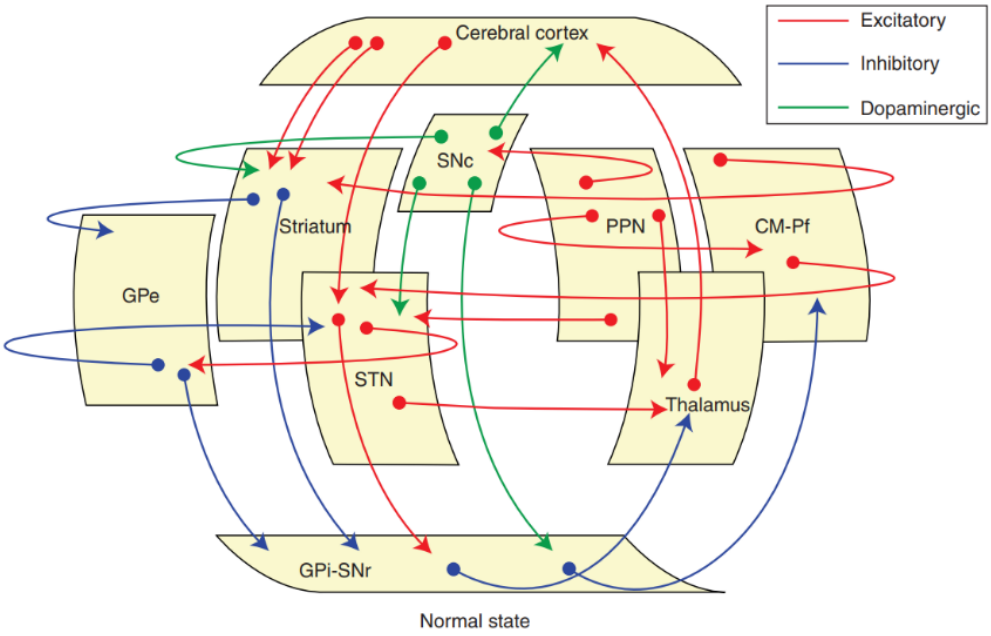


Figura 7. Circuiti funzionali che coinvolgono i gangli della base (54)

3.2.3 Gangli della base nella malattia di Parkinson

La deplezione dopaminergica dovuta alla degenerazione della pars compacta della substantia nigra determina una disfunzione dei neuroni spinosi GABAergici che costituiscono le proiezioni dallo striato al globo pallido interno ed esterno. Tale fenomeno è dovuto alla presenza di recettori D1 e D2 sui neuroni spinosi che proiettano rispettivamente al globo pallido interno ed esterno. Quando è presente una deplezione dopaminergica vengono quindi favorite l'inibizione della via diretta e l'attivazione della via indiretta (54). È stato osservato in modelli murini che l'attivazione selettiva dei neuroni spinosi che presentano recettori D2 (quindi della via indiretta) determina la comparsa di alcuni sintomi della malattia di Parkinson (freezing, bradicinesia, difficoltà nell'iniziare il movimento), mentre l'attivazione dei neuroni spinosi con recettori D1 (quindi della via diretta) riduce la gravità di tali sintomi (56).

La figura 8 permette di confrontare l'uptake di DOPA marcata con fluoro radioattivo in un soggetto sano e in un soggetto che ha un fratello gemello affetto da malattia di Parkinson.

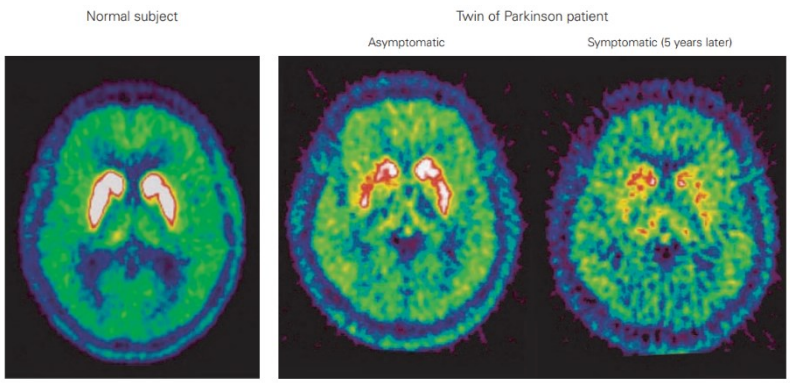


Figura 8: riduzione dell'uptake di DOPA in seguito al progredire della patologia (5)

Il putamen, il nucleo subtalamico e il globo pallido interno mostrano una maggiore reattività agli stimoli periferici e tale fenomeno compromette il fisiologico processo di selezione degli stimoli corticali (54).

Il fatto che i neuroni dei gangli della base scarichino in maniera sincrona è caratteristico della malattia di Parkinson e non si osserva nei soggetti sani (57). Si suppone che tale alterazione elettrofisiologica si possa associare allo sviluppo di acinesia e tremore a riposo (53).

Nella malattia di Parkinson si osservano difficoltà nell'eseguire i movimenti in modo automatico e una maggiore necessità di controllo volontario del movimento, che si manifestano con difficoltà nell'eseguire movimenti diversi in modo simultaneo. Si ipotizza che tali manifestazioni patologiche siano dovute alla disfunzione dei circuiti dei gangli della base, che hanno un importante ruolo nel processo di apprendimento motorio (53).

I sintomi non motori che caratterizzano la malattia di Parkinson si suppone che siano dovuti a due fenomeni 1) l'alterata attività delle regioni corticali che ricevono proiezioni dai gangli della base 2) il coinvolgimento di molteplici aree cerebrali nel processo di neurodegenerazione mediato dall'accumulo di α-sinucleina (57).

3.2.4 Gangli della base e patologie correlate alla loro disfunzione

La distonia è una malattia del movimento caratterizzata da movimenti anomali involontari e alterazione della postura dovuti a contrazioni muscolari intermittenti o sostenute (58). In questa patologia, così come nella malattia di Parkinson, si osservano un aumento dell'attività della via indiretta e alterazioni nei pattern di scarica delle cellule del globo pallido interno (57).

L'emiballismo è una malattia del movimento di tipo ipercinetico caratterizzata da movimenti involontari, violenti, grossolani e ampi che interessano l'arto superiore e inferiore di uno stesso lato del corpo (59). La patologie di tipo ipercinetico si associano ad un'iperattività della via diretta, che in questo caso è determinata da lesioni (solitamente di tipo ischemico) del nucleo subtalamico controlaterale agli arti interessati dai movimenti involontari (53).

La malattia di Huntington è una malattia neurologica ereditaria che si manifesta con sintomi motori (corea, distonia, ridotta coordinazione, alterazioni della motilità oculare) e non motori (depressione, declino cognitivo, disturbi del comportamento) (60). Le alterazioni patologiche coinvolgono inizialmente lo striato, determinando un'inibizione della via indiretta e, conseguentemente, la comparsa di disturbi di tipo ipercinetico. Nelle fasi più avanzate la malattia si manifesta con un fenotipo acinetico, probabilmente causato dalla degenerazione dei neuroni striatali che proiettano al globo pallido interno e della pars reticulata della substantia nigra (53).

Le disfunzioni dei circuiti non motori che coinvolgono i gangli della base, il talamo e la corteccia favoriscono l'insorgenza dei disturbi cognitivi e comportamentali che compaiono nelle patologie del movimento e nelle patologie primariamente psichiatriche, come disturbo ossessivo-compulsivo, sindrome di Tourette, disturbo d'ansia generalizzato, schizofrenia, disturbo da addiction e depressione (53,61).

3.3 La stimolazione cerebrale profonda

La stimolazione cerebrale profonda (o deep brain stimulation o DBS) è una procedura terapeutica avanzata di tipo neurochirurgico che consiste nello stimolare una regione del sistema nervoso centrale mediante una corrente elettrica trasmessa da elettrodi impiantati e connessi a un generatore di impulsi (62). Viene utilizzata nel trattamento della malattia di Parkinson, del tremore essenziale, delle distonie, del disturbo ossessivo-compulsivo, dell'epilessia e del dolore cronico (63). In

questa sede verrà trattata l'applicazione di questa tecnologia come terapia per la malattia di Parkinson.

3.3.1 Storia

Negli anni '60, prima dell'avvento della levodopa, l'unico trattamento farmacologico per la malattia di Parkinson consisteva nella somministrazione di anticolinergici per ridurre il tremore. Esisteva però una terapia chirurgica: la lesione selettiva del globo pallido interno o del talamo ventrolaterale attuata mediante tecnica stereotattica (64). Dal momento che la talamotomia risultava efficace nella riduzione del tremore, il sintomo più evidente e socialmente invalidante, il talamo divenne il target preferito in questo tipo di intervento chirurgico. Questa procedura cadde in disuso in seguito all'introduzione della levodopa.

A partire dal 1985 il neurochirurgo svedese Laitinen riportò in auge i trattamenti chirurgici per il trattamento della malattia di Parkinson (64). Egli osservò che la pallidotomia ventroposterolaterale permetteva di ridurre non solo il tremore, ma anche rigidità, bradicinesia e le discinesie indotte dalla levodopa (65).

Il principale limite delle tecniche chirurgiche che si basano sulla lesione del globo pallido o del talamo risiede negli effetti indesiderati che determinano quando vengono applicate bilateralmente: disfonia, disfagia e turbe dell'equilibrio (66). Applicarle monolateralmente permette di ottenere un miglioramento della sintomatologia solo nell'emisoma controlaterale a quello della lesione.

Negli anni '50 e '60 si tentò per la prima volta di usare la DBS per trattare il dolore cronico e alcune patologie psichiatriche ma la spinta allo sviluppo di questa tecnologia venne fornita dalla nascita dei pacemaker cardiaci impiantabili (64). Fu così che a metà degli anni '70 vennero messi in commercio i primi device capaci di sfruttare l'elettrostimolazione per trattare il dolore cronico (64).

Nel 1987 i francesi Benabid e Pollak stavano svolgendo una regolare procedura di talamotomia quando notarono che applicando mediante un elettrodo una stimolazione ad alta frequenza (100-130 Hz) al nucleo ventrale intermedio del talamo si otteneva la cessazione del tremore senza intaccare la forza e la destrezza nei movimenti (67). Venne quindi impiantato un elettrodo permanente. Il miglioramento clinico del paziente e il fatto che la procedura fosse reversibile,

modulabile e – a differenza di pallidotomia e talamotomia – applicabile bilateralmente portò alla nascita di una nuova terapia e alla sua diffusione (64).
Siegfried e Lippitz nel 1994 pubblicarono un articolo in cui evidenziavano come l'elettrostimolazione del globo pallido ventroposterolaterale determinasse un miglioramento clinico per quanto riguarda acinesia, discinesia e fluttuazioni motorie (68). Anche questa procedura può essere effettuata bilateralmente.
Dal momento che tra il 1990 e il 1993 diverse evidenze sperimentali provenienti da primati non umani avevano evidenziato un miglioramento clinico in seguito alla stimolazione ad alta frequenza del nucleo subtalamico (STN), si applicò tale procedura a pazienti umani (64). Venne rilevato che DBS-STN determinava un miglioramento di acinesia, rigidità, tremore e fluttuazioni motorie e permetteva di ridurre la posologia della terapia con levodopa e, conseguentemente, la gravità delle discinesie (69).
La DBS del globo pallido interno o del nucleo subtalamico è diventata la tecnica chirurgica più diffusa al mondo per il trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato dopo essere stata valutata sicura ed efficace dalla FDA e dalla International Parkinson and Movement Disorders Society (64).

3.3.2 Componenti

Il neurostimolatore o generatore di impulsi impiantabile viene solitamente posto al di sotto della clavicola ed ha la funzione di generare la corrente elettrica che verrà trasmessa agli elettrodi. In prossimità di questi si formerà quindi un campo elettrico che agirà sui canali ionici di membrana degli assoni adiacenti, determinando così la depolarizzazione dei neuroni (63). Il generatore di impulsi è collegato a una batteria ricaricabile (durata 15-25 anni) o non ricaricabile (3-5 anni) (62,64).
L'intensità di corrente è determinata da due fattori: 1) la differenza di potenziale del generatore 2) l'impedenza complessiva del circuito, che in questo caso è formato dall'apparecchiatura per la DBS e dal paziente. Nei primi generatori di impulsi, definiti voltage-controlled, l'intensità di corrente era determinata unicamente dalla differenza di potenziale del generatore. Dal momento che in questo modo si otteneva una corrente di intensità variabile (in funzione dell'impedenza del circuito), sono stati sviluppati successivamente dei generatori current-controlled, che producono una corrente costante e indipendente

dall'impedenza del sistema. I generatori current-controlled determinano una riduzione delle fluttuazioni del voltaggio nei tessuti vicini agli elettrodi (70).
La forma dell'onda elettrica generata dal neurostimolatore ha importanti ripercussioni sull'attività neurale ed è dipendente da due fattori: frequenza e ampiezza. Le frequenze più alte provocano una maggiore inibizione. All'aumentare dell'ampiezza aumenta il volume di tessuto nervoso coinvolto e quindi il rischio di effetti off-target (63).
Gli elettrodi possono essere di tipo stimolatorio oppure avere funzione di registrazione dell'attività elettrica. Per quanto riguarda la stimolazione si può avere una configurazione monopolare (è presente solo un catodo) o bipolare (sono presenti catodo e anodo). La configurazione monopolare permette di agire su regioni più estese ma determina una densità di corrente inferiore, mentre la configurazione bipolare permette di sviluppare una maggiore densità di corrente in una regione più ristretta. Può essere presente un elettrodo con funzione di registrazione oppure tale funzione può essere svolta da uno degli elettrodi con funzione stimolatoria. (63).

3.3.3 Procedura chirurgica

Prima di eseguire la procedura è necessario valutare il paziente dal punto di vista motorio (nello stato ON medication e in quello OFF medication), neuropsicologico e psichiatrico (62). Le eventuali comorbilità psichiatriche dovranno essere trattate prima di operare il paziente. Nelle due settimane precedenti l'intervento viene eseguita una risonanza magnetica 3D per identificare le regioni cerebrali target (62,64). La procedura chirurgica viene solitamente svolta con il paziente sveglio ma oggi, grazie alle più recenti tecniche di imaging, è possibile effettuarla con il paziente in anestesia totale senza che venga compromesso il risultato dell'intervento (64). Gli elettrodi vengono fissati ai fori praticati nel cranio e collegati a fili che raggiungeranno una tasca creata al di sotto della clavicola, dove si connettono al generatore di impulsi (64). Il neurostimolatore viene acceso pochi giorni dopo la procedura chirurgica e la sua attività viene regolata da un computer esterno connesso ad esso via wireless.

3.3.4 Nuclei targets (STN, GPi, VIM, zona incerta, PPN, SNr, multitarget)

3.3.4.1 STN

Il nucleo subtalamico (STN) è la regione del SNC più frequentemente usata come target per la DBS perché STN-DBS è l'unica procedura chirurgica che permetta di ridurre in maniera rilevante la posologia della terapia con levodopa (64). L'inibizione del nucleo subtalamico permette di ridurre l'attività eccitatoria che esso esercita sul globo pallido interno, il quale inibisce il talamo.

La DBS con target STN è quella che richiede di adottare criteri di inclusione più restrittivi e che necessita del più accurato management post-operatorio (64).

I criteri di inclusione più frequentemente adottati sono:

1. Risposta alla terapia con levodopa: viene accertata valutando gli score motori dei pazienti prima e dopo aver assunto il farmaco.
2. Età inferiore ai 70 anni: si è osservato che all'aumentare dell'età si riducono gli effetti benefici di STN-DBS.
3. Assenza di declino cognitivo severo: STN-DBS può esacerbare il declino cognitivo e pertanto i pazienti candidabili vengono sottoposti a test neuropsicologici per valutare la memoria e le funzioni esecutive.
4. Patologie psichiatriche assenti o controllate. (64)

I principali criteri di esclusione sono invece mancata risposta alla levodopa, instabilità posturale, cadute, freezing della marcia, disartria grave, demenza e depressione grave (64).

È stato osservato che quanto più vicina all'area sensorimotoria dorsolaterale del STN sarà la stimolazione, tanto più il trattamento sarà efficace nel determinare un miglioramento della sintomatologia motoria (71).

Zeng e colleghi hanno osservato che stimolando STN o GPi nello stesso individuo si ottengono risultati differenti: la stimolazione di STN determina un miglioramento della sintomatologia motoria bilateralmente, mentre quella di GPi agisce prevalentemente controlateralmente (72).

Il trial EARLYSTIM ha valutato in un follow-up a 2 anni la qualità di vita e i sintomi motori in due gruppi di pazienti: il primo era stato sottoposto a STN-DBS e il secondo era stato trattato con terapia medica ottimale. Si è osservato un maggiore miglioramento nel primo gruppo (64). Tale studio ha interessato pazienti che avevano ricevuto la diagnosi da 7 anni, mentre solitamente la STN-DBS viene

effettuata a circa 11 anni dalla diagnosi, e pertanto ha rivestito un ruolo chiave nel favorire la diffusione della terapia precoce con STN-DBS.
Ad oggi non è stata individuata alcuna associazione tra i parametri che regolano il tipo di stimolazione (ampiezza, larghezza di impulso e frequenza) e la gravità della patologia (valutata sulla base di LED e scala UPDRS) (73).

3.3.4.2 GPi

La porzione posteroventrale del globo pallido interno (GPi) rappresenta un frequente target per DBS (64). GPi-DBS determina un miglioramento della sintomatologia motoria paragonabile a quello dato da STN-DBS, anche se alcuni studi rilevano una maggiore efficacia di quest'ultimo (62). I sintomi su cui agisce sono (in ordine di efficacia) discinesie indotte da levodopa, rigidità, acinesia e tremore (64). L'efficacia nel trattamento dei disturbi della marcia è limitata (64).
Oderkeken e colleghi hanno seguito con follow up a 3 anni un gruppo di pazienti trattati con STN-DBS e uno trattato con GPi-DBS e non hanno rilevato differenze significative (74), mentre altri studi hanno evidenziato un peggioramento dei sintomi depressivi nei pazienti trattati con STN-DBS ed un miglioramento in quelli trattati con GPi-DBS (75).
Nei pazienti con malattia di Parkinson avanzata la stimolazione sarà bilaterale e risulterà tollerata meglio rispetto a VIM-DBS bilaterale o STN-DBS bilaterale (64).

3.3.4.3 VIM

Il nucleo ventrale intermedio del talamo (VIM) è stato la prima struttura designata come target per la DBS (*vedi 1.3.1*). VIM-DBS viene frequentemente impiegata nel trattamento del tremore essenziale (76). Confrontando VIM-DBS con la talamotomia è stato osservato che la prima è più efficace nella riduzione del tremore ed espone il paziente a un minor rischio di eventi avversi (63). Alla luce dell'efficacia di questa terapia nel trattamento del tremore, risulta evidente come essa trovi impiego in particolar modo nei pazienti parkinsoniani in cui bradicinesia e rigidità vengono trattati efficacemente dalla levodopa e che non manifestano discinesie: la stimolazione di VIM permette di tenere sotto controllo anche il tremore (64).

VIM-DBS risulta efficace sia nell'applicazione unilaterale sia in quella bilaterale. VIM-DBS unilaterale si associa a una riduzione del tremore (misurato mediante Essential Tremor Rating Scale) del 53-63%. VIM-DBS bilaterale determina riduzione del tremore degli arti superiori e della testa (76). Il miglioramento clinico dei pazienti è stato osservato anche in follow-up a 5 anni e oltre (76).
I principali effetti indesiderati associati a questa terapia sono atassia nella marcia e disartria, anche se non è chiaro in che misura dipendano dalla DBS piuttosto che dalla progressione della patologia (76).
I criteri di inclusione per il trattamento con VIM-DBS sono molto meno restrittivi rispetto a quelli per STN-DBS e consistono in:

5. buone condizioni di salute generale
6. la risonanza magnetica non evidenzia segni di atrofia estesa a livello cerebrale (64)

3.3.4.4 Zona incerta

La zona incerta caudale fa parte dell'area subtalamica posteriore e si trova postero-medialmente a STN. Grazie alle connessioni col cervelletto e coi gangli della base, la stimolazione di questo target e dei fasci di fibre che attraversano quest'area determina un miglioramento del tremore essenziale della voce rispetto alla STN-DBS e una riduzione di bradicinesia, atassia, e attività muscolare anomala e rigidità (77). È stato osservato che può anche aggravare le discinesie, favorire lo sviluppo di disartria e determinare alterazioni dei comportamenti relativi alla ricerca di piacere (77).

3.3.4.5 PPN

Il nucleo penduncolopontino (PPN) è una struttura localizzata nel tronco encefalico e riceve afferenze dalla corteccia, dal diencefalo, dal tronco encefalico e dal midollo spinale (77). È un centro motorio coinvolto nell'inizio e nella modulazione della marcia (77).
È stato osservato che la stimolazione a bassa frequenza del PPN ne inibisce i neuroni GABAergici, favorendo così il movimento (77). Nonostante PPN appaia come un possibile target per il trattamento della malattia di Parkinson, l'efficacia di PPN-DBS nel miglioramento dei disturbi della marcia nei pazienti affetti da tale

patologia non è stata dimostrata: alcuni studi hanno rilevato un discreto miglioramento in alcuni pazienti, mentre altri hanno rilevato assenza di efficacia o peggioramento dei sintomi (78–80).

3.3.4.6 SNr

La pars reticulata della substantia nigra (SNr) dà delle proiezioni nigro-striatali GABAergiche alla regione motoria del mesencefalo, che sembra comprendere il nucleo cuneiforme e parte del nucleo peduncolopontino (77). Alla luce di questa osservazione si è deciso di valutare sperimentalmente l'efficacia della stimolazione di questa regione sul miglioramento dei sintomi motori legati alla marcia nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. È stato osservato che la SNr-DBS sia unilaterale sia bilaterale e frequentemente associata alla STN-DBS determina un miglioramento per quanto riguarda l'inizio della marcia e l'instabilità posturale (77). Sono stati rilevati degli effetti indesiderati di tipo psichiatrico associati a SNr-DBS: depressione acuta, mania e ipomania (77).

3.3.4.7 Multitarget

La DBS multitarget viene presa in considerazione nei pazienti in cui la DBS diretta verso i target più comuni (STN, GPi) non risulta efficace nel trattamento di alcuni sintomi, solitamente di tipo non-dopaminergico, come disturbi cognitivi, della marcia o dell'equilibrio (77). Uno dei vantaggi dalla DBS diretta simultaneamente verso STN e GPi è un migliore controllo dei sintomi neuropsichiatrici (77). Si ipotizza che in futuro possa essere utilizzata la stimolazione simultanea di target tradizionali (STN o GPi) e target il cui studio è più recente (zona incerta, PPN, SNr) (77).

3.3.5 Criteri di inclusione per il trattamento con DBS

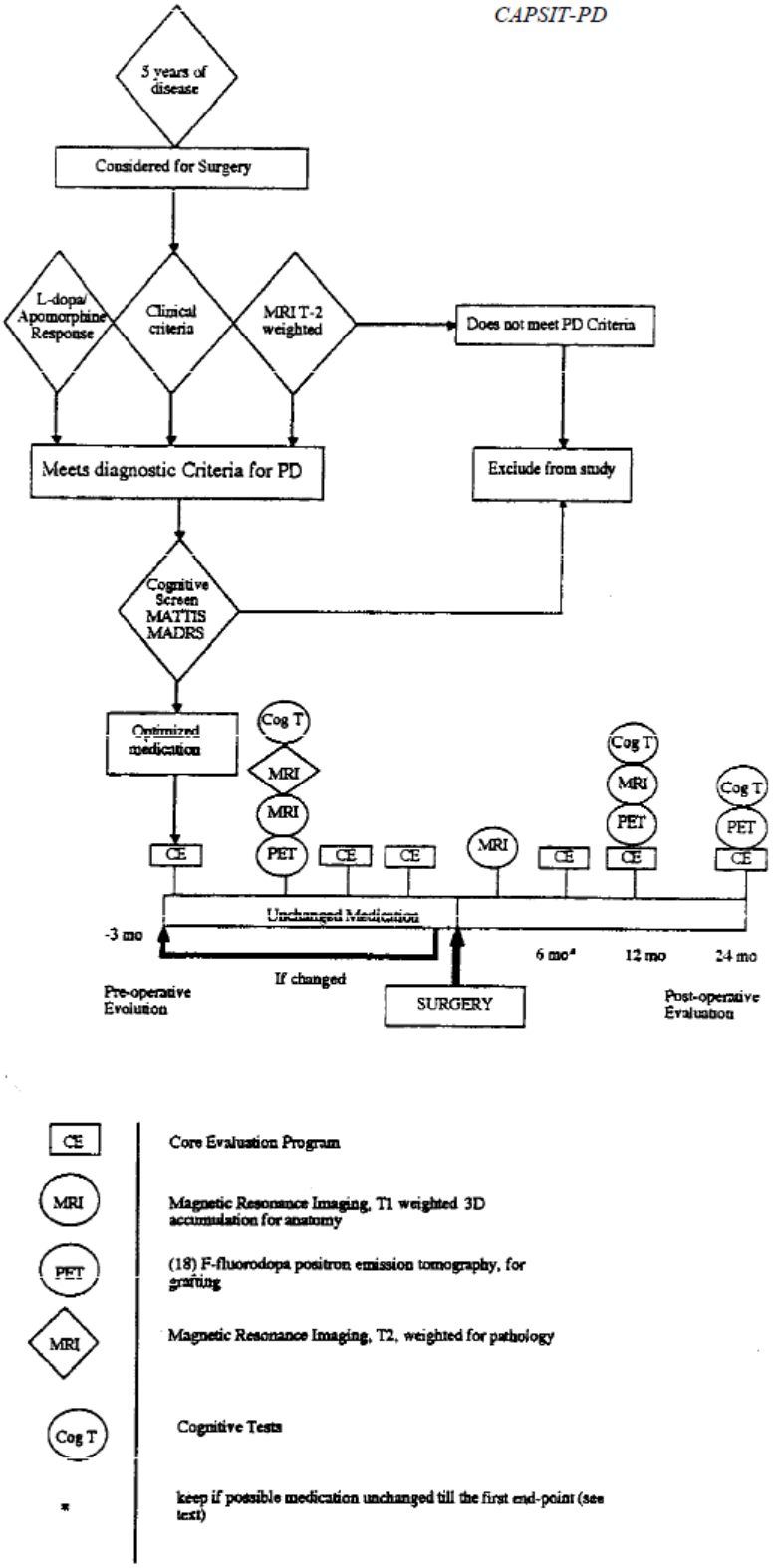


Figura 9 (81)

I criteri di inclusione per la terapia con DBS per il trattamento della malattia di Parkinson sono stati definiti nel 1999 da Defer e colleghi nel protocollo core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) (81).

Perché il paziente possa essere preso in considerazione per la chirurgia è necessario che la patologia sia presente da almeno 5 anni. La presenza di tale criterio è finalizzata ad accertarsi che si tratti di malattia di Parkinson idiopatica e non di un parkinsonismo atipico. Viene raccomandato di servirsi delle linee guida per la diagnosi di atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare e demenza a corpi di Lewy per escludersi che i sintomi parkinsoniani siano dovuti a una di queste patologie.

A questo punto il paziente verrà sottoposto ad alcuni esami per assicurarsi che soddisfi i criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson:

1. test di responsività alla levodopa: viene considerato positivo se lo score di UPDRS III diminuisce di un valore maggiore o uguale al 33% dopo la somministrazione di levodopa. Qualora il paziente non tolleri questo farmaco si potrà somministrare apomorfina.
2. Criteri clinici: *vedi 1.1.6*
3. Criteri di imaging: la risonanza magnetica (RM) pesata in T2 permette di rilevare eventuali reperti radiologici suggestivi di atrofia multisistemica ed escludere la presenza di parkinsonismo secondario. Inoltre, grazie alla fine analisi resa possibile dalla RM, si possono ottenere indicazioni utili per lo svolgimento della procedura chirurgica e la scelta del target più adeguato.

Se i criteri per la diagnosi vengono soddisfatti si procede con la valutazione cognitiva e comportamentale, che consta di due livelli:

1. Primo livello: esclusione di declino cognitivo severo, depressione maggiore o gravi disturbi psichiatrici mediante la sommistrazione di scale globali come che vadano ad indagare la presenza di demenza (la somministrazione dei test Mattis Dementia rating scale (MDRS)) depressione moderata (Montgomery and Asberg depression rating scale (MADRS)) e disturbi comportamentali (Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)).

2. Secondo livello: è finalizzata ad ottenere valutazioni cognitive approfondite per monitorare gli effetti della chirurgia sulle funzioni cognitive.

Andrà quindi aggiustata la terapia farmacologica, che non dovrà essere modificata nei 3 mesi precedenti la chirurgia.

A questo punto sarà dunque necessario effettuare quella che viene definita "core evaluation", ovvero una serie di esami atti a valutare i sintomi motori, i sintomi non motori e la qualità di vita. La core evaluation consta di scale di valutazione clinica (UPDRS, Hoehn e Yahr), scale di qualità della vita (SF-36), valutazione di discinesie e distonia (in ON e in OFF il paziente viene osservato a riposo e durante l'esecuzione dei compiti motori indicati in UPDRS III), self-report compilati dal paziente in cui vengono indicati i sintomi percepiti, test di movimento cronometrati (marcia e movimento degli arti in ON e in OFF) e test di responsività dopaminergica. Tutte queste valutazioni sono descritte nel dettaglio nel lavoro di Defer et al., 1999.

Le tempistiche con cui gli esami citati finora dovranno essere ripetuti prima e dopo la chirurgia sono indicate nella tabella I.

Tabella I

Core evalutation (CE)

A domicilio	Valutazione motoria	Valutazione NPS
Diario del paziente (30 minuti al giorno per 7 giorni, 1 settimana al mese) Score di OFF, ON parziali, ON, ON con discinesie Segnalare se cadute, freezing, distonie-OFF	**Defined-OFF** UPDRS H & Y Test alla L-dopa	MATTIS MADRS Fluenza verbale Pace Auditory Serial Addition Test Odd Man Out Test Modified Brown Peterson Paradigm Rey Auditory Verbal Learning Test Visual Mnesic Battery of signoret Tower of Hanoi
h 20:00 ultima dose di terapia	**Defined ON** UPDRS H & Y	
Compilare: Qualità di vita SF36 Qol (Quality of life) PD scale		

3.3.6 Effetti a breve termine di STN-DBS

STN-DBS è efficace a breve termine sui sintomi motori. La scala di valutazione più frequentemente utilizzata come outcome per indagare la gravità di questa tipologia di sintomi è la parte III dell'MDS-UPDRS. Gli effetti benefici di STN-DBS sono particolarmente rilevanti quando il paziente si trova nella condizione MED-OFF (al momento dell'esame motorio il paziente non gode degli effetti della terapia medica, solitamente in seguito a un wash-out programmato del farmaco) e la DBS è attiva: rispetto alla best medical therapy (BMT) si ha un miglioramento significativo a 3, 6 mesi e 33 mesi (82,83), mentre rispetto al valore baseline (BL) pre-DBS si osserva un miglioramento significativo a 5, 6, 7, 12, 24 e 36 mesi (84–89).

È stato osservato un miglioramento significativo di UPDRS III nella fase MED-ON (paziente sottoposto a terapia medica ottimale al momento dell'esame motorio) rispetto alla BL pre-chirurgia nelle valutazioni effettuate a 3, 6, 12 e 24 mesi (84,87,89).

A 36 mesi dalla chirurgia è stato osservato un miglioramento significativo rispetto alla BMT dell'esame obiettivo motorio, della presenza di discinesia e delle fluttuazioni motorie (valutati mediante scale SCOPA) (90). Kim e colleghi hanno rilevato un miglioramento del sintomo freezing of gait in fase ON a 2 anni dall'inizio della terapia con STN-DBS (91).

È stato rilevato anche che, suddividendo i pazienti in 3 categorie sulla base della velocità di progressione della patologia (slow-, medium-, fast-progression), si osserva in tutte le categorie un miglioramento significativo di UPDRS III nella condizione MED-OFF a 12 mesi, che è però meno importante nella categoria fast-progression (92).

Alcuni studi hanno rilevato l'efficacia della stimolazione del tratto dento-rubro-talamico (DRTt) nella riduzione del tremore (93). È stato evidenziato come la gravità del tremore a 2 anni dalla chirurgia sia predittiva di depressione (valutata mediante PHQ-9[1]) e la percezione del ritorno del tremore determini un aumento dell'ansia (valutata mediante GAD-7[2]) .

La stimolazione di DRTt è efficace anche nella riduzione della gravità della disartria (94).

[1] Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

[2] General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

Weaver e colleghi hanno rilevato come a 3 e 6 mesi STN-DBS sia significativamente più efficace rispetto alla BMT nell'aumentare la durata dei periodi ON senza discinesie e nel ridurre la durata dei periodi OFF e dei periodi ON con discinesie (83).

La sezione IV di UPDRS valuta la gravità delle fluttuazioni motorie e delle discinesie. Il valore di UPDRS-IV risulta significativamente diminuito a 5 e 24 mesi rispetto alla BL pre-DBS (86,89).

Mossner e colleghi hanno elaborato un modello matematico che – tenendo conto dell'influenza dei fattori che favoriscono lo sviluppo di discinesie, come gravità della patologia, sesso, posizionamento degli elettrodi e altri – mette in relazione la levodopa equivalent dose (LED) con la presenza di discinesie (valutate mediante i sub-item 4.1 e 4.2 di MDS-UPDRS) nei pazienti pre-DBS. È stato osservato che a 1 anno dalla chirurgia la gravità delle discinesie nei pazienti post-DBS predetta dal modello matematico sulla base della LED era significativamente superiore rispetto a quella misurata. È stato quindi ipotizzato che l'effetto di STN-DBS sulla riduzione delle discinesie non sia attribuibile esclusivamente alla riduzione di LED (95).

L'effetto a breve termine di STN-DBS su LED è stato evidenziato da numerosi studi: è stata osservata una riduzione a 3, 6 e 36 mesi significativamente maggiore rispetto a quella osservata in pazienti con BMT (83,90) e una riduzione significativa rispetto alla BL pre-DBS a 3, 5, 12 e 36 mesi (86,87).

La gravità dei sintomi non motori della malattia di Parkinson viene valutata dallo score NMSS[3]. A 36 mesi dalla chirurgia è stata osservata una riduzione significativa di questa scala per quanto riguarda il valore globale e le sotto-scale sonno/astenia e continenza (40).

PDQ-39[4] è una scala di valutazione della qualità di vita nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. È costituita da un totale di 39 domande, suddivise in 8 sotto-scale: mobilità, attività della vita quotidiana (ADL), benessere emotivo, stigma, supporto sociale, cognizione, comunicazione e disagio corporeo. PDQ-8 è una versione abbreviata di PDQ-39 e consta di 8 domande. Confrontando i valori di PDQ-39 di pazienti sottoposti a STN-DBS con quelli di pazienti trattati con BMT è stato osservato 1) un miglioramento significativo a 3 e 6 mesi di tutte le sotto-

[3] Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS)

[4] Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)

scale, fatta eccezione per quella relativa al supporto sociale (83) 2) un miglioramento significativo delle sotto-scale ADL, mobilità e stigma negli individui con più di 70 anni. Tale miglioramento è maggiore rispetto a quello osservato negli individui con meno di 70 anni 3) un miglioramento significativo a 33 mesi del sub-score ADL (82). È stato rilevato che a 36 mesi dalla chirurgia i pazienti con STN-DBS hanno il sub-score ADL di PDQ-39 significativamente migliore di quello riscontrato nei pazienti trattati con BMT (90). È stato osservato anche che il sub-score ADL di PDQ-39 correla positivamente con quello di NMSS (40).

La qualità della vita (valutata con PDQ-39) migliora significativamente a 1, 5, 6 e 12 mesi rispetto alla BL pre-DBS (84,88,89,96–98).

I principali fattori che si associano a miglioramento della qualità di vita nei pazienti sottoposti a STN-DBS sono UPDRS-III basso alla BL pre-DBS (84), miglioramento dell'alessitimia (è un fattore indipendente da depressione, ansia, mania ed apatia) (86), riduzione della sintomatologia motoria (tremore, bradicinesia, sintomi assiali) (89). I fattori che invece si associano a scarso miglioramento o a peggioramento della qualità di vita sono età avanzata, lunga durata di malattia (84) e presenza di fluttuazioni motorie (in particolar modo per quanto riguarda la mobilità) (89).

Drapier e colleghi hanno seguito per 2 anni una coorte di pazienti sottoposti a STN-DBS. Hanno notato che il miglioramento della qualità di vita (valutato mediante PDQ-39 e SF-36[5]) si concentra sugli aspetti motori (mobilità, ADL, disagio corporeo) e non è presente per quanto riguarda benessere emotivo, supporto sociale, cognizione e comunicazione (88,89). Alcuni studi hanno rilevato un miglioramento significativo del punteggio della sezione II di UPDRS, quella che tratta le esperienze della vita quotidiana, a 5 e 12 mesi dall'intervento chirurgico (86,88).

La qualità del sonno nei pazienti con malattia di Parkinson viene valutata mediante PDSS[6]. Basandosi su questo score è stato osservato un miglioramento significativo della qualità del sonno dei pazienti trattati con STN-DBS a 6, 12, 24 e 36 mesi dall'intervento (99).

[5] Short Form Health Survey 36 (SF-36)

[6] Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

È stato osservato che il dolore (valutato mediante KPDPS[7]) associato alle fluttuazioni motorie e quello notturno migliorano significativamente a 6 mesi dall'intervento (100) e che il miglioramento a 1 anno è significativo solo nei pazienti maschi (101).

Gli studi che hanno seguito i pazienti con STN-DBS a breve termine (periodo in questo caso compreso tra 6 e 33 mesi) sono sostanzialmente concordi nell'osservare un peggioramento della performance nei compiti di fluenza verbale (semantica e/o fonemica) (82,83,85,102,103). Al netto di tale effetto indesiderato, la STN-DBS viene considerata sicura a breve termine dal punto di vista cognitivo (85). Wu e colleghi hanno rilevato un peggioramento delle funzioni esecutive a 1 mese dalla chirurgia e il ritorno al livello BL a 1 anno (104).

Dal punto di vista psichiatrico sono stati osservati 1) modesti miglioramenti dell'umore (valutato con BDI[8]) e degli score relativi ai tratti di personalità paranoide e ossessivo-compulsiva (valutati con SCID-II[9]) (102) 2) miglioramenti significativi dell'alessitimia (valutata con TAS-20[10]) e dell'ansia (valutata con HADS[11]) (86).

I pazienti sono risultati significativamente più arrabbiati a 4-6 mesi dalla chirurgia (valutazione effettuata con VAMS[12]) (105).Gli eventi avversi a breve termine più comuni sono l'infezione del sito chirurgico (10%) e la presenza di dolore a livello del sito chirurgico (9%).

Uno studio ha rilevato che gli eventi avversi sono 3 volte più comuni nei pazienti trattati con DBS che nei pazienti con BMT (106). Alcuni di questi eventi sono cadute, disturbi della marcia, discinesie, instabilità posturale, depressione e distonia (106). Il rischio di emorragia è molto basso e proporzionale al numero di elettrodi. Il rischio di infezione correla positivamente con la durata della procedura chirurgica (62).

Scelzo e colleghi hanno osservato che nell'anno successivo alla chirurgia i pazienti sottoposti a DBS vengono ricoverati in ospedale più frequentemente rispetto a quelli trattati con BMT (107). Tuttavia, escludendo i ricoveri riconducibili alla

[7] King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPDPS)
[8] Beck's Depression Inventory (BDI)
[9] Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)
[10] Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20)
[11] Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
[12] Visual Analog Mood Scales (VAMS)

procedura chirurgica (per esempio sostituzione della batteria), la differenza nella frequenza di ricovero ospedaliero tra i due gruppi non è più significativa (107).

Lo studio di Schnitzler e colleghi ha evidenziato l'efficacia di STN-DBS direzionale nel trattamento dei sintomi motori della malattia di Parkinson: a 3 e 6 mesi dalla procedura chirurgica lo score UPDRS-III dei pazienti MED-ON migliora significativamente una volta che viene attivata la stimolazione. Gli stessi pazienti e i medici che li seguono tendono a preferire la stimolazione direzionale (129).

Pintér e colleghi hanno invece rilevato una maggiore riduzione di LED e dello score PDQ-39 a 12 mesi dall'intervento nei pazienti trattati con STN-DBS direzionale rispetto a quelli trattati con stimolazione omnidirezionale (126). Il miglioramento della sintomatologia motoria e non motoria è invece simile nei due gruppi di pazienti (126).

Karl e colleghi hanno osservato che la DBS direzionale garantisce un migliore controllo dei sintomi e degli effetti collaterali della stimolazione (130).

Studio	Tipo di studio	Numerosità campione e target	Effetto post-operatorio (<6 mesi)	Effetto a breve termine (1-2 anni)	Effetto a medio termine (3 anni)
Abdulbaki et al. 2020	Pre-post DBS	36 STN-DBS		*Motorio* : tremore↑	
Bezdicek et al. 2022	Pre-post DBS	32 STN-DBS		*Comportamentale* : IADL↑	
Castelli et al. 2006	Pre-post DBS	72 STN-DBS		*Cognitivo* : fluenza verbale↓, umore↑	
Choi et al. 2019	Pre-post DBS	46 STN-DBS			*Non motorio* : PDSS↑, ore totali di sonno↑
Dafsari et al. 2018	Pre-post DBS	39 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, UPDRS-IV↑ LED↑ *Cognitivo* : alessitimia↑, ansia↑ *Comportamentale* : UPDRS-II↑, PDQ-8↑		
DiMarzio et al. 2018	Pre-post DBS	18 (12 STN, 6 GPi)	*Non motorio* : dolore notturno↑, dolore dovuto alle fluttuazioni↑		
Drapier et al. 2005	Pre-post DBS	27 STN-DBS		*Motorio* : UPDRS-III↑ *Comportamentale* : UPDRS-II↑, PDQ-39↑, ADL↑, mobilità↑, stigma↑, disagio corporeo↑	
Jain et al. 2021	Post DBS vs controllo BMT	68 (34 STN-DBS, 34 BMT)			*Motorio: UPDRS-III*↑ *Comportamentale* : UPDRS-II↑ *Cognitivo* : fluenza verbale↓
Jost et al. 2019	Pre-post DBS vs controllo BMT	151 (67 STN-DBS, 84 BMT)			*Motorio* : SCOPA-motor complications↑ LED↑ *Non motorio* : NMSS↑, sonno/astenia↑, incontinenza↑, *Comportamentale* : PDQ8↑
Karl et al. 2022	Pre-post DBS: DBS direzionale vs DBS omnidirezionale	56 (22 DBS direzionale, 44 DBS omnidirezionale) (47 STN-DBS, 3 GPi-DBS, 6 VIM-DBS)	*Motorio* : sintomi motori↑ *Non motorio* : effetti indesiderati di DBS↑	*Motorio* : sintomi motori↑ *Non motorio* : effetti indesiderati di DBS↑	*Motorio* : sintomi motori↑ *Non motorio* : effetti indesiderati di DBS↑
Khazen et al. 2020	Pre-post DBS	20 STN-DBS		*Non motorio* : dolore (negli uomini)↑	
Kim et al. 2018	Pre-post DBS	52 STN-DBS			*Motorio* : freezing of gait↑
Kurcova et al. 2018	Pre-post DBS	24 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, *Non motorio* : sintomi autonomici↑, NMSS↑ *Comportamentale* : PDQ-8↑		

Tabella II: effetti a breve e medio termine di DBS

Studio	Tipo di studio	Numerosità campione e target	Effetto post-operatorio (<6 mesi)	Effetto a breve termine (1-2 anni)	Effetto a medio termine (3 anni)
Lezcano et al. 2016	Pre-post DBS	69 STN-DBS		*Comportamentale* : PDQ-39↑	
Okun et al. 2009	Pre-post DBS	45 (23 GPi-DBS, 22 STN-DBS)	*Motorio* : UPDRS-III↑ *Cognitivo* : fluenza verbale↓ (STN-DBS)		
Pintéer et al. 2022	Pre-post DBS: DBS direzionale vs DBS omnidirezionale	109 (52 STN-DBS direzionale, 57 STN-DBS omnidirezionale)		*Motorio:* LED↑ (miglioramento maggiore con stimolazione direzionale) *Comportamentale* : PDQ-39↑	
Qi et al. 2020	Pre-post DBS	40 STN-DBS		*Motorio* : UPDRS-III↑	
Scelzo et al. 2019	Post DBS (91) vs BMT (91)	182 (87 STN-DBS, 4 GPi-DBS, 91 BMT)		*Motorio* : cadute↑ *Non motorio* : incontinenza↑, nicturia↑ *Cognitivo* : declino cognitivo lieve↑	
Schnitzler et al. 2022	Post-DBS: DBS-on vs DBS-off	212 STN-DBS direzionale	*Motorio:* UPDRS-III↑ (miglioramento maggiore con stimolazione direzionale) Finestra terapeutica↑		
Sobstyl et al.	Pre-post DBS	16 STN-DBS		*Motorio* : UPDRS-III↑, UPDRS-IV↑ *Comportamentale:* PDQ-39 (eccetto supporto sociale e comunicazione)↑	
Tandra et al. 2020	Pre-post DBS	40 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑ *Cognitivo* : fluenza verbale↓ *Comportamentale* : PDQ-39↑		
Volonté et al. 2021	Pre-post DBS	18 STN-DBS		*Comportamentale* : PDQ-39↑	
Weaver et al. 2009	Pre-post DBS vs controllo BMT	255 (60 STN-DBS, 61 GPi-DBS, 134 BMT)	*Motorio* : durata periodi ON senza discinesie↑, durata periodi ON con discinesie↑, UPDRS↑, UPDRS-III↑, LED↑ *Cognitivo* : fluenza fonemica↑, memoria di lavoro↓ *Comportamentale* : PDQ-39↑, ADL↑, stigma↑, mobilità↑, supporto sociale↓		
Yamamoto et al. 2017	Pre-post DBS	31 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, UPDRS-IV↑ LED↑ *Comportamentale* : PDQ-39↑	*Motorio* : UPDRS-III↑, UPDRS-IV↑ LED↑ *Comportamentale* : ADL↓	
You et al. 2020	Pre-post DBS vs controllo BMT vs soggetti sani	60 (20 STN-DBS, 20 BMT, 20 soggetti sani)		*Motorio* : UPDRS-III↑ *Cognitivo* : fluenza verbale↓	

Tabella III: effetti a breve e medio termine di DBS

3.3.7 Effetti a lungo termine di STN-DBS

La parte III dell'MDS-UPDRS permette di valutare la gravità dei sintomi motori nei pazienti con malattia di Parkinson. È stato osservato un miglioramento significativo di questo score rispetto alla BL pre-DBS a 5, 7, 9 e 10 anni dall'intervento (87,97,98,108–110). Il miglioramento di tale scala motoria riguarda in particolar modo i sub-item relativi a tremore (anche a 13 anni dalla chirurgia (111)) e bradicinesia e si manifesta nello stato MED-OFF. Lezcano e colleghi rilevano un peggioramento significativo dei sintomi motori a 5 anni dalla chirurgia nello stato MED-ON (97). È interessante notare che il miglioramento di UPDRS-III a 7 anni dalla chirurgia è maggiore nei pazienti che avevano più di 70 anni all'inizio della terapia con DBS (108).

Zhou e colleghi hanno valutato le capacità motorie di 11 pazienti trattati con STN-DBS da 13 anni. La valutazione è stata svolta in una prima fase con DBS attiva (stim-ON) e in una seconda fase con DBS disattivata (stim-OFF). Nella condizione MED-OFF stim-ON è stato riscontrato un miglioramento significativo di UPDRS-III, dei sintomi assiali e di Timed Up & Go Test (TUG test) rispetto alla condizione MED-OFF stim-OFF (112). Nello stato MED-ON sono stati riscontrati gli stessi miglioramenti significativi ma in misura lievemente ridotta (112). Il sintomo assiale col miglioramento più consistente è la marcia (112). Kim e colleghi hanno rilevato un miglioramento significativo della marcia a 5 e 7 anni dalla chirurgia, in particolar modo per quanto riguarda il sintomo freezing of gait nella fase OFF (91).

Volontè e colleghi hanno valutato la sintomatologia motoria a 14 anni dall'inizio della terapia con STN-DBS, individuando miglioramenti non significativi (98).

LED diminuisce significativamente rispetto alla BL pre-DBS a 4, 5, 7, 9, 10 e 14 anni (87,98,108–110). La riduzione a 7 anni è maggiore nei soggetti che alla chirurgia avevano più di 70 anni (108).

Bove e colleghi hanno rilevato che a 7 anni dalla chirurgia non c'è un aumento del rischio di sviluppare scialorrea (113).

A 10 anni si rileva un miglioramento significativo di discinesie e fluttuazioni motorie (valutate con UPDRS-IV) rispetto alla BL pre-DBS (109).

La capacità di svolgere attività della vita quotidiana (ADL) (valutata mediante UPDRS-II, SEADL[13] e sub-score ADL di PDQ-39) migliora significativamente rispetto alla BL pre-DBS a 4 e 5 anni dalla chirurgia (97,110). Per quanto riguarda la qualità della vita (valutata mediante PDQ-39), Lezcano e colleghi rilevano un miglioramento significativo a 1 anno dalla chirurgia, seguito però da un ritorno alla BL pre-DBS a 5 anni (97). Ciononostante, a 5 anni sono ancora presenti miglioramenti significativi di alcuni sub-score di PDQ-39: ADL, benessere emotivo, stigma, disagio corporeo. Il sub-score relativo alla comunicazione risulta invece significativamente peggiorato (97).

Stoehr e colleghi hanno seguito con un follow-up a 11 anni un gruppo di pazienti sottoposti a STN-DBS standard-of-care + BMT e uno sottoposto a early-DBS + BMT. Hanno rilevato un mantenimento più duraturo della qualità di vita (valutata mediante interviste semi-strutturate) nel secondo gruppo (114).

Hitti e colleghi hanno osservato che a 13 anni dall'inizio della terapia con STN-DBS le ADL che vengono mantenute più frequentemente sono "capacità di vestirsi" e "capacità di fare commissioni", mentre "capacità di preparare cibo" viene spesso persa (111). Nello studio è stato rilevato che a 13 anni dall'impianto il 92,5% dei pazienti è contento di DBS, il 95% la consiglierebbe e il 75% pensa che sia stata efficace nel controllare i sintomi (111).

Dal punto di vista cognitivo STN-DBS risulta essere sicura a 9 anni dall'impianto (104). Gli studi sono concordi nel rilevare un peggioramento significativo della fluenza fonemica a 8, 9 e 14 anni rispetto alla BL pre-DBS (98,104). Gli studi sono invece scarsamente concordi nell'evidenziare un peggioramento della memoria episodica e semantica (104). Tale discrepanza è probabilmente riconducibile alla diversa sensibilità delle molteplici scale di misura impiegate, alla diversa durata dei follow up e all'eterogeneità del quadro cognitivo pre-operatorio (104).

Volontè e colleghi hanno rilevato un peggioramento cognitivo globale a 9 anni, che rimane stabile a 14 anni, rispetto alla BL pre-DBS (98). Dal momento che MMSE risulta patologico in solo 1/10 dei pazienti a 14 anni dall'impianto, si ipotizza che il declino cognitivo sia da attribuire all'invecchiamento e alla progressione della patologia piuttosto che a STN-DBS (98).

[13] Schwab and England ADL scale (SEADL)

Studio	Tipo di studio	Numerosità campione e target	Effetto a lungo termine (>3 anni)
Castrioto et al. 2011	Pre-post DBS	18 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, UPDRS-IV↑, LED↑ *Comportamentale* : UPDRS-II↑
Hanna et al. 2018	Pre-post DBS	151 (141 STN-DBS, 7 GPi-DBS, 3 VIM-DBS)	*Motorio* : UPDRS-III↑, LED↑
Hitti et al. 2019	Pre-post DBS	320 (304 STN-DBS, 16 GPi-DBS)	*Motorio* : tremore↑ *Comportamentale* : vestirsi↑, svolgere commissioni↑, preparare cibo↓
Kim et al.	Pre-post DBS	52 STN-DBS	*Motorio* : freezing of gait↑
Lezcano et al. 2016	Pre-post DBS	69 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III in ON↓, UPDRS-III in OFF↑ *Comportamentale* : SEADL↑, UPDRS-II in ON↓, UPDRS-II in OFF↑, ADL↑, stigma↑, benessere emotivo↑, disagio corporeo↑, comunicazione↓
Rodriguez-oroz et al. 2005	Pre-post DBS	69 (49 STN-DBS, 20 GPi-DBS)	*Motorio* : discinesie↑, UPDRS-III↑, LED↑ *Comportamentale* : ADL↑
Vizcarra et al. 2018	Meta-analisi Post DBS: DBS-on vs DBS-off	401 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑
Volonté et al. 2021	Pre-post DBS	18 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, LED↑ *Cognitivo* : funzione cognitiva globale↓, fluenza fonemica e semantica↓
Wu et al. 2014	Review		*Cognitivo* : fluenza fonemica↓, memoria verbale↓, memoria episodica ↓
Yamamoto et al. 2017	Pre-post DBS	31 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, LED↑
Zhou et al. 2019	Post-DBS: DBS-on vs DBS-off	9 STN-DBS	*Motorio* : UPDRS-III↑, marcia↑

Tabella IV: effetti a lungo termine di DBS

4 Parte sperimentale

4.1 Introduzione

La maggior parte degli studi relativi all'efficacia a breve (1-2 anni) e medio termine (3 anni) di STN-DBS nel trattamento della malattia di Parkinson sono di tipo "pre-post DBS": si limitano quindi a confrontare la gravità delle manifestazioni patologiche (motorie, non motorie, cognitive e comportamentali) pre-DBS e post-DBS (115). Questi studi hanno evidenziato un significativo peggioramento della fluenza verbale (102) e un significativo miglioramento dei sintomi motori (valutati con UPDRS-III) (87–89,92,93), della qualità della vita (valutata con PDQ-39) (88,89,97,98), delle ADL (valutate con PDQ-39 e UPDRS-II) (88), del dolore (101), della qualità del sonno (valutata con PDSS) (99), di alcuni aspetti della marcia (91) e di LED (87).

Una parte più ristretta degli studi sullo stesso tema sono invece di tipo "pre-post DBS vs BMT": l'andamento della gravità delle manifestazioni patologiche nei pazienti sottoposti a STN-DBS viene confrontato con quello dei pazienti trattati con BMT. Questi studi hanno evidenziato un peggioramento significativo della fluenza verbale (103) e un miglioramento significativo dei sintomi motori (valutati con UPDRS-III) (90), di LED (90), dei sintomi non motori in generale e in particolare di sonno/astenia e incontinenza (valutati con NMSS) (90) e della qualità della vita (valutata con PDQ-8) (90).

Questo aspetto viene analizzato solo in maniera sommaria dagli score globali (come PDQ-8, PDQ-39 e UPDRS-II) perché i sintomi e i bisogni che spingono ad iniziare la terapia con DBS possono variare da paziente a paziente (116). Da questa osservazione nasce la necessità di utilizzare strumenti in grado di analizzare in maniera più accurata le esigenze di ogni individuo, come i sub-score di ADL, IADL e PDQ-8.

Un'altra criticità degli studi presenti finora in letteratura riguarda la selezione dei pazienti che costituiscono il gruppo di controllo, i quali non sempre sono sovrapponibili dal punto di vista clinico a quelli candidabili a STN-DBS. In questo studio si è deciso di adottare dei criteri di selezione stringenti per poter ottenere un gruppo di controllo formato da pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle del gruppo STN-DBS e rispondenti ai criteri di candidabilità, anche se a discapito della numerosità del campione. Il gruppo di controllo nello studio You et al. 2020

è formato da pazienti che presentano malattia di Parkinson e sono matched alla baseline per età, sesso, LED, stadio H&Y, score UPDRS e durata di malattia (103), quindi non nessariamente candidabili. Nello studio Jost et al. 2019 è invece costituito da pazienti con malattia di Parkinson avanzata (discinesie, fluttuazioni ON/OFF, tremore refrattario alla terapia) che sono candidabili a STN-DBS, ma gli aspetti relativi alla qualità della vita indicati non vengono analizzati (90). Nello studio Jain et al. 2021 il gruppo di controllo è formato da pazienti con malattia di Parkinson matched per età e durata di malattia ai quali era stata proposta la terapia con STN-DBS, ma anche in questo caso i singoli aspetti relativi alla qualità di vita non vengono studiati nel dettaglio (82).

4.2 Obiettivo dello studio

Questa tesi si pone l'obiettivo di valutare il miglioramento clinico a breve (1-3 anni) e medio (4-5 anni) termine di un gruppo di pazienti sottoposti a STN-DBS mediante uno studio retrospettivo longitudinale post-DBS vs BMT potenzialmente candidabili a DBS. Gli aspetti che verranno indagati sono:

1) la variazione dalla baseline a breve e a lungo termine degli aspetti motori e funzionali della qualità di vita e delle scale cognitive globali
2) l'impatto clinico a breve termine della BMT e di STN-DBS sulla severità della patologia (valutato mediante H&Y), sugli aspetti motori (valutati mediante MDS-UPDRS (ON)) e sulle performance cognitive globali (valutate mediante MMSE)
3) il diverso impatto della BMT e di STN-DBS sul rate di variazione medio annuale per gli aspetti di severità della patologia (valutati mediante H&Y), gli aspetti motori (valutati mediante MDS-UPDRS), le performance cognitive globali (valutate mediante MMSE), la qualità di vita (valutata mediante PDQ-8) e gli aspetti funzionali (valutati mediante ADL/IADL)
4) il diverso impatto della BMT e di STN-DBS sui diversi aspetti funzionali (subitem ADL/IADL) e di qualità di vita (subitem PDQ-8) a medio termine

4.3 Materiali e metodi

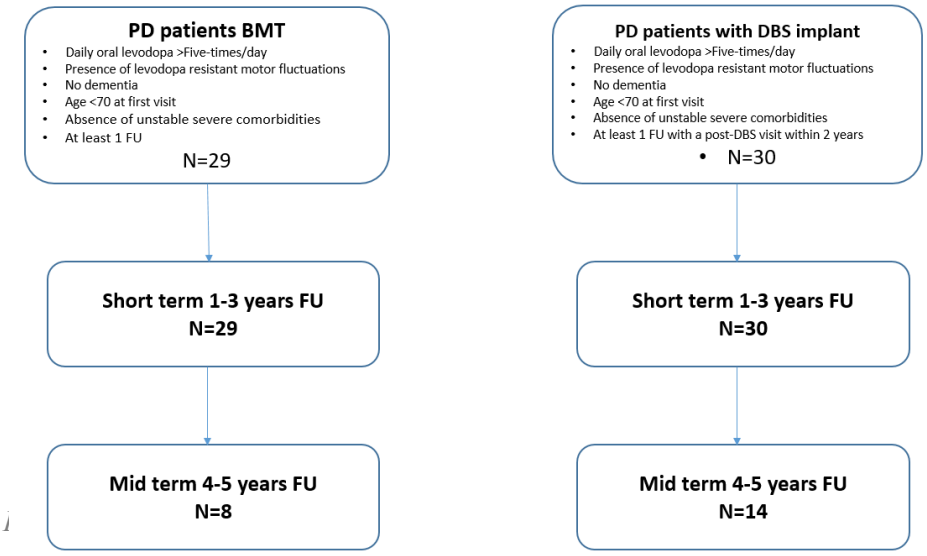
4.3.1 Partecipanti

Questo studio monocentrico retrospettivo longitudinale post-DBS vs BMT indaga il miglioramento clinico in due gruppi di pazienti affetti da malattia di Parkinson seguiti presso la Clinica Neurologica di Padova tra il 2010 e il 2022. La malattia di Parkinson è stata diagnosticata in accordo coi criteri definiti dalla Movement Disorders Society (19).

I pazienti arruolati per lo studio soddisfano i seguenti criteri di inclusione: 1) somministrazioni di levodopa orale >5/die 2) presenza di fluttuazioni motorie resistenti alla levodopa 3) età <70 anni alla prima visita 3) assenza di comorbilità gravi e instabili 4) assenza di demenza (esclusa sulla base dei criteri di Emre (117), per il gruppo di Post-DBS criterio soddisfatto al momento dell'impianto) 5) presenza di almeno 1 follow-up (FU) (per il gruppo post-DBS: presenza di almeno 1 FU con visita post-DBS entro 2 anni).

I pazienti trattati con STN-DBS sono stati inseriti nel gruppo "post-DBS", mentre gli altri sono stati inseriti nel gruppo "BMT".

I pazienti totali sono 59: 29 nel gruppo BMT e 30 nel gruppo post-DBS. Il FU a breve termine (1-3 anni) è presente per 29 pazienti nel gruppo BMT e 30 nel gruppo post-DBS, mentre quello a medio termine (4-5 anni) è presente per 8 pazienti nel



gruppo BMT e per 14 nel gruppo post-DBS. 1 paziente del gruppo post-DBS è stato trattato con GPi-DBS, mentre gli altri 29 con STN-DBS.

4.3.2 Procedure

4.3.2.1 Valutazione clinica

Tutti i pazienti sono stati valutati alla baseline dal punto di vista motorio mediante MDS-UPDRS. È stata utilizzata anche la stadiazione mediante la scala Hoehn & Yahr (H&Y), che permette di definire l'avanzamento della malattia di Parkinson.
Sono state registrate le informazioni di tipo anagrafico (età e sesso).
Le caratteristiche cliniche valutate sono la terapia (LED, DAED, COMT-I, ACH-I, SSRI, NASSA, BZD), somministrazioni di levodopa orale >5/die, durata dei periodi off, durata delle discinesie non responsive alla terapia, presenza di elementi suggestivi di resistenza alla levodopa (disturbi della marcia e dell'equilibrio, fluttuazioni motorie, disfagia).

4.3.2.2 Valutazione neuropsicologica

Tutti i pazienti sono stati valutati alla baseline, a breve e a medio termine dal punto di vista neuropsicologico con una valutazione estesa che consetisse la diagnosi cognitiva di PD-MCI (118) e di demenza (117) in accordo ai the Movement Disorder Society (MDS) Level II criteria. Per gli scopi di questa tesi sono stati considerati le scale cognitive globali Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA). MMSE e MoCA sono stati corretti per età e scolarità dei pazienti.

4.3.2.3 Valutazione comportamentale e delle autonomie funzionali

Tutti i pazienti sono stati valutati alla baseline, a breve e a medio termine dal punto di vista comportamentale mediante Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y) e Apathy Scale. L'impatto della patologia sulle autonomie funzionali è stato indagato mediante le scale ADL, IADL (120) e Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) per l'impatto sulle autonomie funzionali cognitive (121). Infine, gli aspetti legati all'impatto del parkinson sulla qualità di vita sono stati indagati mediante la scala PDQ-8 (119).

4.3.2.4 Imaging

I pazienti sono stati valutati mediante risonanza magnetica ad alto campo (1.5T, 3T) che include nel protocollo tra le altre le sequenze pesate in T1, T2 e sequenze T2-FLAIR valutate per escludere parkinsonismi secondari e vasculopatie cerebrali tali da mimare la clinica della malattia di Parkinson idiopatica.

4.3.3 Analisi statistica

Il gruppo post-DBS e il gruppo BMT sono stati confrontati alla baseline utilizzando il test U di Mann-Whitney (non parametrico) per le variabili cliniche e demografiche di tipo continuo e il test chi quadrato per le variabili di tipo discreto. Il valore $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Per confrontare la variazione dalla baseline a breve e medio termine degli aspetti motori e funzionali, della qualità di vita e delle scale cognitive globali tra post-DBS e il gruppo BMT è stato usato il test U di Mann-Whitney. La descrizione qualitativa della progressione per ciascuna variabile a breve e medio termine è stata rappresentata tramite un box-plot poiché la numerosità non supportava l'uso di approccio statistico ANOVA a misure ripetute.

Al fine di evidenziare la presenza di un impatto clinico rilevante per il paziente nelle due coorti, sono stati usati dei valori soglia derivanti dalla letteratura per la minimal clinically important difference (MCID). In particolare, per MDS-UPDRS-III è stata definita una minimal clinically important difference (MCID) asimmetrica: -3,25 punti per minimo, ma clinicamente pertinente, miglioramento e +4,63 punti per minimo, ma clinicamente pertinente, peggioramento. Per MDS-UPDRS-I la MCID è -2,64 punti per il miglioramento e +2,45 punti per il peggioramento. Per MDS-UPDRS-II la MCID è -3,05 punti per il miglioramento e +2,51 punti per il peggioramento (122).

Per MDS-UPDRS-IV la MCID è -0,9 punti per il miglioramento e +0,8 punti per il peggioramento. Per H&Y la MCID corrisponde a 1 stadio (123). La MCID di MMSE è +/- 3 punti (124). Sulla base dei valori soglia è stata poi calcolata la frequenza di pazienti che aveva ottenuto un miglioramento o un peggioramento

rilevante e quelli in cui i valori a breve termine tra FU e baseline sono rimasti sostanzialmente inalterati. Il confronto tra il trend di distribuzione di frequenze nei due gruppi per ciascuna variabile è stato effettuato tramite il test Chi-quadro.

Per la dose farmacologica (LEDD, DAED), le abilità funzionali (ADL/IADL), la severità della malattia (H&Y), la qualità di vita (PDQ-8) e lo stato cognitivo globale (MMSE) è stata calcolata la media ponderata rispetto alle osservazioni nel tempo e la variazione percentuale annuale media dalla baseline. La media ponderata ha lo scopo di consentire di paragonare la distribuzione nei due gruppi al netto della possibile differente evoluzione. La seconda consente di catturare la differente progressione normalizzando per la differente distanza in anni dei FUs.
Per confrontare il diverso impatto della BMT e di STN-DBS di queste variabili è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney. Onde limitare il bias del diverso valore alla baseline i confronti sono stati effettuati dopo stratificazione del campione. In particolare, per ADL sono stati considerati i pazienti con ADL conservata (ADL=6) vs. ADL<6. Per H&Y i pazienti senza problemi di stabilità (H&Y≤2) e pazienti con problemi di stabilità (H&Y>2). Per MMSE sono stati distinti i pazienti con stato cognitivo preservato (MMSE>27) da quelli con declino cognitivo lieve (MMSE≤27). Infine, poiché la gravità dell'impatto della scala PDQ-8 va da 1 a 100, è stato considerato come livello soglia un impatto del 10% (PDQ-8<10 vs. PDQ-8 ≥10).

Per valutare il diverso impatto della BMT e di STN-DBS sui diversi aspetti funzionali (subitem ADL/IADL) e di qualità di vita (subitem PDQ-8) a medio termine sono stati confrontati i valori FU2 vs BL. Il valore di un subitem di PDQ-8 viene considerato non patologico quando è 0 (assenza di interferenza della patologia in un aspetto considerato), mentre viene considerato patologico per valori superiori a 0 (1-4, presenza di discomfort da occasionale a persistente). I valori patologici dei subitem di ADL e IADL corrispondono alla presenza di sintomo, mentre quelli non patologici corrispondono all'assenza del sintomo. "Similar" indica che un subitem rimane fisiologico o patologico, "improvement" indica che il subitem passa da patologico a non patologico, "worsening" indica che il subitem passa da non patologico a patologico.

4.4 Risultati

4.4.1 Caratteristica della popolazione

Un totale di 59 pazienti (29 BMT e 30 Post DBS) sono stati inclusi nello studio.

I due campioni post-DBS e BMT presentano caratteristiche demografiche (età alla visita, distribuzione maschi femmine), cliniche (durata di malattia, severità motoria,

Tabella V: caratteristiche alla baseline della popolazione

Baseline visit	candidabili DBS N=29		post -DBS N=30		Mann Whitney U-test
	Mean	SD	Mean	SD	p value
age at visit (yrs)	63,07	9,22	60,30	8,00	0,1915
Sex (%M)	62%		67%		0,9229
Years from motor onset (yrs)	12,14	5,15	13,87	6,46	0,3946
MDS-UPDRS-I	11,30	7,26	8,82	4,00	0,3267
MDS-UPDRS-II	15,17	8,23	12,09	6,55	0,1445
MDS-UPDRS-III	31,71	14,80	24,25	7,91	0,0769
MDS-UPDRS-IV	6,29	4,43	6,50	2,99	0,5681
H&Y=3 (%)	54%		46%		0,7809
LEED	1047,73	379,64	716,83	484,30	**0,0025 $**
DAED	158,76	89,85	124,90	112,91	0,1195
COMT-I therapy	29%		0%		0,1661
MAOB-I therapy	29%		27%		0,7063
ACH-I therapy	7%		0%		0,9018
SSR-I therapy	14%		46%		0,2026
NASSA therapy	0%		0%		
BZD therapy	64%		60%		0,8307
PDCFRS	4,82	3,66	3,00	2,71	0,3366
ADL	5,39	0,99	5,45	0,94	0,9326
IADL	5,43	1,81	5,35	1,53	0,9570
PDQ-8	13,41	4,50	9,74	5,14	**0,0128 $**
MMSE (corrected score)	26,03	2,76	25,45	3,34	0,4205
MoCA (corrected score)	24,04	3,24	22,44	3,57	0,1264
BIS-11	65,13	8,90	62,93	12,72	0,2261
Apathy scale	15,46	5,87	13,78	7,36	0,5927
STAI-Y1	38,48	10,08	38,47	10,29	0,7975
STAI-Y2	47,69	10,47	37,59	6,56	**0,0019 $**
Cognitive state NC/MCI/dementia	31%/69%/0%		37%/53%10%		0,163
II-level assessment	24 (82,8%)		14 (47%)		**0,0087 $**
Daily oral levodopa >Five-times/day	100%		53%		**0,0001 $**
Off' time >2 h/day	45%		37%		0,7092
Troublesome dyskinesia >1 h/day	46%		37%		0,6259
Presence of levodopa resistant features					
Gait disturbances	69%		53%		0,3351
Balance disturbances	69%		40%		**0,0487 $**
Motor fluctuation	100%		57%		**0,0002 $**
Dysphagia	3%		0%		0,9864

performance cognitive, abilità funzionali, aspetti comportamentali quali apatia, impulisività, umore deflesso, ansia). La durata di malattia in media > 12 anni evidenzia la presenza in entrambi i gruppi di pazienti in fase avanzata della patologia. Le differenze significative si osservano in LED (significativamente minore nel gruppo Post-DBS), PDQ-8 (significativamente peggiore nel gruppo

BMT), STAI-Y2 (significativamente peggiore nel gruppo BMT), frequenza di somministrazione di levodopa orale >5/die (significativamente più presente nel gruppo BMT, dove è presente in tutti i soggetti) e la presenza di manifestazioni dovute alla resistenza alla levodopa (disturbi dell'equilibrio e fluttuazioni motorie sono significativamente più presenti nel gruppo BMT). La tabella V riassume e confronta le caratteristiche dei gruppi BMT e post-DBS alla baseline.

4.4.2 Differenze cliniche a breve e medio termine in BMT e Post-DBS

A breve termine i due gruppi non evidenziano differenze dalla baseline in severità motoria (MDS-UPDRS) e frequenza di comparsa dei sintomi motori, anche se nel post-DBS si rileva sempre un miglioramento nello stato cognitivo (MMSE), nelle abilità della vita quotidiana (ADL/IADL, PDCFRS) e nella qualità di vita.
L'unica differenza è nella dose farmacologica di levodopa che continua a ridursi nei primi tre anni dopo l'intervento nella DBS mentre tende a crescere nei BMT. Intressante il trend di severità della patologia (H&Y) che risulta ridotto nei primi 3 anni post intervento mentre rimane stabile nel BMT.

La figura 11 permette di osservare il miglioramento conservato nel FU a medio termine – di LED (grafico A) e DAED (grafico C). Dal confronto tra il gruppo BMT e il gruppo post-DBS non emergono differenze importanti.

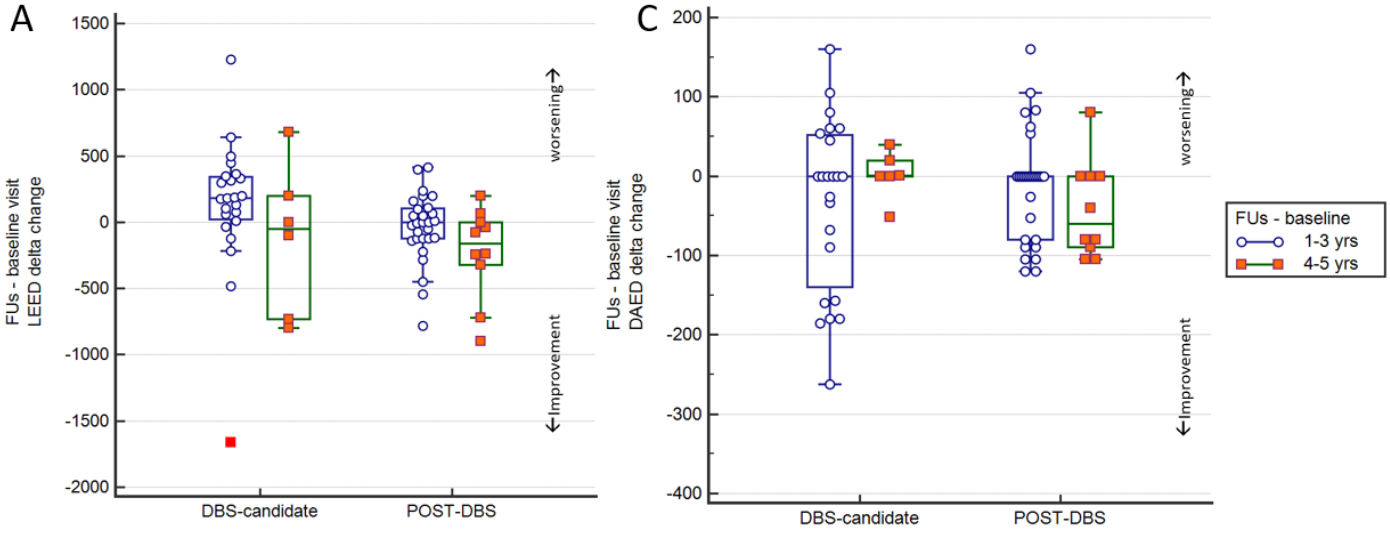


Figura 11

L'andamento temporale dello stadio H&Y è rappresentato nella figura 12 (grafico B), che permette di osservare nel gruppo post-DBS l'assenza di differenze

clinicamente importanti anche nel FU a medio termine, mentre nel gruppo BMT si riscontra un peggioramento a medio termine che in 2 pazienti su 8 è clinicamente significativo.

La figura 12D permette di notare il mantenimento di un punteggio stabile della scala PDQ-8 in entrambi i gruppi in entrambi i FU, quindi analizzata nel suo complesso, senza un variazione rilevabile di impatto sulla qualità di vita.

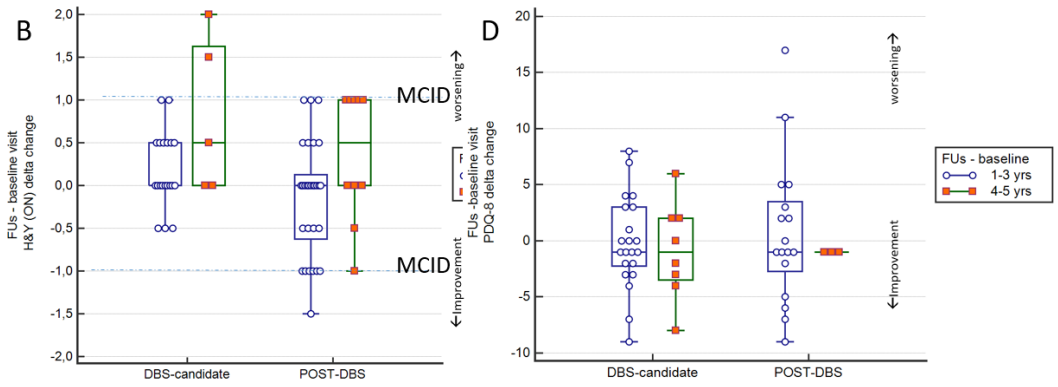


Figura 12

La figura 13A evidenzia in entrambi i gruppi il mantenimento a breve termine dello score di MDS-UPDRS-I (ON) presente alla baseline. Nel FU a medio termine si osserva un peggioramento clinicamente rilevante più consistente nei pazienti del gruppo BMT.

La figura 13B evidenzia in entrambi i gruppi il mantenimento a breve termine dello score di MDS-UPDRS-II (ON) presente alla baseline. Nel FU a medio termine si osserva un peggioramento clinicamente rilevante più consistente nei pazienti del gruppo BMT.

Il pattern motorio, che in questo studio viene valutato mediante MDS-UPDRS-III (ON) (figura 13D), risulta in entrambi i gruppi sostanzialmente invariato nei FU a breve termine, mentre peggiora in modo poco rilevante nei FU a medio termine.

Nella figura 13C si può osservare come lo score MDS-UPDRS-IV (ON) migliori in maniera clinicamente rilevante nei FU a breve termine, in particolar modo nei pazienti del gruppo post-DBS, e peggiori nei FU a medio termine, specialmente nei pazienti del gruppo BMT dove risulta clinicamente rilevante.

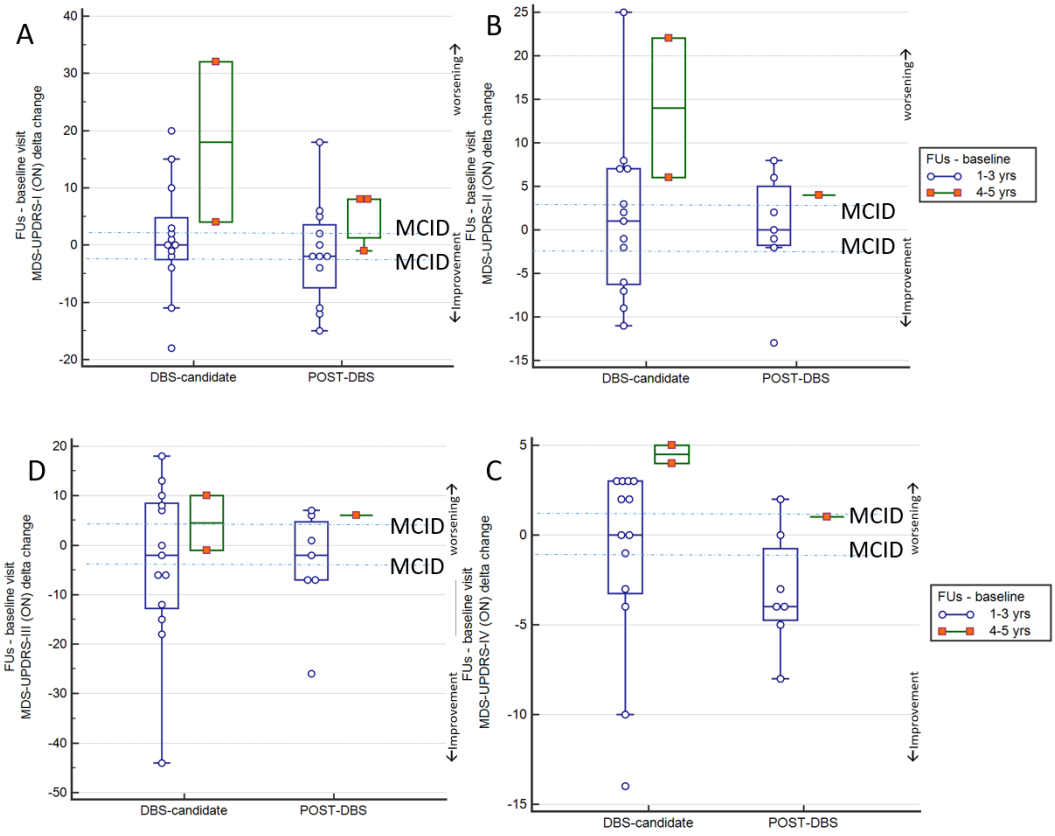

A
B
C
D
FUs - baseline visit
MDS-UPDRS-I (ON) delta change
MDS-UPDRS-II (ON) delta change
MDS-UPDRS-III (ON) delta change
MDS-UPDRS-IV (ON) delta change
worsening
Improvement
MCID
MCID
DBS-candidate
POST-DBS
FUs - baseline
1-3 yrs
4-5 yrs

Figura 13

La figura 14A permette di notare l'assenza di alterazioni importanti in entrambi i gruppi per quanto riguarda l'impatto sulle attività della vita quotidiana (lo score globale di ADL) a breve e medio termine.

Per quanto riguarda le attività funzionali strumentali (IADL), nella figura 14B si osserva a breve termine simile trend di peggioramento in entrambi i gruppi, mentre a medio termine si rileva un miglioramento nel gruppo post-DBS e un ulteriore peggioramento nel gruppo BMT.

La figura 14C evidenzia come il declino cognitivo (MMSE) rimanga sostanzialmente stabile nei FU a breve e medio termine in entrambi i gruppi con un pattern sovrapponibile nei due gruppi.

La figura 14D permette di osservare che l'impatto della patologia sulle funzionalità cognitiva (PDCFRS) rimane sostanzialmente stabile in entrambi i gruppi (range di variazione -5 – 4).

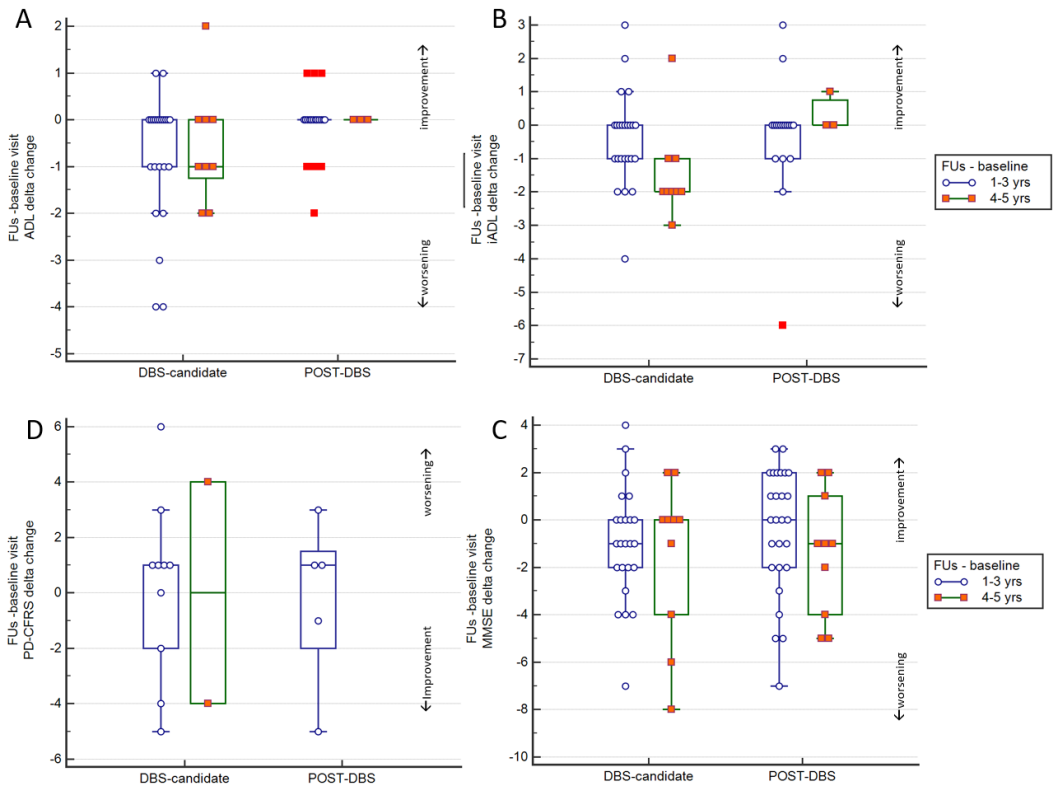


Figura 14

4.4.3 Impatto clinico a breve termine di DBS e BMT su severità della patologia (H&Y), aspetti motori (MDS-UPDRS) e performance cognitive globali (MMSE)

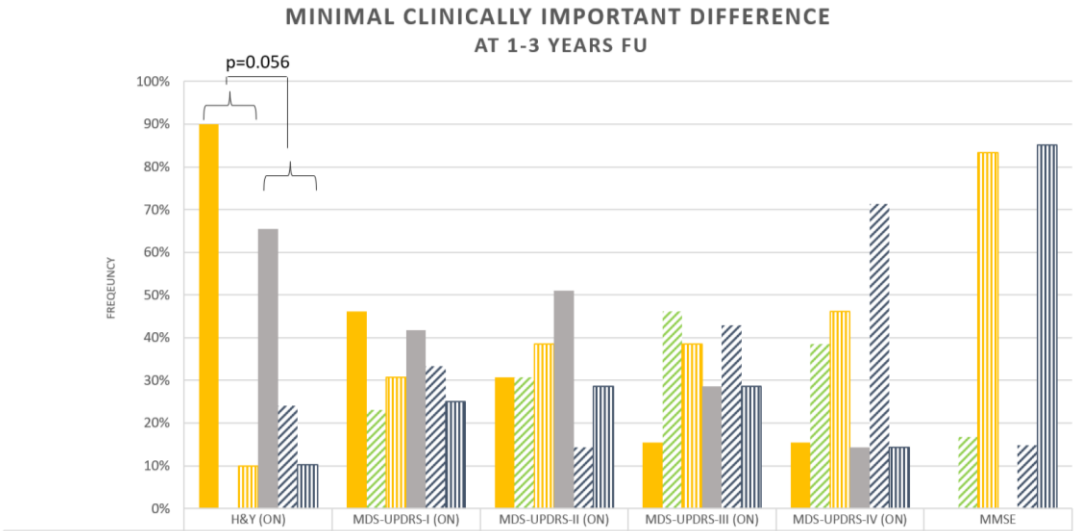
Analizzando la frequenza di pazienti che evidenziavano un miglioramento o peggioramento clinicamente rilevante o rimanevano sostanzialmente stabili, è emerso un forte trend di miglioramento a breve termine (p=0.056) per quanto riguarda la stadiazione H&Y nei pazienti del gruppo post-DBS. Tale miglioramento, invece, non è presente nei pazienti del gruppo BMT.

A fronte di una riduzione della terapia dopaminergica nel gruppo post-DBS, non si osservano differenze rilevanti tra i due gruppi per quanto riguarda gli aspetti motori valutati dalle scale MDS-UPDRS-I, II e III (ON).

Nel gruppo post-DBS si riscontra un'importante percentuale (71.4%) di pazienti con miglioramento dei sintomi relativi a discinesie e fluttuazioni motorie, valutati mediante MDS-UPDRS-IV (ON).

In entrambi i gruppi si osserva una simile prevalente percentuale di peggioramento (83.3% vs. 85.2%) per quanto riguarda la performance cognitiva globale (MMSE), che evidenzia l'assenza di impatto del fattore terapia sul declino cognitivo.

La tabella VI, dove si confrontano statisticamente le variazioni a breve termine dei differenti aspetti clinici, mette in evidenza una riduzione di LED significativamente maggiore nei pazienti del gruppo post-DBS (p=0.009). Il miglioramento degli score MDS-UPDRS-III (ON) e MDS-UPDRS-IV (ON) è clinicamente rilevante in entrambi i gruppi.



	H&Y (ON)	MDS-UPDRS-I (ON)	MDS-UPDRS-II (ON)	MDS-UPDRS-III (ON)	MDS-UPDRS-IV (ON)	MMSE
DBS candidate Similar	90%	46.20%	30.80%	15.40%	15.40%	0%
DBS candidate improvement	0%	23.10%	30.80%	46.20%	38.50%	16.70%
DBS candidate worsening	10%	30.80%	38.50%	38.50%	46.20%	83.30%
POST DBS Similar	66%	41.70%	51.10%	28.60%	14.30%	0%
POST DBS improvement	24%	33.30%	14.30%	42.90%	71.40%	14.80%

Figura 15

Tabella VI

FU1 - baseline visit	DBS_candidate			POST_DBS			Mann Whitney
	Mean	SD	25 - 75 P	Mean	SD	25 - 75 P	P Value
LEED	134,68	510,99	21,4 - 345,0	-37,77	258,74	-120,5 - 105,0	**0,0090**
DEAD	-33,83	108,99	-140,3 - 51,8	-11,21	69,79	-80,0 - 0,0	0,6099
H&Y (ON)	0,18	0,44	0,0 - 0,5	-0,16	0,67	-0,6 - 0,1	0,0728
MDS-UPDRS-I (ON)	1,15	9,95	-2,5 - 4,8	-1,42	8,96	-7,5 - 3,5	0,4130
MDS-UPDRS-II (ON)	1,31	9,45	-6,3 - 7,0	0	6,81	-1,8 - 5,0	0,9052
MDS-UPDRS-III (ON)	-3,62	16,43	-12,8 - 8,5	-4	11,20	-7,0 - 4,8	0,6625
MDS-UPDRS-IV (ON)	-1,23	5,37	-3,3- 3,0	-3,14	3,29	-4,8 - -0,8	0,1288
ADL	-0,78	1,38	-1,0 - 0,0	-0,11	0,74	0,0 - 0,0	0,0955
IADL	-0,42	1,41	-1,0 - 0,0	-0,33	1,78	-1,0 - 0,0	0,4891
PDCFRS	0,2	3,22	-2,0 - 1,0	-0,2	3,03	-2,0 - 1,5	0,8992
PDQ-8	-0,2	4,12	-2,3 - 3,0	0,71	6,46	-2,8 - 3,5	0,8132
mean tremor severity	0,00	0,39	-0,4 - 0,2	-0,2	0,16	-0,4 - -0,1	0,4188
mean rigidity severity	0,03	0,52	-0,3 - 0,3	-0,32	0,92	-1,3 - 0,5	0,6054
mean bradikynesia severity	0,1	0,51	-0,2 - 0,5	-0,24	0,93	-1,1 - 0,6	0,4195
mean pigd severity	-0,04	0,63	-0,5 - 0,4	0,00	0,39	-0,3 - 0,4	0,8831
MMSE	-1,00	2,41	-2,0 - 0,0	-0,41	2,64	-2,0 - 2,0	

4.4.4 Confronto dell'impatto di DBS e BMT sul tasso di variazione medio annuale per LED e DAED, aspetti funzionali (ADL/IADL), severità della patologia (H&Y), qualità di vita (PDQ8) e performance cognitive globali (MMSE)

All'analisi seriale delle valutazioni, al netto della riduzione significativa della dose giornaliera di levodopa somministrata (LED) a seguito della DBS (Time weighted average, p<0.0001, Figura 16B), il livello poi prescritto rimane stabile in entrambi i gruppi (annual rate of change, Figura 16C).

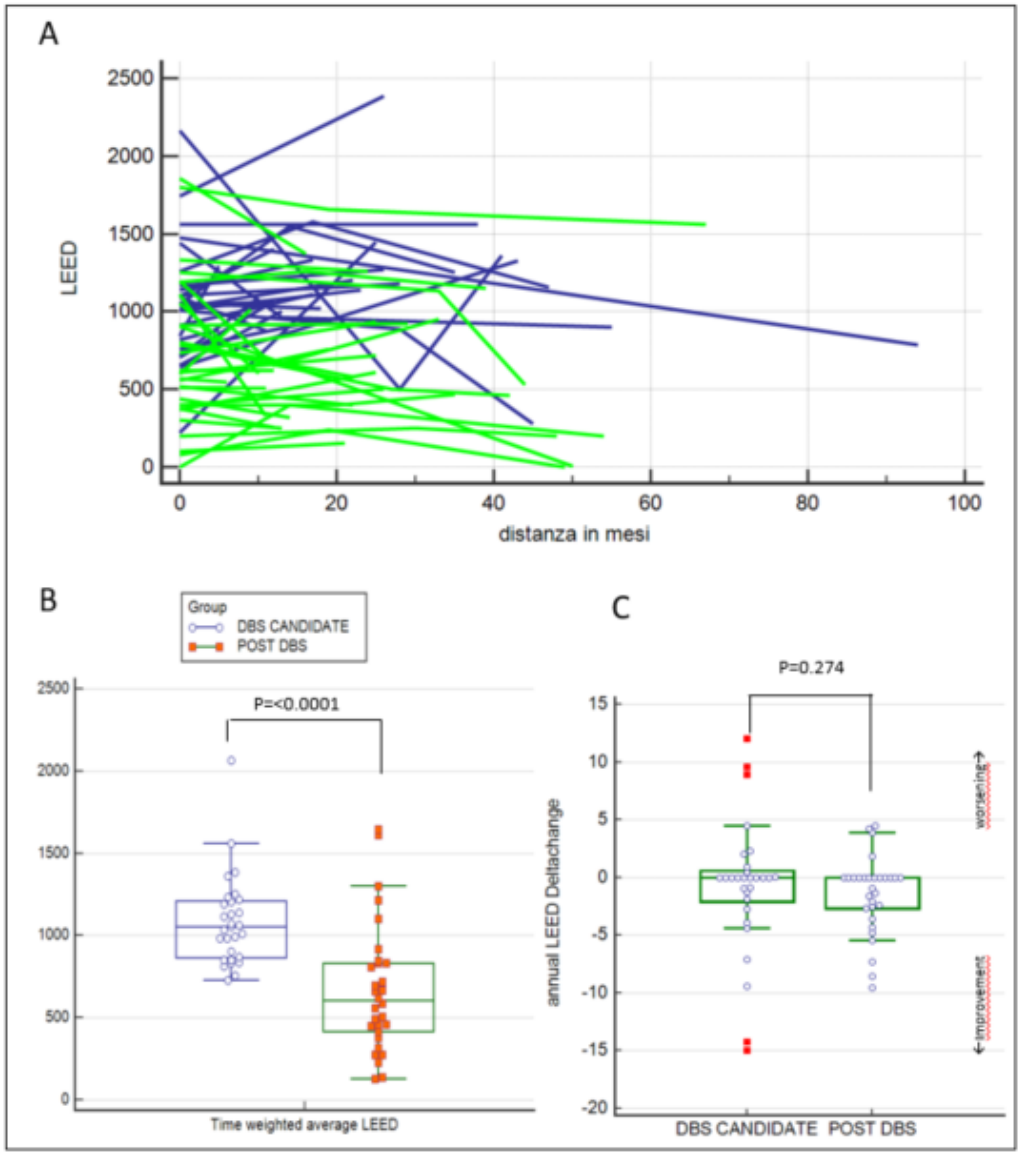


Figura 16

Differente è il caso della dose di dopaminoagonisti (DAED) che non subisce una significativa differenza a seguito dell'impianto di DBS (Time weighted average, p=0.298, Figura 17B) mentre si può osservare una riduzione significativa di DAED nel gruppo post-DBS negli anni successivi (annual rate of change, p=0.00027, Figura 17C).

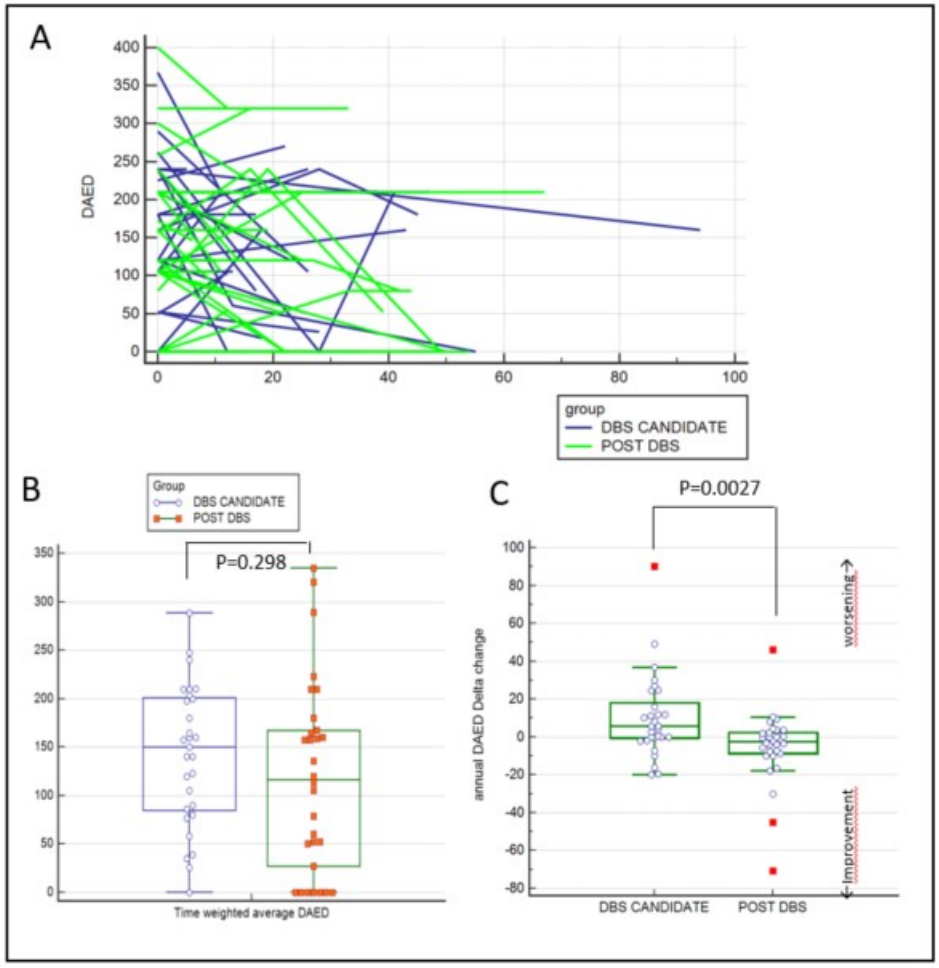


Figura 17

Analizzando l'impatto sulle attività della vita quotidiana, emerge un netto, ma non significativo (Figura 18C, p=0.236) vantaggio di DBS rispetto a BMT nel mantenimento delle ADL nei pazienti che alla baseline presentano un valore patologico di ADL.

I pazienti con abilità funzionali preservate alla baseline (ADL=6) presentano un un andamento simile nei gruppi post-DBS e BMT (Figura 18C, p=0.373). In particolare, solo 3 pazienti su 30 hanno un peggiormanto nelle ADL dopo impianto DBS.

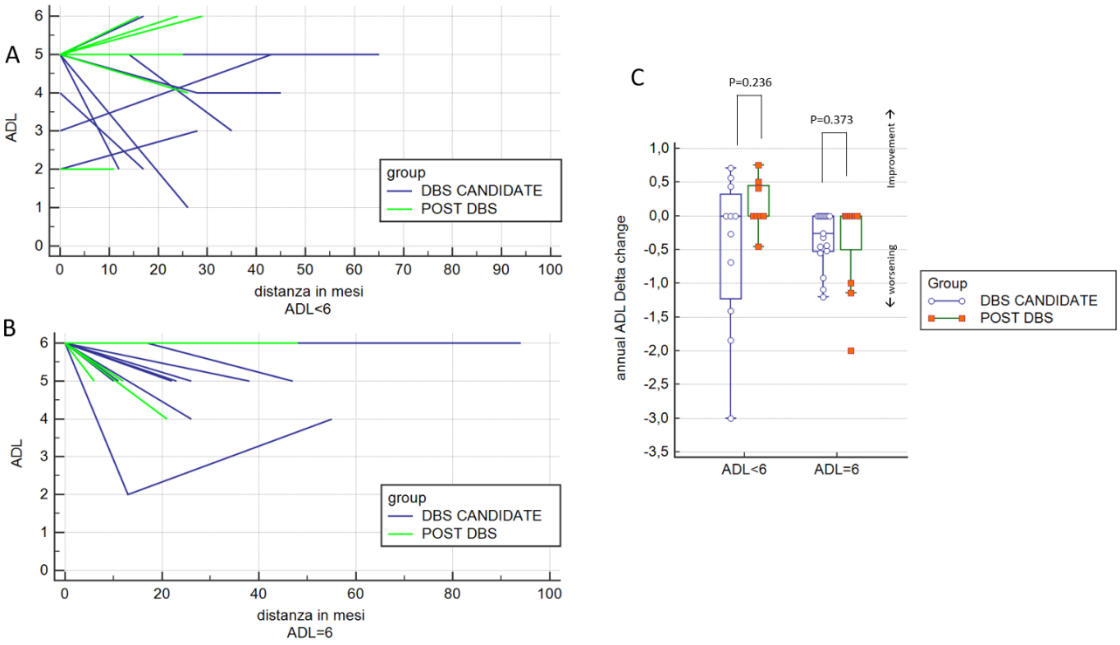


Figura 18

Nei pazienti con H&Y alla baseline <2,5 non ci sono differenze significative tra i gruppi post-DBS e BMT (figura 19C, p=0.503). Nei pazienti che presentano invece una instabilità posturale con H&Y alla baseline >2,5 si osserva un andamento significativamente migliore nel gruppo post-DBS (Figura 19C, p=0.039).
È importante notare che nei pazienti con compromissione motoria alla baseline (H&Y>2,5) si ha un miglioramento significativo a medio termine della severità della patologia valutata con H&Y.

Sulla base dell'analisi seriale emerge che complessivamente l'impatto sulla qualità di vita rimane stabile nei due gruppi. Nel gruppo post-DBS è stato riscontrato un lieve trend di peggioramento (Figura 20C, p=0.082) della qualità di vita nei pazienti con PDQ8<10 alla baseline, ossia dove vi era minore compromissione alla baseline.

Infine sulla base delle performance cognitive globali (MMSE) sono stati distinti i pazienti preservati cognitivamente alla baseline (MMSE>27) e quelli con possibile declino cognitivo.
In entrambi i casi si osserva un andamento simile nei gruppi BMT e post-DBS (Figura 21C, p=0.285 vs. P=0.146). È importante osservare che nei pazienti con un declino cognitivo alla baseline non si manifesta né nei gruppi BMT nè post-DBS un peggioramento annuo importante (annual delta change < MCID).

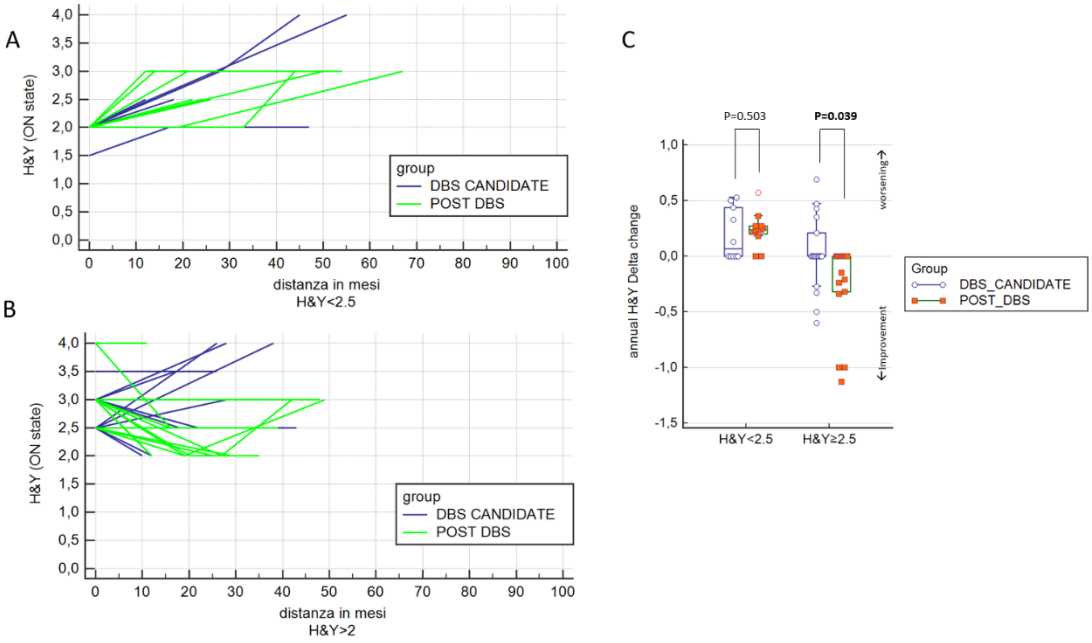


Figura 19

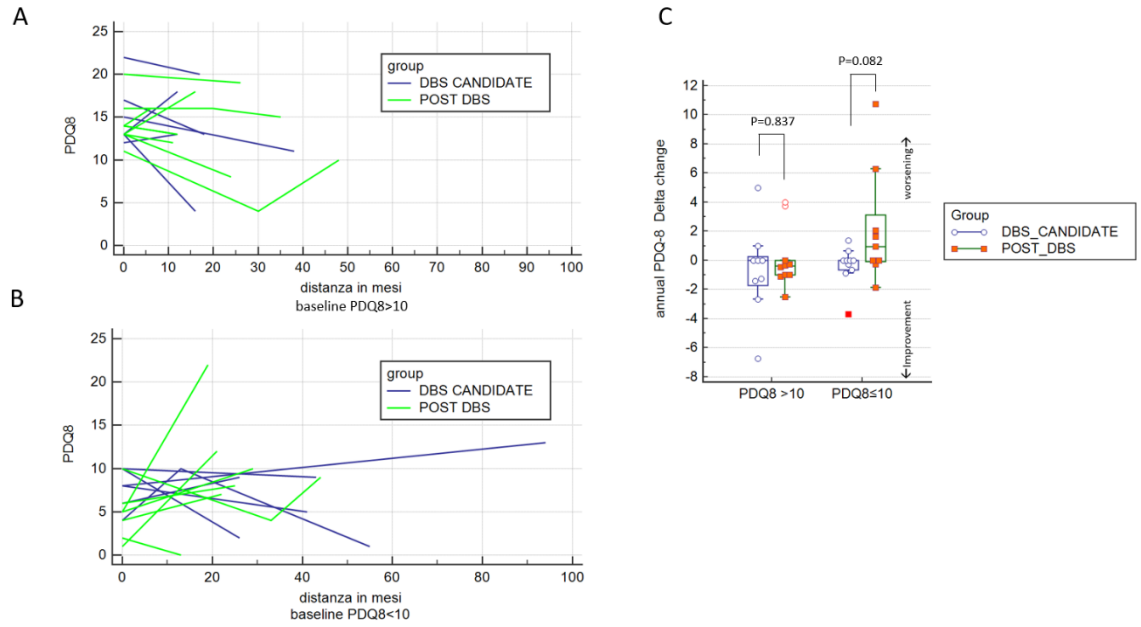


Figura 20

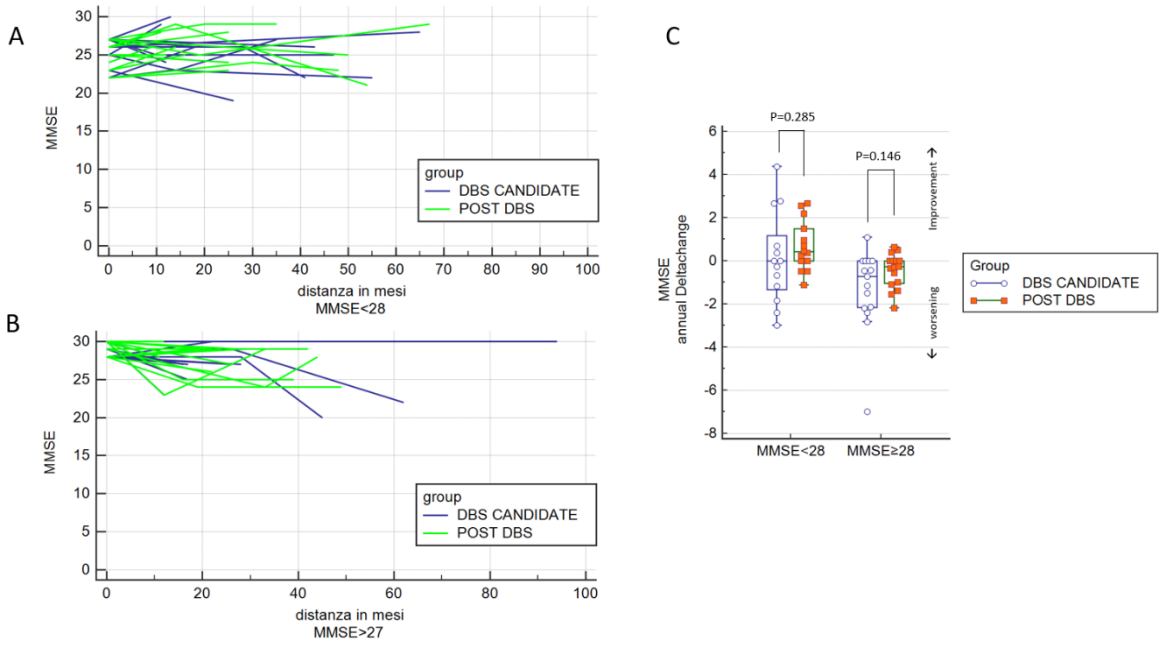
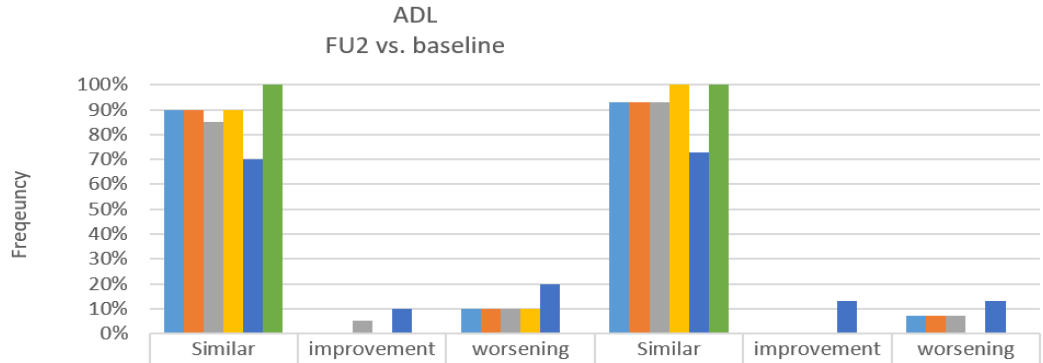

A
MMSE
distanza in mesi
MMSE<28
group
DBS CANDIDATE
POST DBS
B
MMSE
distanza in mesi
MMSE>27
group
DBS CANDIDATE
POST DBS
C
P=0.285
P=0.146
MMSE
annual Deltachange
Improvement
worsening
MMSE<28
MMSE≥28
Group
DBS CANDIDATE
POST DBS

Figura 21

2.4.5 Impatto a medio termine di DBS e BMT su aspetti funzionali (sub-item ADL/IADL) e relativi alla qualità della vita (sub-item PDQ-8)

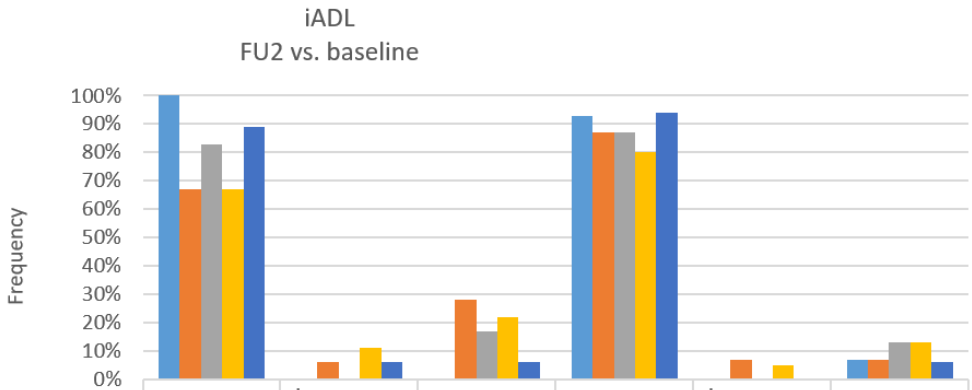
Non si osservano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i sub-item di ADL, IADL e PDQ-8. La figura 22 mette a confronto le abilità funzionali (ADL) che rimangono simili nel medio termine rispetto alla baseline in entrambi i gruppi , nel 85-90% per gli aspetti di "alimentazione", "fare il bagno", "vestirsi", "toilette" "spostarsi" in maniera autonoma. Esiste più variabilità per l'aspetto di incontinenza urinaria (stabilità nel 70% vs. 73%) ma si osserva una tendenza a un maggiore miglioramento e una riduzione dei pazienti con peggioramento nel tempo della continenza nel Post-DBS.



	DBS candidate			POST-DBS		
ADL -1 Fare il bagno	90%		10%	93%		7%
ADL -2 Vestirsi	90%		10%	93%		7%
ADL -3 Toilette	85%	5%	10%	93%		7%
ADL -4 Spostarsi	90%		10%	100%		
ADL -5 Continenza di feci e urine	70%	10%	20%	73%	13%	13%
ADL -6 Alimentazione	100%			100%		

Figura 22

La figura 23 mette a confronto le abilità funzionali strumentali (IADL) alla baseline e al FU2 nel gruppo BMT e nel gruppo post-DBS. Nel gruppo DBS le abilità strumentali rimangono sostanzialmente stabili nel medio termine in >80% dei pazienti). Le IADL peggiorano più frequentemente nel gruppo BMT che nel gruppo post-DBS nella capacità di "Fare gli acquisti" e "responsabilità nell'uso dei farmaci", anche se non sono presenti differenze significative.



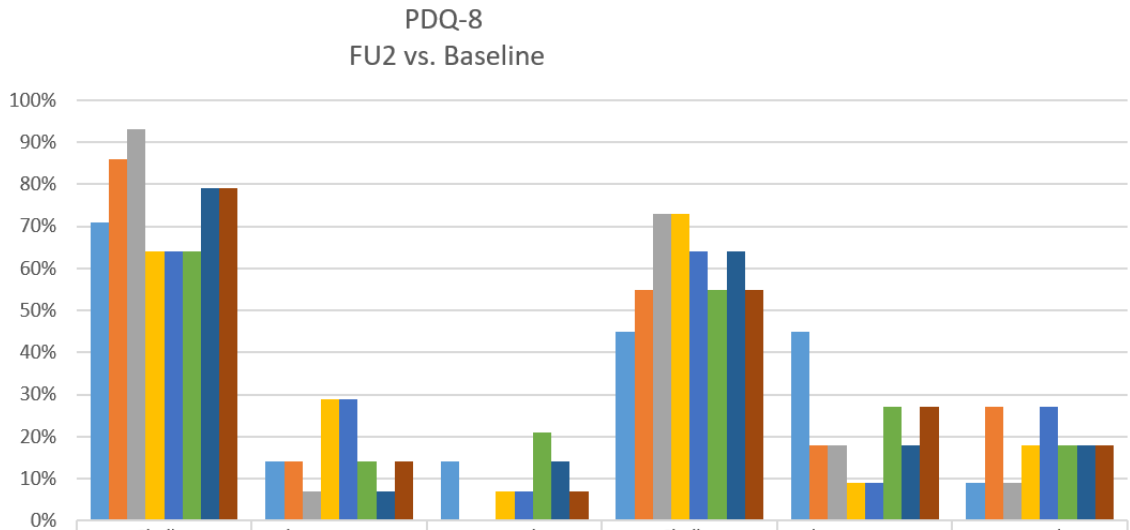
	DBS candidate			POST-DBS		
	Similar	improvement	worsening	Similar	improvement	worsening
IADL -A Capacità di usare il telefono	100%		0%	93%		7%
IADL -B Fare acquisti	67%	6%	28%	87%	7%	7%
IADL -F Mezzi di trasporto	83%		17%	87%		13%
IADL -G Responsabilità nell'uso dei farmaci	67%	11%	22%	80%	5%	13%
IADL -H Capacità di maneggiare il denaro	89%	6%	6%	94%		6%

Figura 23

L'analisi dell'impatto sulla qualità di vita a medio termine ha evidenziato delle importanti differenze tra BMT e post-DBS.

La figura 24 mette a confronto i singoli subscore di PDQ-8 alla baseline e al FU2 nel gruppo BMT e nel gruppo post-DBS. La differenza più importante tra i due gruppi si osserva per quanto riguarda il subscore 2: la capacità di vestirsi peggiora nel 27% dei pazienti del gruppo post-DBS vs. 0% nei BMT (p=0.09). Per contro si nota un notevole incremento (anche se non significativo, p=0.22) nella frequenza di pazienti che riferiscono un miglioramento nella capacità di muoversi in luoghi pubblici in coloro che hanno avuto un impianto DBS (45% vs. 14%).

Figura 24



	Similar	improvement	worsening	Similar	improvement	worsening	P value
	DBS candidate			POST-DBS			
PDQ8 subscore 1 Ha avuto difficoltà nel muoversi in luoghi pubblici?	71%	14%	14%	45%	45%	9%	0,2267
PDQ8 Subscore 2 Ha avuto difficoltà nel vestirsi?	86%	14%	0%	55%	18%	27%	0,0950
PDQ8 Subscore 3 Si è sentito/a depresso/a?	93%	7%	0%	73%	18%	9%	0,3336
PDQ8 Subscore 4 Ha avuto problemi nelle relazioni personali con le persone che le sono vicine (amici intimi, parenti stretti)?	64%	29%	7%	73%	9%	18%	//
PDQ8 Subscore 5 Ha avuto problemi di concentrazione, p,e, leggendo o guardando la TV?	64%	29%	7%	64%	9%	27%	0,2555
PDQ8 Subscore 6 Si è sentito/a incapace di comunicare correttamente con gli altri?	64%	14%	21%	55%	27%	18%	0,7228
PDQ8 Subscore 7 Ha avuto crampi o spasmi muscolari dolorosi?	79%	7%	14%	64%	18%	18%	0,6457
PDQ8 Subscore 8 Ha provato imbarazzo in pubblico a causa del morbo di Parkinson?	79%	14%	7%	55%	27%	18%	0,4343

2.5 Discussione

Questo studio monocentrico retrospettivo longitudinale ha confrontato l'impatto dell'impianto STN-DBS sugli aspetti motori, cognitivi globali, funzionali e di qualità di vita a breve e medio termine vs. un gruppo di pazienti candidabili a DBS trattati con BMT.

Il confronto con il BMT ha consentito di confermare i dati già presenti in letteratura relativi al significativo beneficio di DBS nella riduzione di LED e DAED – e conseguentemente di discinesie e fluttuazioni motorie associate alla levodopa – , al significativo miglioramento nel medio termine della compromissione motoria (H&Y), al mantenimento nel medio termine della qualità della vita (valutata con PDQ-8) presente alla baseline e all'assenza di un impatto sulla progressione del declino cognitivo in pazienti con declino cognitivo lieve alla baseline trattati con DBS.

È stato osservato il mantenimento dei singoli aspetti dell'ablità funzionale in >70% dei pazienti ADL e IADL a breve e medio termine in entrambi i gruppi, un tema sul quale la letteratura prodotta finora ha fornito risultati discordanti.

Il maggiore elemento di novità rispetto alla produzione scientifica attuale risiede nel rigore usato nella definizione dei criteri di inclusione (*vedi 2.3.1*). Si è scelto di usare dei criteri restrittivi al fine di poter valutare nella maniera più accurata possibile vantaggi e svantaggi del trattamento con DBS rispetto alla terapia medica tradizionale. I pazienti inclusi nel gruppo BMT di questo studio non solo presentano una forma avanzata di malattia di Parkinson, ma soddisfano anche i criteri necessari a essere trattati con DBS. Si può quindi affermare che i due gruppi sono maggiormente matched rispetto a quanto avvenga negli altri studi di questo tipo relativi a qualità della vita, ADL e IADL. Infine, la natura monocentrica dello studio ha consentito di ridurre il bias derivante da possibili percorsi terapeutici distinti tra centri.

Gli aspetti motori indagati dagli score MDS-UPDRS vengono valutati in ON, quindi quando i pazienti sono responsivi alla terapia, sia essa DBS o BMT. Questo elemento spiega parzialmente il mancato riscontro di miglioramenti importanti nei pazienti post-DBS. Ciononostante, lo score MDS-UPDRS-IV (ON), che valuta la

presenza di discinesie e fluttuazioni, risulta notevolmente migliore nel gruppo post-DBS rispetto al gruppo BMT. Tale dato è coerente con quanto riscontrato in letteratura (87, 89, 90).

È importante osservare che, nonostante la dose di levodopa prescritta al paziente sia inferiore nel gruppo post-DBS, l'abbinamento della terapia DBS + levodopa per OS garantisce che gli aspetti motori ricavabili dagli score MDS-UPDRS (ON) siano simili tra i due gruppi. Tale dato conferma l'efficacia di DBS nel miglioramento degli aspetti valutati da MDS-UPDRS: sintomi cognitivi, psichiatrici, comportamentali, motori e presenza di complicanze come discinesie e fluttuazioni.

Per quanto riguarda le ADL, dal punto di vista globale non si osservano miglioramenti o peggioramenti significativi a breve o a medio termine in alcun gruppo. Alcuni studi di tipo pre-post DBS che valutano a breve termine le ADL mediante il relativo sub-score di PDQ-39 hanno invece rilevato un peggioramento (87) o un miglioramento (88). Drapier e colleghi in uno studio pre-post DBS a 2 anni rilevano un miglioramento significativo di ADL, che vengono valutate però mediante il relativo sub-score di PDQ-39 e mediante MDS-UPDRS-II (88). Jain e colleghi rilevano invece uno score di MDS-UPDRS-II (OFF) significativamente migliore nel gruppo post-DBS rispetto a quello BMT (82).

Le IADL peggiorano in entrambi i gruppi a breve termine, ma a medio termine si osserva un miglioramento nel gruppo post-DBS, coerentemente con quanto osservato nello studio pre-post DBS di Bezdicek e colleghi (125).

La qualità di vita misurata mediante lo score globale PDQ-8 rimane sostanzialmente invariata in entrambi i gruppi a breve e medio termine. Lo studio di Jost rileva a medio termine un miglioramento significativo di PDQ-8 nei pazienti post-DBS rispetto a quelli del gruppo BMT (90).

Gli score PDCFRS e MMSE risultano sostanzialmente stabili a breve e medio termine in entrambi i gruppi. Si può ipotizzare che tale dato sia dovuto ai criteri di reclutamento pre-DBS (che sono ampiamente sovrapponibili ai criteri di inclusione dello studio): i pazienti con un declino cognitivo severo vengono esclusi. Questo dato è coerente con la letteratura, dal momento che gli studi segnalano l'assenza di declino cognitivo globale nei pazienti sottoposti a DBS (85, 104).

Si può notare un forte miglioramento nel gruppo post-DBS per quanto riguarda lo stadio H&Y, specialmente nei pazienti con stabilità posturale compromessa, un elemento scarsamente indagato negli studi longitudinali post-DBS vs BMT.

MDS-UPDRS-III e IV (ON) risultano migliorati in maniera clinicamente importante al FU a 1-3 anni in entrambi i gruppi. Possiamo ipotizzare che il fatto che siano disponibili solo i dati ottenuti in fase ON, dunque quando i pazienti sono responsivi alla terapia, non permetta di osservare differenze significative tra i due gruppi, le quali vengono invece riscontrate in diversi studi in cui sono a disposizione i dati in fase OFF. Jain e colleghi e You e colleghi rilevano un miglioramento significativo a breve termine di MDS-UPDRS-III (OFF) nel gruppo post-DBS rispetto al gruppo BMT (82, 103). Jost e colleghi rilevano invece un miglioramento significativo a breve termine dello score SCOPA-motor complications, che, così come MDS-UPDRS-IV, indaga la presenza di discinesie e fluttuazioni motorie (90). Altri studi hanno rilevato in due diversi studi di tipo pre-post DBS un miglioramento significativo a 4-5 anni di MDS-UPDRS-III (OFF) (87, 97, 110).

I pazienti del gruppo post-DBS assumono una LED significativamente più bassa rispetto a quelli del gruppo BMT a medio e breve termine. Questo dato può essere spiegato da tre elementi: 1) LED significativamente più bassa alla baseline nel post-operatorio 2) assenza di variazioni importanti di LED nel corso del tempo 3) la riduzione di DAED, che è significativamente maggiore nel gruppo post-DBS rispetto al gruppo BMT. DAED è un dato che viene scarsamente indagato in letteratura, mentre gli studi finora disponibili – siano essi di tipo pre-post DBS o di tipo post-DBS vs BMT – sono concordi nel descrivere una riduzione di LED a breve e medio termine (87, 90, 110, 126).

Per quanto riguarda l'andamento temporale di ADL emergono due pattern diversi suddividendo i pazienti in un gruppo con ADL=6 e un altro con ADL<6: nel secondo caso si osserva un mantenimento delle ADL nettamente migliore.

In questo studio viene valutato l'andamento temporale dello score globale PDQ-8. I pazienti vengono stratificati nel seguente modo: un gruppo con PDQ-8>10 e un gruppo con PDQ-8≤10. Nel secondo gruppo, con un impatto sulla qualità di vita <10%, si osserva un importante peggioramento che nel primo è assente. Si può ipotizzare di ricondurre tale dato a una maggiore percezione del disagio legato alla malattia da parte dei pazienti del gruppo post-DBS, che – così viene indicato in letteratura – dal punto di vista motorio hanno sintomi meno gravi. Lo studio van Hienen MM et al 2020 corrobora parzialmente tale ipotesi, descrivendo un'importante differenza tra le risposte fornite dal paziente e dal caregiver (132).

L’andamento temporale dello score MMSE è stato valutato suddividendo i pazienti nei gruppi con possibile declino cognitivo alla baseline (MMSE<28) e stato cognitvo globale preservato (MMSE≥28). In nessun gruppo è stato osservato in generale a medio termine un importante declino cognitivo, anche se 3 pazienti del gruppo BMT hanno convertito a demenza. Tale dato indica che la DBS è sicura dal punto di vista cognitivo anche nei pazienti che presentano un declino cognitivo lieve alla baseline, coerentemente con quanto rilevato dalla letteratura, che evidenzia solo un peggioramento significativo della fluenza verbale (82, 102, 103).
Il confronto a medio termine dei sub-item di ADL tra gruppo post-DBS e gruppo BMT non rileva differenze significative tra i gruppi. È da segnalare un lieve miglioramento della continenza in entrambi i gruppi. Sull’accuratezza di questi dati potrebbero avere influito la riabilitazione motoria e la terapia occupazionale con cui sono stati trattati alcuni pazienti.
Il confronto a medio termine dei sub-item di IADL tra gruppo post-DBS e gruppo BMT non rileva differenze significative tra i gruppi. Si può notare un discreto peggioramento nella capacità di fare acquisti nel gruppo BMT. Non è chiaro in che misura tale dato sia riconducibile a deficit di tipo cognitivo o all’incapacità di recarsi presso un negozio in seguito a sintomi gravi di tipo motorio.
Il confronto a medio termine dei sub-item di PDQ-8 tra gruppo post-DBS e gruppo BMT non rileva differenze significative tra i gruppi. Si osserva un importante peggioramento della capacità di vestirsi (sub-item 2) solo nel gruppo post-DBS. Si può ipotizzare che tale deficit possa essere attribuito all’incapacità di svolgere movimenti fini. È stato osservato infatti che la malattia di Parkinson può compromettere la capacità di svolgere azioni quotidiane come allacciare i bottoni della camicia (127).

I principali limiti di questo studio risiedono nella bassa numerosità a medio termine, nella presenza di alcuni valori mancanti nelle scale cliniche ai differenti time point e nella mancata rilevazione delle performance motorie in OFF. Nonostante questi limiti derivanti dalla natura monocentrica dello studio e dal fatto che attualmente solo il 10-15% della popolazone con Parkinson viene sottoposto a impianto DBS (128), i dati sono molto consistenti con quanto riportato in letteratura.
Altro possibile limite deriva dall’assenza di monitoraggio dei possibili trattamenti riabilitativi concomitanti nei pazienti inclusi. Lo studio monocentrico garantendo

un simile percorso terapeutico per i due pazienti nei due gruppi limita le possibili differenze nell'accesso a possibili trattamenti aggiuntivi.

Questo studio monocentrico retrospettivo longitudinale post-STN-DBS vs BMT, caratterizzato dall'utilizzo di criteri stringenti per l'inclusione dei pazienti nel gruppo BMT, evidenzia la sicurezza della terapia con DBS nel trattamento della malattia di Parkinson per quanto riguarda la funzione cognitiva globale e gli aspetti legati alle ADL, alle IADL e alla qualità della vita. Inoltre, in linea con la letteratura scientifica, supporta l'efficacia di DBS nel trattamento dei sintomi motori e della riduzione del dosaggio della terapia farmacologica a breve termine e nei primi 5 anni dall'intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ricchieri GL, Antonini A, Battistin L. Neurologia Clinica. Angelini C, Battistin L, editors. Bologna: Società editrice Esculapio; 2014. 449–464 p.
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol. 2020 Jan 1;27(1):27–42.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2022 Aug 11];3:1–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332488/
4. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 11];91(8):795–808. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576618/
5. Olanow W, Klein C, Schapira A. Harrison's Principles of Internal Medicine. Jameson L, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editors. 2018. 3120–3132 p.
6. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Aug 11];124(8):901–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150045/
7. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Aug 11];15(4):473–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963700/
8. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Aug 11];5(6):525–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713924/

9. Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. Neurosurg Clin N Am [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 11];30(2):137–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898266/

10. Feigin VL, Krishnamurthi R v., Theadom AM, Abajobir AA, Mishra SR, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Aug 11];16(11):877–97. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1474442217302995/fulltext

11. Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Neuromolecular Med [Internet]. 2003 [cited 2022 Aug 11];4(1–2):21–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528050/

12. Braak H, del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging [Internet]. 2003 Mar [cited 2022 Aug 11];24(2):197–211. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12498954/

13. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science [Internet]. 1996 Nov 15 [cited 2022 Aug 11];274(5290):1197–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8895469/

14. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. Science (1979) [Internet]. 1997 Jun 27 [cited 2022 Aug 11];276(5321):2045–7. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.276.5321.2045

15. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. The Lancet [Internet]. 2021 Jun 12 [cited 2022 Aug 11];397(10291):2284–303. Available from: http://www.thelancet.com/article/S014067362100218X/fulltext

16. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron [Internet]. 2004 Nov 18 [cited 2022 Aug 11];44(4):601–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541309/

17. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease. Neurology [Internet]. 1990 Oct 1 [cited 2022 Aug 12];40(10):1529–1529. Available from: https://n.neurology.org/content/40/10/1529

18. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, 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 [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2022 Aug 12];23(15):2129–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025984/

19. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Aug 12];30(12):1591–601. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.26424

20. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 12];124(Pt 11):2131–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11673316/

21. Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. Expert Rev Neurother [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Aug 12];9(2):279–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210201/

22. Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. Rev Neurosci [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 12];27(5):549–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966928/

23. Palakurthi B, Burugupally SP. Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. Brain Sci [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Aug 12];9(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540441/

24. Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Aug 12];87(1):75–85. Available from: https://jnnp.bmj.com/content/87/1/75

25. Barone P, Santangelo G, Amboni M, Pellecchia MT, Vitale C. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. Lancet Neurol [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Aug 12];15(10):1063–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571158/

26. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. Lancet Neurol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 12];18(7):697–708. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1474442219300444/fulltext

27. Maycas-Cepeda T, López-Ruiz P, Feliz-Feliz C, Gómez-Vicente L, García-Cobos R, Arroyo R, et al. Hypomimia in Parkinson's Disease: What Is It Telling Us? Front Neurol. 2021 Jan 25;11:1775.

28. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, Chakrabarty K, Drucker-Colín R, Garcia-Montes JR, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. J Neurochem [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 12];130(4):472–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24773031/

29. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Aug 12];18(7):435–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592904/

30. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 12];45(1):121–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234200/

31. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 12];4(2):211–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796235/

32. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Aug 12];40:1–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284903/

33. Maillet A, Krack P, Lhommée E, Météreau E, Klinger H, Favre E, et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. Brain [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Aug 13];139(Pt 9):2486–502. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538418/

34. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? J Affect Disord [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Aug 13];139(2):103–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794923/

35. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. Arch Gen Psychiatry. 2007 Dec;64(12):1385–92.

36. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. https://doi.org/102217/nmt-2017-0028 [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2022 Aug 13];7(6):365–76. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2017-0028

37. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord [Internet]. 2008 Apr 30 [cited 2022 Aug 13];23(6):837–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307261/

38. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Aug 13];14(6):625–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987282/

39. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Aug 13];18(5):433–40. Available from: http://www.prd-journal.com/article/S1353802011004299/fulltext

40. Jost WH. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. Int Rev Neurobiol. 2017 Jan 1;134:771–85.

41. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2022 Aug 13];323(6):548–60. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760741

42. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. Neurorehabil Neural Repair [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Aug 13];34(10):871–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917125/

43. Lewitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Movement Disorders [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];30(1):64–72. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.26082

44. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. CNS Drugs 2017 31:2 [Internet]. 2017 Jan 21 [cited 2022 Aug 15];31(2):169–76. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-017-0408-1

45. Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani F, Ferrara N, et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Aug 15];86(7):767–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224676/

46. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Aug 16];17(9):749–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055903/

47. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: A review of efficacy and safety. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022

Aug 15];18(8):916–29. Available from: http://www.prd-journal.com/article/S135380201200260X/fulltext

48. Devos D, Agid Y, al Khedr A, Annic A, Azulay JP, Bakchine S, et al. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Mov Disord [Internet]. 2009 May 15 [cited 2022 Aug 17];24(7):993–1000. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253412/

49. Alonso-Canovas A, Martínez-Castrillo JC. Apomorphine: A powerful ally in parkinson's disease. Rev Neurol. 2021;72(9):323–32.

50. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. CNS Drugs [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Aug 16];33(9):905–18. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-019-00661-z

51. Duodopa: riassunto delle caratteristiche del prodotto, AIFA https://bit.ly/3PwtQZR.

52. de Caro R. Lezioni di neuroanatomia. 1st ed. de Caro R, Macchi V, Galli S, Stecco C, Tortorella C, Porzionato A, et al., editors. 2015. 122–125 p.

53. Wichmann T, DeLong M. Principles of neural science. 5th ed. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, editors. McGraw Hill Medical; 2013. 982–999 p.

54. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];2(12):a009621. Available from: http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/12/a009621.full

55. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989 Jan 1;12(10):366–75.

56. Kravitz A v., Owen SF, Kreitzer AC. Optogenetic identification of striatal projection neuron subtypes during in vivo recordings. Brain Res [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 18];1511:21–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178332/

57. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. Arch Neurol [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2022 Aug 18];64(1):20–4. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/793103

58. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Aug 18];4(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237473/

59. Grandas F. Hemiballismus. Handb Clin Neurol [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 18];100:249–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496584/

60. Walker FO. Huntington's disease. Lancet [Internet]. 2007 Jan 20 [cited 2022 Aug 18];369(9557):218–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240289/

61. Macpherson T, Hikida T. Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Aug 18];73(6):289–301. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcn.12830

62. Malvea A, Babaei F, Boulay C, Sachs A, Park J. Deep brain stimulation for Parkinson's Disease: A Review and Future Outlook. Biomedical Engineering Letters 2022 12:3 [Internet]. 2022 Apr 19 [cited 2022 Aug 18];12(3):303–16. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s13534-022-00226-y

63. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: Foundations and future trends. Frontiers in Bioscience - Landmark [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Aug 18];23(1):162–82. Available from: https://www.imrpress.com/journal/FBL/23/1/10.2741/4586

64. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. J Intern Med [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2022 Aug 18]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798568/

65. Laitinen L v. Ventroposterolateral pallidotomy. Stereotact Funct Neurosurg [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 18];62(1–4):41–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7631088/

66. Garg K, Samala R, Agrawal M, Rajan R, Singh M. Pallidotomy for Dystonia. Neurol India [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 18];68(8):322. Available from: https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=8;spage=322;epage=324;aulast=Garg

67. Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. Handb Clin Neurol [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 18];116:63–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112885/

68. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. Neurosurgery [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 18];35(6):1126–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7885558/

69. Rack AK, Bdelhamid A, Enazzouz B, Laire C, Rdouin A, Ominique D, et al. Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. https://doi.org/101056/NEJM199810153391603 [Internet]. 1998 Oct 15

[cited 2022 Aug 18];339(16):1105–11. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199810153391603

70. Lempka SF, Johnson MD, Miocinovic S, Vitek JL, McIntyre CC. Current-controlled deep brain stimulation reduces in vivo voltage fluctuations observed during voltage-controlled stimulation. Clin Neurophysiol [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Aug 18];121(12):2128. Available from: /pmc/articles/PMC2928413/

71. Zhang F, Wang F, Li W, Wang N, Han C, Fan S, et al. Relationship between electrode position of deep brain stimulation and motor symptoms of Parkinson's disease. BMC Neurol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 19];21(1):1–9. Available from: https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02148-1

72. Zeng Z, Wang L, Shi W, Xu L, Lin Z, Xu X, et al. Effects of Unilateral Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. Front Neurol. 2022 Jan 20;12:2617.

73. Far R, Saez I, Sardo A, Ovruchesky E, Sperry L, Zhang L, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation programming settings do not correlate with Parkinson's disease severity. Acta Neurochir (Wien) [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 19]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35751700/

74. Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. Neurology [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2022 Aug 19];86(8):755–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819458/

75. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med

[Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2022 Aug 19];362(22):2077–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519680/

76. Potel SR, Marceglia S, Meoni S, Kalia SK, Cury RG, Moro E. Advances in DBS Technology and Novel Applications: Focus on Movement Disorders. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2022 Aug 18];22(9):577–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35838898/

77. Montemurro N, Aliaga N, Graff P, Escribano A, Lizana J. New Targets and New Technologies in the Treatment of Parkinson's Disease: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022 Jul 20 [cited 2022 Aug 18];19(14):8799. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35886651/

78. Bourilhon J, Mullie Y, Olivier C, Cherif S, Belaid H, Grabli D, et al. Stimulation of the pedunculopontine and cuneiform nuclei for freezing of gait and falls in Parkinson disease: Cross-over single-blinded study and long-term follow-up. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Aug 20];96:13–7. Available from: http://www.prd-journal.com/article/S1353802022000189/fulltext

79. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain [Internet]. 2010 [cited 2022 Aug 20];133(Pt 1):205–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773356/

80. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. Neurophysiol Clin [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 20];45(4–5):371–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319759/

81. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Mov Disord. 1999 Jul;14(4):572–84.

82. Jain K, Ramesh R, Krishnan S, Kesavapisharady K, Divya K, Sarma SP, et al. Cognitive outcome following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease-a comparative observational study in Indian patients. Acta Neurol Belg [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Aug 25];122(2):447–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448152/

83. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2022 Aug 21];301(1):63. Available from: /pmc/articles/PMC2814800/

84. Tandra S, Ramavath B, Kandadai RM, Jabeen SA, Kannan MA, Borgohain R. Functional Outcome of Bilateral Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation in Advanced Parkinson's Disease Patients: A Prospective Study. Ann Indian Acad Neurol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 25];23(1):54–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055123/

85. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE Trial. Ann Neurol [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Aug 25];65(5):586–95. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.21596

86. Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen JK, Petry-Schmelzer JN, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on

alexithymia in Parkinson's disease. Eur J Neurol [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Aug 25];26(2):222-e17. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13773

87. Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, et al. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. J Neurol Sci [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2022 Aug 25];379:18–21. Available from: http://www.jns-journal.com/article/S0022510X17303337/fulltext

88. Drapier S, Raoul S, Drapier D, Leray E, Lallement F, Rivier I, et al. Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. J Neurol [Internet]. 2005 May [cited 2022 Aug 25];252(5):583–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15778909/

89. Sobstyl M, Ząbek M, Górecki W, Mossakowski Z. Quality of life in advanced Parkinson's disease after bilateral subthalamic stimulation: 2 years follow-up study. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 25];124:161–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051167/

90. Jost ST, Sauerbier A, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, Ashkan K, Silverdale M, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 25];91(7):687–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371534/

91. Kim R, Kim HJ, Shin C, Park H, Kim A, Paek SH, et al. Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease. J Neurosurg [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 26];131(6):1797–804. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641837/

92. Qi R, Geng X, Huang B, Chen Y, Jiang H, Zou Y, et al. Outcomes of STN-DBS in PD Patients With Different Rates of Disease Progression Over One Year of Follow-Up. Front Neurol [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2022 Aug 25];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849166/

93. Abdulbaki A, Kaufmann J, Galazky I, Buentjen L, Voges J. Neuromodulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: the effect of fiber tract stimulation on tremor control. Acta Neurochir (Wien) [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 19];163(1):185–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174115/

94. Fenoy AJ, Mchenry MA, Schiess MC. Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: involvement of the dentatorubrothalamic tract. J Neurosurg [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Aug 19];126(6):2017–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611200/

95. Mossner JM, Patil PG, Chou KL. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves dyskinesias in Parkinson's disease beyond levodopa reduction. Journal of Neural Transmission 2019 126:11 [Internet]. 2019 Sep 7 [cited 2022 Aug 25];126(11):1479–83. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-019-02076-y

96. Kurcova S, Bardon J, Vastik M, Vecerkova M, Frolova M, Hvizdosova L, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study. Medicine [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Aug 25];97(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384860/

97. Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Rodriguez O, et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in

Parkinson's disease. J Neurol [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Aug 25];263(5):895–905. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964542/

98. Volonté MA, Clarizio G, Galantucci S, Scamarcia PG, Cardamone R, Barzaghi LR, et al. Long term follow-up in advanced Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus. J Neurol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Aug 25];268(8):2821–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33598766/

99. Choi JH, Kim HJ, Lee JY, Yoo D, Im JH, Paek SH, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease. PLoS One [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Aug 25];14(8):e0221219. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221219

100. DiMarzio M, Pilitsis JG, Gee L, Peng S, Prusik J, Durphy J, et al. King's Parkinson's Disease Pain Scale for Assessment of Pain Relief Following Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. Neuromodulation [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Aug 25];21(6):617–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608802/

101. Khazen O, Dimarzio M, Platanitis K, Grimaudo HC, Hancu M, Shao MM, et al. Sex-specific effects of subthalamic nucleus stimulation on pain in Parkinson's disease. J Neurosurg [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 25];135(2):629–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036000/

102. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. Eur Neurol [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Aug 25];55(3):136–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682797/

103. You ZF, Wu YY, Wu R, Xu ZX, Wu X, Wang XP. Efforts of subthalamic nucleus deep brain stimulation on cognitive spectrum: From explicit to implicit changes in the patients with Parkinson's disease for 1 year. CNS Neurosci Ther [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Aug 25];26(9):972–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436660/

104. Wu B, Han L, Sun BM, Hu XW, Wang XP. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. Neurosci Bull [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 25];30(1):153–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338433/

105. Burdick AP, Foote KD, Wu S, Bowers D, Zeilman P, Jacobson CE, et al. Do Patient's Get Angrier Following STN, GPi, and Thalamic Deep Brain Stimulation. Neuroimage [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Aug 25];54S1(SUPPL. 1):S227. Available from: /pmc/articles/PMC3014411/

106. Højlund A, Petersen M v., Sridharan KS, Østergaard K. Worsening of Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Focused Review. Comput Struct Biotechnol J [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 25];15:68–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994799/

107. Scelzo E, Beghi E, Rosa M, Angrisano S, Antonini A, Bagella C, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study. J Neurol Sci [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2022 Sep 6];405:116411. Available from: https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/deep-brain-stimulation-in-parkinsons-disease-a-multicentric-long--3

108. Hanna JA, Scullen T, Kahn L, Mathkour M, Gouveia EE, Garces J, et al. Comparison of elderly and young patient populations treated with deep brain stimulation for Parkinson's disease: long-term outcomes with up to 7 years of

follow-up. J Neurosurg [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 26];131(3):807–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265192/

109. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. Arch Neurol [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Aug 26];68(12):1550–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21825213/

110. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. Brain [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 26];128(Pt 10):2240–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15975946/

111. Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. J Neurosurg [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 26];132(1):205–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660117/

112. Zhou H, Wang L, Zhang C, Qiu X, Hu W, van der Stelt O, et al. Acute Effects of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Motor Outcomes in Parkinson's Disease; 13 Year Follow Up. Front Neurol [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 26];10(JUN). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293511/

113. Bove F, Genovese D, Petracca M, Tufo T, Pisani D, lo Monaco MR, et al. STN-DBS does not increase the risk of sialorrhea in patients with advanced Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis [Internet]. 2022 Dec 29 [cited 2022 Aug 26];8(1):85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768423/

114. Stoehr K, Pazira K, Bonnet K, Schlundt D, Charles D, Hacker M. Deep Brain Stimulation in Early-Stage Parkinson's Disease: Patient Experience after 11

Years. Brain Sci [Internet]. 2022 Jun 11 [cited 2022 Aug 26];12(6):766. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35741651/

115. Büttner C, Maack M, Janitzky K, Witt K. The Evolution of Quality of Life After Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Mov Disord Clin Pract [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Sep 7];6(7):521–30. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.12819

116. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. https://doi.org/101080/0300799520181502165 [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2022 Sep 7];34(12):2063–73. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2018.1502165

117. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2022 Sep 16];22(12):1689–707. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542011/

118. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22275317; PMCID: PMC3641655.

119. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's

disease summary index score. Age Ageing. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353. PMID: 9351479.

120. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc. 1983 Dec;31(12):721-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x. PMID: 6418786

121. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Ribosa-Nogué R, Villa-Bonomo C. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Sep;19(9):812-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.05.007. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23773412.

122. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, Komoly S, Karádi K, Kovács N. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. Mov Disord. 2017 May;32(5):789-793. doi: 10.1002/mds.26960. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218413.

123. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balázs É, Takács K, Karádi K, Kovács N. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Dec;21(12):1421-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.006. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26578041.

124. Jehu DA, Davis JC, Madden K, Parmar N, Liu-Ambrose T. Minimal Clinically Important Difference of Executive Function Performance in Older Adults Who Fall: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Gerontology.

2022;68(7):771-779. doi: 10.1159/000518939. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34657043.

125. Bezdicek O, Mana J, Růžička F, Havlik F, Fečíková A, Uhrová T, Růžička E, Urgošík D, Jech R. The Instrumental Activities of Daily Living in Parkinson's Disease Patients Treated by Subthalamic Deep Brain Stimulation. Front Aging Neurosci. 2022 Jun 17;14:886491. doi: 10.3389/fnagi.2022.886491. PMID: 35783142; PMCID: PMC9247575.

126. Pintér D, Járdaházi E, Balás I, Harmat M, Makó T, Juhász A, Janszky J, Kovács N. Antiparkinsonian Drug Reduction After Directional Versus Omnidirectional Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation. Neuromodulation. 2022 Feb 18:S1094-7159(22)00026-5. doi: 10.1016/j.neurom.2022.01.006. Epub ahead of print. PMID: 35190245.

127. Vanbellingen T, Nyffeler T, Nigg J, Janssens J, Hoppe J, Nef T, Müri RM, van Wegen EEH, Kwakkel G, Bohlhalter S. Home based training for dexterity in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. Parkinsonism Relat Disord. 2017 Aug;41:92-98. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.021. Epub 2017 May 25. PMID: 28578819.

128. Dang TTH, Rowell D, Connelly LB. Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation With Movement Disorders: A Systematic Review. Mov Disord Clin Pract. 2019 May 17;6(5):348-358. doi: 10.1002/mdc3.12780. PMID: 31286004; PMCID: PMC6592789.

129. Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R, Evans A, Blazquez M, Nagel S, Pilitsis JG, Pötter-Nerger M, Tse W, Almeida L, Tomycz N, Jimenez-Shahed J, Libionka W, Carrillo F, Hartmann CJ, Groiss SJ, Glaser M, Defresne F, Karst E, Cheeran B, Vesper J; PROGRESS Study Investigators.

Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. Neuromodulation. 2022 Aug;25(6):817-828. doi: 10.1111/ner.13407. Epub 2022 Feb 2. PMID: 34047410.

130. Karl JA, Joyce J, Ouyang B, Verhagen Metman L. Long-Term Clinical Experience with Directional Deep Brain Stimulation Programming: A Retrospective Review. Neurol Ther. 2022 Sep;11(3):1309-1318. doi: 10.1007/s40120-022-00381-5. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35776383; PMCID: PMC9338213.

131. Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease. Clin Pharmacokinet. 1996 Jun;30(6):463-81. doi: 10.2165/00003088-199630060-00004. Erratum in: Clin Pharmacokinet 1996 Aug;31(2):110. PMID: 8792058.

132. van Hienen MM, Contarino MF, Middelkoop HAM, van Hilten JJ, Geraedts VJ. Effect of deep brain stimulation on caregivers of patients with Parkinson's disease: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Dec;81:20-27. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.038. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33038702.