

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in

*Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica*

## ELABORATO FINALE

*L'influenza dello stile di vita sul decorso della malattia di Parkinson: effetti del fumo di sigaretta sulla progressione di sintomi motori, cognitivi, comportamentali ed affettivi*

*The influence of lifestyle on Parkinson's disease progression: the effect of cigarette smoking on the evolution of motor, cognitive, behavioural and affective symptoms*

### **RELATRICE**

Prof.ssa Elisa Di Rosa

### **CORRELATORE**

Prof.re Luca Vedovelli

**LAUREANDA**

Matilde Massara

**MATRICOLA**

2018865

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



## Abstract

Nel presente elaborato si è indagato l'effetto del fumo di sigaretta sulla progressione dei sintomi motori, cognitivi, affettivi e comportamentali della malattia di Parkinson (Parkinson's Disease, PD). I dati utilizzati provengono dal database online del progetto Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI), che raccoglie dati medici, biologici e psicologici di tipo longitudinale con lo scopo di avanzare le conoscenze nell'ambito del PD. Le informazioni riguardanti le abitudini sul fumo sono state ricavate dai questionari proposti online dall'iniziativa FOUND, che raccoglie informazioni sullo stile di vita dei partecipanti del PPMI. In questo modo, è stato possibile mettere in relazione la presenza o assenza di storia di fumo di sigaretta con la progressione dei sintomi del PD, registrati annualmente per cinque anni. Sono stati, quindi, confrontati i punteggi a test che valutano i disturbi motori (UPDRS-III), cognitivi (MoCA), affettivi (STAI e GDS) e comportamentali (QUIP) dei Fumatori e Non Fumatori, ed è stato analizzato l'effetto del fumo su tali esiti con un modello di regressione multipla. Dal confronto dei due gruppi emerge che il gruppo dei Fumatori, rispetto ai Non Fumatori, è generalmente più anziano, manifestano maggiormente almeno un comportamento impulsivo-compulsivo e sviluppano maggiormente *Mild Cognitive Impairment*. Tuttavia, il modello di regressione multipla non ha evidenziato alcun effetto predittivo significativo del fumo sui sintomi presi in considerazione. Studi futuri dovranno dunque approfondire il ruolo del fumo di sigaretta sulla progressione dei sintomi del PD, possibilmente integrando informazioni aggiuntive come, ad esempio, aspetti quantitativi e misure più specifiche relative alla sintomatologia motoria e non.



## Sommario

1. La malattia di Parkinson .....	4
1.1 Storia ed epidemiologia.....	4
1.2 Fisiopatologia e genetica .....	5
1.2.1 Depigmentazione della substantia nigra .....	5
1.2.2 Corpi di Lewy .....	8
1.2.3 Genetica e meccanismi cellulari.....	9
1.3 Manifestazioni cliniche .....	10
1.3.1 Sintomi motori .....	11
1.3.2 Sintomi non motori .....	14
1.4 Diagnosi e trattamento.....	19
1.4.1 Diagnosi.....	19
1.4.2 Trattamento.....	21
1.5 Fattori di rischio e di protezione.....	22
2. Il Parkinson e il fumo.....	24
2.1 Il fumo come fattore protettivo .....	24
2.2 Meccanismi associati.....	25
2.3 Il fumo come fattore di rischio per il decadimento cognitivo .....	26
2.4 Il fumo e la progressione del PD .....	27
3. Lo studio .....	28
3.1 PPMI.....	28
3.2 Partecipanti.....	29
3.3 Metodo.....	32
3.4 Risultati .....	34
4. Discussione e conclusioni .....	42
4.1 Differenze tra pazienti con e senza storia di fumo .....	42
4.2 Limiti e studi futuri.....	45
4.3 Conclusioni.....	48

## Indice delle figure

Figura 1: le sinapsi contrassegnate con segno più (+) sono eccitatorie, mentre le sinapsi contrassegnate con segno meno (-) sono inibitorie. AMS: area motoria supplementare; VL: talamo ventrale laterale; GPi: globo pallido interno; GPe: globo pallido esterno. (Fonte: Bear et al., 2016).....	6
Figura 2: a. depigmentazione della substantia nigra (SN) in caso di Parkinson (PD) a destra, confrontato con controllo a sinistra. b. Colorazione con ematossilina eosina della regione ventrolaterale della SN in condizione sana (parte b) e in condizione di depigmentazione nel PD moderata (parte c) e severa (parte d). .....	7
Figura 3: divisione anatomica e fisiologica dei circuiti motorio (A), associativo (B) e limbico (C) che coinvolgono i gangli della base. (Fonte: Rodriguez-Oroz et al., 2009).....	7
Figura 4: Grafico della progressione della sintomatologia del PD, dalla fase prodromica alla fase avanzata.	11
Figura 5: Esempio di micrografia di un paziente durante la fase ON (A) e durante la fase OFF (B). .....	14
Figura 6: Rappresentazione grafica della progressione dei deficit cognitivi nel PD, diviso in SCD (Subjective Cognitive Decline), MCI (Mild Cognitive Impairment) e PDD (Parkinson Disease's Dementia. Fonte: Aarsland et al., 2021).....	17
Figura 7: Rappresentazione grafica della numerosità dei partecipanti ad ogni tempo, suddivisi in pazienti con PD e individui sani (controlli) e in Non Fumatori (NF) e Fumatori (F).....	30
Figura 8: Percentuale di pazienti che riportano almeno 1 ICD nel QUIP a baseline.....	37
Figura 9: Percentuale di pazienti che riportano almeno 1 ICD nel QUIP al quinto anno del follow-up.....	38
Figura 10: Stato cognitivo dei pazienti al quarto anno di follow-up (variabile cogstate).....	39
Figura 11: Stato cognitivo dei pazienti al quinto anno di follow-up (variabile cogstate).....	39

## Indice delle Tabelle

Tabella 1: Dati anagrafici dei partecipanti con diagnosi di PD ad ogni misurazione del follow-up, suddivisi in Fumatori e Non Fumatori. ....	31
Tabella 2: Dati anagrafici dei partecipanti del gruppo di controllo ad ogni misurazione del follow-up, divisi in Fumatori e Non Fumatori. ....	31
Tabella 3: Analisi descrittive delle variabili di interesse dei pazienti con diagnosi di PD.....	34
Tabella 4: Risultato del modello di regressione per l'UPDRS-III.....	40
Tabella 5: Risultato del modello di regressione per l'UPDRS-III.....	40
Tabella 6: Risultato del modello di regressione per il MoCA.....	41
Tabella 7: Risultato del modello di regressione per lo stato cognitivo.....	41



# 1. La malattia di Parkinson

*“Mi sento come se stessi perdendo tutte le mie foglie  
... i rami e il vento e la pioggia”  
The Father (F. Zeller, 2020)*

## 1.1 Storia ed epidemiologia

La malattia di Parkinson (PD – *Parkinson Disease*) è una patologia neurodegenerativa a lenta progressione, caratterizzata primariamente da disturbi del movimento. È la seconda malattia neurodegenerativa più diffusa dopo quella di Alzheimer e la più frequente tra i disordini del movimento. La prevalenza stimata del PD è dello 0,3% nella popolazione generale e sale all'1% nella popolazione dai 60 anni (A. Lee & Gilbert, 2016). La prevalenza del PD è notevolmente aumentata negli ultimi decenni, contando 6,1 milioni di persone nella popolazione mondiale affette da PD nel 2016, in confronto a 2,5 milioni nel 1990. Della popolazione affetta da PD nel 2016, il 52,5% è di sesso maschile (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018).

L'età media di esordio di malattia è 60 anni; tuttavia, una ridotta percentuale di casi (circa il 10%) presenta un esordio precoce, con i primi sintomi che compaiono tra i 20 e i 50 anni (Dexter & Jenner, 2013).

La patologia prende il nome da James Parkinson che nel 1817 pubblica “An Essay on the Shaking Palsy”, un saggio in cui vengono descritti dettagliatamente i segni e i sintomi della malattia per la prima volta. James Parkinson descrive la “Paralisi Agitante” -*Parlysis Agitans, Shakink Palsy*- come movimenti tremolanti involontari, con una riduzione della potenza muscolare, con una tendenza a uno sbilanciamento del tronco in avanti e un'accelerazione del passo, in assenza di compromissione cognitiva.

Come inizialmente riportato da J. Parkinson, i sintomi cardinali della malattia sono sintomi motori specifici, che per questo vengono chiamati parkinsonismi. Per parkinsonismo si intende una sindrome clinica caratterizzata da bradicinesia, tremore a riposo (soprattutto unilaterale), rigidità muscolare e instabilità posturale. Il PD idiopatico è la causa più comune dei parkinsonismi, ma essi possono avere diverse eziologie. Patologie neurodegenerative che coinvolgono i circuiti sottocorticali come l'atrofia sistemica multipla, la demenza a corpi di Lewy, la paralisi sopranucleare e la sindrome corticobasale possono causare i parkinsonismi (Keener & Bordelon, 2016). Inoltre, i parkinsonismi possono derivare da altre condizioni che causano danni sottocorticali come patologie cerebrovascolari o possono essere indotti dall'uso di sostanze (Tranchant, 2017). È, quindi, di fondamentale importanza riuscire a distinguere le diverse patologie e condizioni che causano i parkinsonismi.

Il PD, tuttavia, non è caratterizzato solamente da sintomi motori, ma è una malattia complessa che comprende una variegata moltitudine di sintomi sia motori che non motori, come viene descritto di seguito. Inoltre, con il progredire della malattia circa il 17% dei pazienti sviluppa demenza della malattia di PD (PDD – *Parkinson Disease's Dementia*) a 5 anni dalla diagnosi di PD (Williams-Gray et al., 2009) ; a 10 anni dalla diagnosi circa il 46% sviluppa PDD (Williams-Gray et al., 2013) e la percentuale sale ancora con l'avanzare degli anni (Aarsland et al., 2021).

## **1.2 Fisiopatologia e genetica**

I tratti fisiopatologici distintivi del PD sono la depigmentazione della pars compacta della substantia nigra, associata a una consistente perdita di neuroni dopaminergici, e un anormale accumulo di corpi di Lewy. Le varie ipotesi eziopatogenetiche postulate negli ultimi decenni cercano di far luce sul ruolo di alcuni processi che, se alterati, possono portare alla morte cellulare alla base della neurodegenerazione. Anche se la causa di tali alterazioni rimane sconosciuta, essa sembra essere potenziata dall'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali (Khatri et al., 2020).

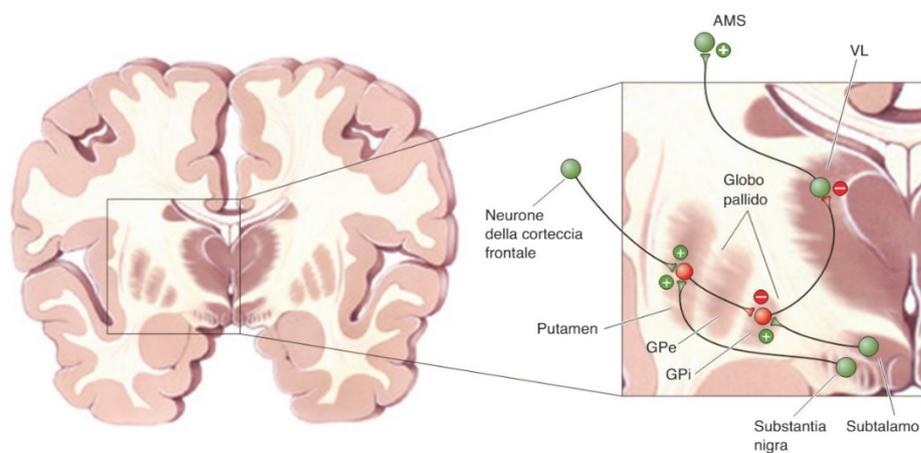
### ***1.2.1 Depigmentazione della substantia nigra***

La substantia nigra è un nucleo del mesencefalo connesso reciprocamente ai gangli della base, una struttura sottocorticale prosencefalica composta dal corpo striato, dal globo pallido e dal nucleo subtalamico. I gangli della base hanno un ruolo fondamentale nel circuito motorio implicato nel controllo del movimento volontario. Le principali afferenze ai gangli della base provengono dall'area premotoria supplementare della corteccia frontale (BA6). L'input corticale del circuito motorio eccita i neuroni del putamen nel corpo striato dorsale, il quale si connette al globo pallido tramite sinapsi inibitorie. I neuroni del globo pallido interno sono connessi al nucleo ventrale laterale del talamo dorsale attraverso una sinapsi inibitoria in condizione di riposo. Quando l'impulso inibitorio proveniente dal putamen arriva al globo pallido interno, quest'ultimo libera il nucleo ventrale laterale del talamo dall'inibizione, che in questo modo si attiva e di conseguenza facilita la scarica dell'area motoria supplementare, attraverso sinapsi eccitatorie. L'area motoria supplementare, infine, è implicata nella pianificazione del movimento e in particolare nell'esecuzione di sequenze complesse di movimenti. Quella appena descritta viene definita *via diretta* del circuito motorio attraverso i gangli e ha la funzione di facilitare l'inizio dei movimenti volontari (Bear et al., 2016).

Le sinapsi della substantia nigra pars compacta sono mediate dalla dopamina (DA) e afferiscono allo striato fornendo il maggior input dopaminergico (Jankovic, 2021). Inoltre, le sinapsi provenienti dalla

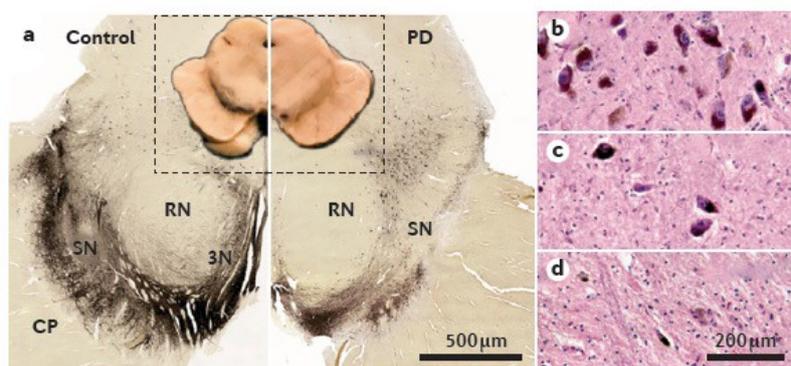
substantia nigra sono adiacenti alle sinapsi cortico-striatali e, di conseguenza, la DA può potenziare l'effetto eccitatorio della via diretta (Bear et al., 2016). (Figura 1)

Nella *via indiretta*, i neuroni dello striato inibiscono il globo pallido esterno (mediante il neurotrasmettitore GABA), che proietta al nucleo subtalamico, il quale eccita le cellule del globo pallido interno che, quindi, inibiscono l'attivazione del talamo. La via indiretta lavora contemporaneamente alla via diretta, inibendo l'attivazione di programmi motori competitivi e inappropriati.



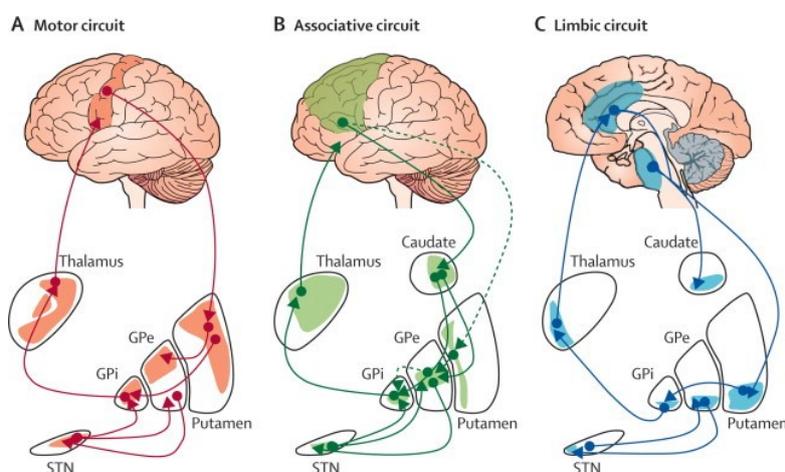
**Figura 1: le sinapsi contrassegnate con segno più (+) sono eccitatorie, mentre le sinapsi contrassegnate con segno meno (-) sono inibitorie. AMS: area motoria supplementare; VL: talamo ventrale laterale; GPi: globo pallido interno; GPe: globo pallido esterno. (Fonte: Bear et al., 2016)**

Quanto appena descritto spiega come la consistente perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra nel PD sia associata ai disturbi del movimento. Nel PD si verifica una riduzione di neuroni dopaminergici da una normale quantità di circa 550.000 a un ridotto livello critico di 100.000, che porta alla depigmentazione della substantia nigra pars compacta e del tratto nigrostriatale al globo pallido (Figura2). Questo comporta un'iperattività della via indiretta che si esprime in un'inibizione del talamo e in una riduzione dell'input eccitatorio alla corteccia motoria supplementare e ciò si manifesta attraverso i rallentamenti motori come la bradicinesia o altri disordini del movimento (Jankovich, 2021).



**Figura 2:** *a. depigmentazione della substantia nigra (SN) in caso di Parkinson (PD) a destra, confrontato con controllo a sinistra. b. Colorazione con ematossilina eosina della regione ventrolaterale della SN in condizione sana (parte b) e in condizione di deipigmentazione nel PD moderata (parte c) e severa (parte d). (Fonte: Poewe et al., 2017)*

Tuttavia, come sostengono Rodriguez-Oroz e colleghi (2009), sarebbe riduttivo descrivere la fisiopatologia del PD solamente tramite il modello classico del circuito motorio dei gangli della base. Infatti, i circuiti che coinvolgono i gangli della base possono essere divisi anatomicamente e fisiologicamente in varie aree oltre a quella motoria, quali la oculomotrice, l'associativa e la limbica. I circuiti attraverso i gangli della base sono, quindi, coinvolti anche in altre funzioni oltre a quella motoria come apprendimento, pianificazione, memoria di lavoro e processi emozionali, come mostra la Figura 3 (Hikosaka et al., 2002; Rodriguez-Oroz et al., 2009; Seger, 2006). Il sistema dopaminergico innerva sia alcuni nuclei dei gangli della base, che aree corticali associative e strutture limbiche (Björklund & Dunnett, 2007). La progressiva perdita di neuroni dopaminergici che si verifica nel PD è, quindi, associata all'insorgere di sintomi non-motori come disturbi cognitivi, affettivi e comportamentali, oltre alla caratteristica sintomatologia motoria.



**Figura 3:** *divisione anatomica e fisiologica dei circuiti motorio (A), associativo (B) e limbico (C) che coinvolgono i gangli della base. (Fonte: Rodriguez-Oroz et al., 2009)*

### ***1.2.2 Corpi di Lewy***

Un altro segno distintivo della patologia è la presenza dei corpi di Lewy. I corpi di Lewy sono inclusioni neurali intracitoplasmatiche, ovvero delle formazioni granulari anomale che solitamente si trovano nel citoplasma delle cellule neurali. Il loro diametro varia dai 3 ai 25 nm e sono composti principalmente da alpha-sinucleina ( $\alpha$ -sinucleina), una proteina composta da 140 amino acidi che si trova nei terminali sinaptici.

I corpi di Lewy, tuttavia, non sono patognomici del PD, ma sono presenti nel 10% degli anziani e, soprattutto, in altre malattie neurodegenerative (Jankovich, 2021).

Le principali malattie neurodegenerative a cui è associata la presenza dei corpi di Lewy sono la demenza a corpi di Lewy, il PD e la PDD. La sintomatologia causata dai corpi di Lewy è varia e dipende dall'area sottocorticale o corticale dove sono situati. Nello specifico:

- la presenza di corpi di Lewy nel tronco encefalico causa sintomi come costipazione e disfunzioni intestinali e vescicali; depressione; disturbi del sonno; fluttuazioni pressorie e scarsa termoregolazione.
- Nella substantia nigra, i corpi di Lewy contribuiscono allo sviluppo dei sintomi motori, mentre se presenti nelle
- aree corticali, possono contribuire alla comparsa di deficit cognitivi come ridotta efficienza delle funzioni esecutive, delle funzioni visuo-spaziali e della memoria. Altri disturbi che possono emergere sono allucinazioni visive e deliri (soprattutto nella demenza a corpi di Lewy) e disordini affettivi e psicomotori (Gilbert, 2018).

Le manifestazioni cliniche della demenza a corpi di Lewy e della PDD sono molto simili e sovrapponibili, nonostante le due malattie abbiano caratteristiche e decorsi differenti. Per questo risulta necessario, sebbene a volte difficoltoso, condurre una buona diagnosi differenziale tra le due malattie. Secondo la quarta Consensus Conference del Consorzio Demenza a corpi di Lewy, il fattore temporale della comparsa dei sintomi cognitivi sarebbe uno degli elementi fondamentali per la diagnosi differenziale tra demenza di PD e demenza a corpi di Lewy. Se i sintomi dementigeni si manifestano dopo almeno un anno dalla evidente manifestazione dei parkinsonismi, si tratta molto probabilmente di demenza di PD; al contrario, nella demenza a corpi di Lewy i disturbi cognitivi e psichiatrici esordiscono prima o in concomitanza ai sintomi motori.

Per quanto sia assodato che la presenza di depigmentazione della substantia nigra e dei corpi di Lewy siano segni caratteristici del PD, non sono ancora del tutto chiari i meccanismi patogenetici e ne rimane sconosciuta l'eziologia.

### ***1.2.3 Genetica e meccanismi cellulari***

Secondo gli studi delle ultime decadi, alcune alterazioni dell'omeostasi mitocondriale e proteica insieme allo stress ossidativo svolgono un ruolo chiave nello sviluppo del PD. Aberrazioni nei processi omeostatici portano all'aggregazione proteica e alla disfunzione mitocondriale e possono insorgere nei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta (Lim & Zhang, 2013).

Tossine ambientali come il rotenone (un insetticida) e il MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidropiridina; composto neurotossico che si forma durante la sintesi della meperidina) possono causare una disfunzione mitocondriale che inibisce la produzione di ATP nei neuroni della substantia nigra pars compacta, manifestandosi nei parkinsonismi (Greenamyre & Hastings, 2004; Yang et al., 1998). Oltre a fattori ambientali, anche alcuni geni risultano coinvolti nella compromissione della funzione mitocondriale. Mutazioni dei geni PARK2, PARK6 e PARK7 causano alterazioni mitocondriali che contribuiscono allo sviluppo del PD, in particolare nei casi ad esordio precoce (Gasser, 2005). Il gene PARK2 codifica la proteina Parkin che è coinvolta nel controllo della qualità mitocondriale. Una riduzione della proteina PINK1 (codificata dal gene PARK6) comporta una aggregazione mitocondriale che conduce a neurodegenerazione (Deas et al., 2009). Infine, il gene PARK7 codifica per la proteina DJ-1, la cui funzione è fondamentale per la regolazione del flusso del calcio nei mitocondri, proteggendo la cellula dallo stress ossidativo (Bonifati et al., 2003).

Per quanto riguarda, invece, l'omeostasi proteica, essa è mantenuta da una serie di complessi meccanismi che coinvolgono principalmente gli chaperone molecolari, il sistema ubiquitina-proteosoma e l'autofagia. Questi tre meccanismi di controllo della qualità delle proteine individuano le proteine difettose e di conseguenza le riparano o le distruggono (Tan et al., 2009). Il processamento dell' $\alpha$ -sinucleina è regolato da tutti e tre i meccanismi. La presenza di corpi di Lewy, formati da un anormale accumulo di  $\alpha$ -sinucleina, nel cervello di persone affette da PD suggerisce la presenza di alterazioni nei processi che regolano l'omeostasi proteica. Lim e Zhang hanno approfondito i diversi e complessi meccanismi e fattori che contribuiscono ad alterare tali meccanismi (per un approfondimento consultare Lim & Zhang, 2013). Così come nei processi di omeostasi mitocondriale, anche nei meccanismi omeostatici delle proteine sono state individuate alcune mutazioni genetiche che ne alterano l'efficacia. Ad esempio, la mutazione del gene LRRK2 interferisce con l'autofagia rallentando lo smaltimento dell' $\alpha$ -sinucleina e, di conseguenza, contribuendo al suo accumulo (Yue & Yang, 2013). Infine, altre mutazioni interferiscono direttamente con la corretta trascrizione delle proteine. Infatti, il primo gene individuato associato al PD è il gene SNCA che codifica l' $\alpha$ -sinucleina. Mutazioni al gene SNCA possono influire sulla quantità dell' $\alpha$ -sinucleina e possono aumentare la

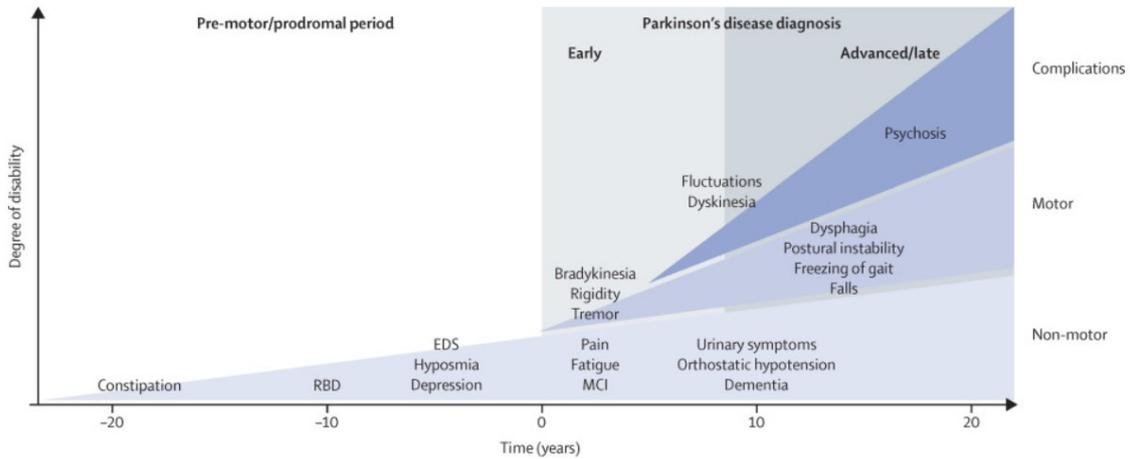
tendenza dell' $\alpha$ -sinucleina a ripiegarsi in maniera errata e ad accumularsi (Polymeropoulos et al., 1997).

Lo stress ossidativo è un altro fattore che contribuisce allo sviluppo del PD e in generale delle malattie neurodegenerative. Esso è caratterizzato dalla presenza nella cellula di livelli elevati di specie reattive dell'ossigeno (ROS – *reactive oxygen species*), prodotti della respirazione cellulare che portano a una disfunzione mitocondriale. Un eccesso di ossidanti provoca una riduzione di antiossidanti, causando stress ossidativo, ovvero livelli maggiori di ROS come radicali liberi e ossigeno. Un'alta concentrazione di ROS può danneggiare alcune componenti cellulari come lipidi, proteine e DNA e portare a necrosi o apoptosi (Singh et al., 2019).

### **1.3 Manifestazioni cliniche**

Poiché i sintomi motori del PD sono la caratteristica cardine della malattia, il PD rientra tra i disordini del movimento. I disordini del movimento vengono definiti come sindromi neurologiche in cui è presente un eccesso di movimento o una riduzione dei movimenti volontari e automatici, non associati ad affaticabilità o spasticità (Jankovic et al., 2021). Le prime manifestazioni eclatanti del PD, che verranno poi valutate nel momento della diagnosi, sono, infatti, sintomi motori come tremore, rallentamenti motori, rigidità e instabilità posturale. La diagnosi avviene con la comparsa dei sintomi motori, ma può essere preceduta da una lunga fase prodromica caratterizzata da disfunzioni autonome e disturbi del sonno che iniziano a manifestarsi fino a dieci anni prima della diagnosi di PD e della comparsa di sintomi motori (Postuma et al., 2012 ). Dopo la comparsa di sintomi motori, possono insorgere anche disturbi affettivi, comportamentali, cognitivi e psicotici che possono essere una causa significativa di disabilità (Figura 4). Infine, con il progredire della malattia, una significativa percentuale di persone affette da PD sviluppa anche demenza del PD (Aarsland et al., 2021).

Vista la loro vastità e complessità, i sintomi del PD verranno di seguito descritti più approfonditamente, suddivisi in sintomi motori e non motori.



**Figura 4: Grafico della progressione della sintomatologia del PD, dalla fase prodromica alla fase avanzata.**  
(Fonte: Kalia & Lang, 2015)

### 1.3.1 Sintomi motori

Come riportato precedentemente, i principali sintomi motori del PD sono tremore, rallentamenti motori, rigidità e instabilità posturale e furono descritti per la prima volta da Hoehn e Yahr nel 1967. Questi vengono anche definiti *parkinsonismi* o sintomi extrapiramidali, in quanto conseguenza di lesioni sottocorticali e non dei tessuti corticali piramidali.

**Tremore** – Il tremore nel PD è inizialmente unilaterale e si manifesta solitamente in condizione di riposo, ovvero mentre la parte corporea soggetta a tremore non è impiegata in nessun movimento volontario. Infatti, il tremore viene soppresso durante i movimenti volontari e viene per questo denominato “tremore a riposo” (*resting tremor*). Tuttavia, questa denominazione può essere fuorviante in quanto il tremore viene abolito in condizione di totale rilassamento. La frequenza del tremore è di solito compresa tra i 4 e i 6 Hz (Hayes, 2019). Le prime manifestazioni del tremore sono spesso intermittenti e circa la metà delle persone affette da PD riportano di provare una sensazione di tremore interno che non risulta evidente esternamente (Findley et al., 1981). Molto spesso, il tremore inizia a manifestarsi unilateralmente in una mano dove si può osservare il cosiddetto *pill-rolling*, letteralmente “girare la pillola”, in italiano si usa più spesso l’espressione “contare la moneta”. La metafora descrive il tremore che si manifesta nello sfregamento del pollice sull’indice che richiama l’immagine della preparazione delle pillole o della conta delle monete. Più raramente il tremore coinvolge la testa, la lingua e la mascella (Hayes, 2019). A prescindere dall’estremità in cui emerge, il tremore è una caratteristica principale del PD perché si manifesta in circa l’80% dei pazienti

(Findley et al., 1981). Ansia, eccitamento emotivo e situazioni stressanti possono esacerbare il tremore (Chou, 2022b).

**Bradicinesia** – Un tipico parkinsonismo è il rallentamento motorio. In presenza di bradicinesia, si osserva un generale rallentamento dei movimenti volontari, specialmente nella fase iniziale del movimento, e una semplificazione di sequenze motorie complesse (Hayes, 2019). È forse il sintomo più frequente nel PD, eppure risulta il più difficile da descrivere da parte dei pazienti. La bradicinesia compromette la mobilità fine provocando difficoltà e impaccio in compiti quotidiani come abbottonarsi gli abiti o cliccare ripetutamente sul mouse del PC (Chou, 2022b). Può manifestarsi anche ipocinesia, che si riferisce alla riduzione dei movimenti spontanei, mentre quando essi sono completamente assenti ci si riferisce all'acinesia.

**Rigidità** – Viene definita come un incremento della resistenza a movimenti passivi e, come il tremore e la bradicinesia, esordisce unilateralmente, tipicamente ipsilateralmente al tremore se presente. Progressivamente, può coinvolgere anche il lato controlaterale e rimanere asimmetrica durante il decorso della malattia (Scott et al., 1970). La rigidità può manifestarsi con un pattern di resistenza e rilassamento a scatti durante la manipolazione degli arti da parte dell'esaminatore (*Cogwheel rigidity* – rigidità a ruota dentata) oppure la resistenza muscolare può mantenersi tonica durante tutto il periodo della manipolazione (*lead-pipe rigidity* – rigidità a tubo di piombo). La rigidità può colpire qualsiasi parte del corpo e causare dolore (Hayes, 2019).

**Instabilità posturale** – Viene causata da una compromissione dei riflessi posturali che provocano una sensazione di squilibrio e una tendenza alla caduta. Questo sintomo motorio si manifesta più tardivamente, per cui se il paziente inizia a cadere molto precocemente durante il decorso della malattia, molto probabilmente è affetto da un altro disturbo del movimento. L'instabilità posturale viene testata con il "pull" test: l'esaminatore spinge il paziente stando alle sue spalle e valuta la sua reazione. Se il paziente possiede dei riflessi nella norma, mantiene l'equilibrio e fa un passo all'indietro, altrimenti tenderà a sbilanciarsi e a retrocedere con svariati passi. L'instabilità può aggravarsi in maniera tale da costringere il paziente alla sedia a rotelle (Chou, 2022b).

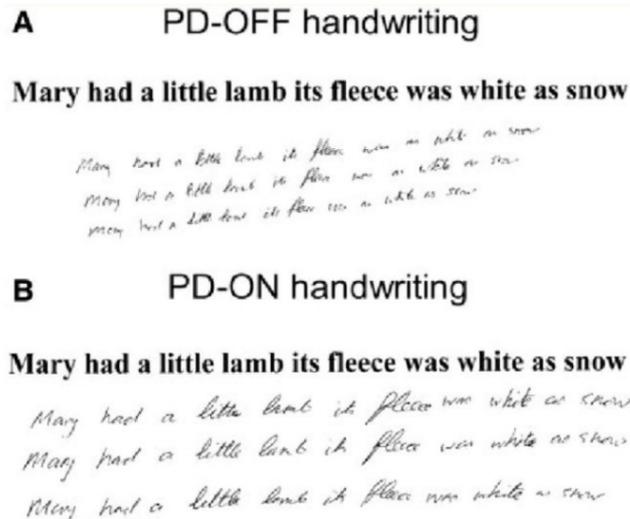
A seconda di quale dei sintomi motori appena descritti sia prevalente, si possono individuare alcuni sottotipi di PD che sembrano avere un decorso differente. Essi sono: il tremore dominante, l'instabilità posturale e disordine della camminata e il sottotipo intermedio che comprende la rigidità muscolare e l'acinesia (Eisinger et al., 2020).

Altre manifestazioni motorie tipiche del PD riguardano la camminata. Quando la malattia coinvolge anche gli arti inferiori, il paziente tende a trascinare i piedi, il tronco è sbilanciato in avanti, il passo si accorcia e diventa più rapido, risultando in una tipica camminata che viene definita *festinazione* (dall'inglese *festination*, coniato da J. Parkinson). Può comparire il “freezing”: un intermittente arresto della funzione motoria che porta la persona a bloccarsi improvvisamente mentre sta eseguendo un compito motorio (Chou, 2022; Hayes, 2019).

Una caratteristica della sintomatologia motoria del PD è che può diventare fluttuante, per cui il paziente può alternare periodi della giornata in cui non manifesta (o quasi) i parkinsonismi (fase ON) ad altri periodi in cui la sintomatologia è molto compromettente (fase OFF) (Alastra, 2019).

La compromissione motoria coinvolge progressivamente anche i muscoli facciali, rendendo il volto inespressivo (amimia). L'ammiccamento spontaneo si riduce e lo sguardo del paziente rimane fermo come nell'azione di fissare intensamente qualcuno o qualcosa. Anche la bocca inizia, poi, a manifestare ipocinesia, rimanendo sempre leggermente aperta e compromettendo il linguaggio. La deglutizione spontanea diminuisce portando alla scialorrea (Hayes, 2019).

Infine, un altro segno della compromissione motoria è la micrografia (Figura 5). Per micrografia si intende la riduzione anormale della dimensione della grafia ed è considerata un deficit comportamentale specifico tipico del PD. La micrografia sembra essere influenzata da variabili cinetiche come velocità e fluenza, di conseguenza la dimensione della grafia può variare dalla fase ON alla fase OFF a seconda dell'entità dei parkinsonismi (Letanneux et al., 2014). Un esempio di micrografia è osservabile nella Figura 5, che rappresenta la grafia di uno stesso paziente di 58 anni durante la fase OFF (A) e durante la fase ON a seguito di terapia con levodopa (B). Come si può notare, la grafia appare di dimensioni ridotte in entrambi gli esempi, ma si riduce maggiormente durante la fase OFF. Gli autori dello studio da cui è tratta la Figura 5 hanno analizzato la micrografia come conseguenza dell'ipocinesia (Ling et al., 2012).



**Figura 5: Esempio di micrografia di un paziente durante la fase ON (A) e durante la fase OFF (B).**  
 (Fonte: Ling et al., 2012)

### **1.3.2 Sintomi non motori**

Nonostante il PD sia considerato un disordine del movimento, i sintomi non motori che lo caratterizzano sono molti e di varia natura. Alcuni sintomi di natura sensoriale e autonoma sono peculiari del PD e possono comparire anche molti anni prima rispetto ai sintomi motori. L'iposmia, ovvero la riduzione del senso dell'olfatto, la costipazione e i disturbi del comportamento del sonno REM si manifestano molto spesso in fase prodromica del PD, e possono precedere la diagnosi e la comparsa di sintomi motori anche di dieci anni (Postuma et al., 2012). Secondo uno studio su oltre 1000 pazienti affetti da PD, i sintomi non motori più frequenti sono costipazione, disturbi del sonno, dolore, sonnolenza diurna e affaticabilità. Disordini affettivi come ansia, apatia e depressione possono insorgere precocemente nel decorso della malattia (Thobois et al., 2017), mentre deficit cognitivi, demenza e disturbi psichiatrici sono tra gli ultimi a manifestarsi (Aarsland et al., 2021; Kalia & Lang, 2015).

#### **Sintomi sensoriali e autonomici**

Tra i sintomi **sensoriali**, il più frequente nel PD è l'iposmia, ovvero la compromissione della funzione olfattiva. Ha una prevalenza tra il 50% e il 90% nella popolazione affetta da PD e sembra che la maggior parte dei pazienti sia inconsapevole del proprio deficit (Fullard et al., 2017). Un ulteriore sintomo sensoriale abbastanza comune nel PD è il dolore, che viene riferito da almeno il 46% dei pazienti. Può essere generalizzato o localizzato a diverse parti del corpo e può essere sperimentato sottoforma di bruciore, formicolio o dolore lancinante (Goetz et al., 1986). Quando il dolore è

correlato a sintomi motori quali rigidità si parla di distonia e anche quest'ultimo è un sintomo comune nel PD (W. H. Poewe et al., 1988).

I disturbi **autonomici** più frequenti nel PD sono costipazione, disturbi gastrici, difficoltà urinarie, disturbi ortostatici, diaforesi e disfunzioni sessuali (Asahina et al., 2013). La costipazione è uno dei principali e più invalidanti sintomi del PD, con una prevalenza tra il 24,6% il 63%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. Spesso precede anche di molti anni la comparsa dei sintomi motori e viene, perciò, considerato un fattore di rischio per lo sviluppo del PD (Stocchi & Torti, 2017). L'ipotensione ortostatica consiste in un calo repentino della pressione arteriosa nel passaggio da posizione seduta o supina alla posizione eretta. È un sintomo comune nel PD e relativamente precoce nel decorso della malattia (Hiorth et al., 2019). Tra i disturbi gastrici rientrano la scialorrea, la nausea e la perdita di appetito. Possono comparire disfunzioni urinarie, come urgenza e incontinenza, e anomalie nella sudorazione (Asahina et al., 2013).

### ***Disturbi del sonno***

I disturbi del sonno sono un importante e comune aspetto del PD, che influisce significativamente sulla qualità di vita di chi ne affetto. I più comuni sono l'insonnia, l'eccessiva sonnolenza diurna con attacchi di sonno, la sindrome delle gambe senza riposo (RLS – *restless-legs syndrome*) e i disturbi del comportamento del sonno REM (RDB – *REM behaviour disorder*) (Schrempf et al., 2014), con più alta prevalenza di RLS e RBD (Oerlemans & de Weerd, 2002). La RLS è una condizione spesso riportata dai pazienti con PD ed è caratterizzata dalla sensazione di urgenza di muovere le gambe associata a sensazioni spiacevoli o dolorose, che si manifestano soprattutto o esclusivamente di notte ed emergono o peggiorano in condizione di riposo (Chou, 2022b). La RDB, invece, è una parasonnia caratterizzata da sogni molto vividi associati a un comportamento di attuazione del sogno durante la fase REM del sonno. Il paziente tende a mettere in atto il sogno che sta sperimentando, attraverso vocalizzazioni anormali, urla, calci e pugni. Il disturbo viene spesso riportato dal partner che dorme di fianco al paziente, che, al contrario, non è consapevole del proprio comportamento. Come già accennato precedentemente, la RDB è un disturbo che spesso si verifica in fase prodromica del PD (Boeve, 2013) ed è, per questo, spesso oggetto di studi.

### ***Disturbi affettivi***

Disturbi affettivi quali depressione, ansia e apatia sono molto comuni nel PD. I sintomi affettivi possono dipendere da una reazione emotiva allo sviluppo della malattia neurodegenerativa, da effetti collaterali di farmaci usati nel trattamento del PD o da meccanismi fisiopatologici del PD stesso. Il

disturbo più comune è la **depressione**. Si stima che il 17% dei pazienti con PD soffra di depressione maggiore, il 22% di depressione minore, il 13% di distimia e il 35% presenti sintomi depressivi clinicamente significativi (Reijnders et al., 2008). La presenza di depressione nel PD abbassa in maniera importante la qualità della vita (Schrag, 2006). Tuttavia, non è semplice riconoscere le caratteristiche depressive in pazienti affetti da PD, in quanto la sintomatologia depressiva si sovrappone a quella causata dalla patologia neurodegenerativa: rallentamento psicomotorio, perdita di appetito, disturbi del sonno e ipomimia sono sintomi comuni che rendono difficile la diagnosi differenziale.

I **disturbi d'ansia** sono molto frequenti nella popolazione affetta da PD, con una prevalenza fino al 55%, anche se difficilmente vengono riconosciuti (Broen et al., 2016). I disturbi d'ansia possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita delle persone affette da PD, tuttavia essi sono un aspetto che viene spesso ignorato e che necessita di una valutazione sistematica (Khatri et al., 2020). Spesso l'ansia è in comorbidità con la depressione (Nutti et al., 2004).

Infine, l'**apatia** sembra interessare circa il 40% dei pazienti affetti da PD e correla con età avanzata, con deficit cognitivi valutati con il *Mini Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al., 1975) e con un grado di disabilità più severo (den Brok et al., 2015).

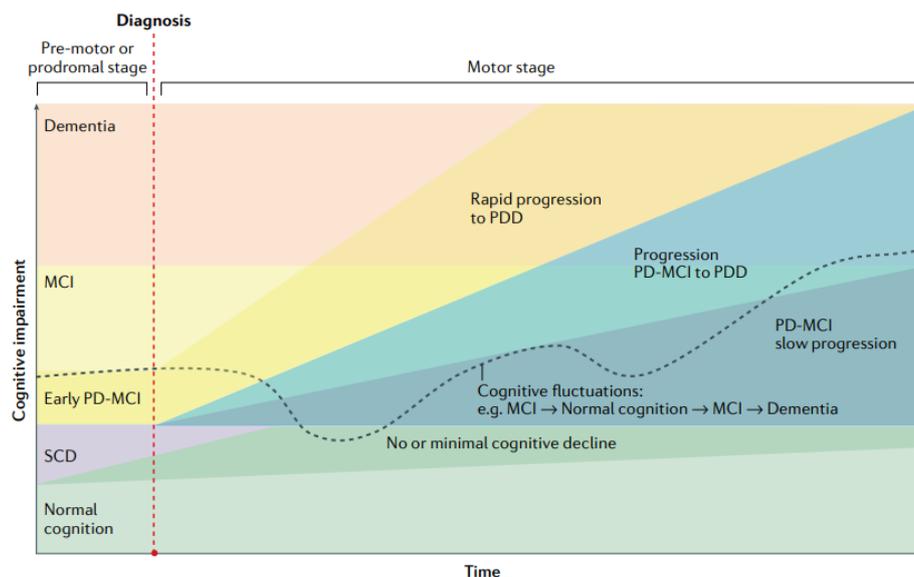
In generale, i disturbi affettivi nel PD sembrano essere associati a un'alterazione di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, tra cui anche quello dopaminergico, che coinvolgono il circuito limbico (Thobois et al., 2017).

### ***Deficit cognitivi e demenza***

I **deficit cognitivi** che tipicamente presentano i pazienti con PD riguardano le funzioni esecutive, attentive, visuoperceptive e mnestiche. Quando almeno due delle suddette funzioni cognitive sono compromesse in modo tale da incidere significativamente sulla vita quotidiana, si parla di demenza del PD (Emre et al., 2007; Goetz et al., 2008). Ulteriori deficit cognitivi sono presenti a livelli linguistico, in particolar modo nella pragmatica (Montemurro et al., 2019). Nel caso si osservino deficit cognitivi lievi che non compromettono le funzioni quotidiane, si tratta di una condizione che viene definita ***Mild Cognitive Impairment*** (MCI). L'MCI può precedere l'insorgere di una demenza oppure mantenersi invariato. Si stima che circa il 25,8% di Pazienti affetti da PD senza demenza presentino MCI (Aarsland et al., 2010). L'MCI si distingue in MCI mnesico, se è caratterizzato prevalentemente da deficit mnesici, oppure MCI esecutivo se è caratterizzato prevalentemente da deficit di natura esecutiva. Pur essendo l'MCI mnesico più frequente nella popolazione generale, nel PD si manifesta maggiormente MCI di tipo esecutivo. Deficit alle funzioni esecutive includono difficoltà di inibizione, flessibilità cognitiva, pianificazione, memoria di lavoro, processi decisionali

e uso di strategie (Jurado & Rosselli, 2007). Secondo alcuni autori, i deficit nelle funzioni esecutive insieme ai comportamenti impulsivi compulsivi, l'apatia e i comportamenti ripetitivi tipici del PD possono essere considerati come sintomi della sindrome disesecutiva, in comorbidità con il PD (Ceravolo et al., 2012).

Il declino cognitivo nel PD è caratterizzato da una vasta variabilità per quanto riguarda il periodo di esordio, il grado di compromissione, i domini cognitivi che coinvolge e la rapidità di progressione. Circa la metà dei pazienti con PD sviluppa **demenza** (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD) entro 10 anni dalla diagnosi. Tuttavia, alcuni pazienti sviluppano PDD dopo pochi anni dalla diagnosi di PD mentre altri possono manifestare il declino cognitivo a distanza di decenni dalla diagnosi (Aarsland et al., 2021). Nella Figura 6 si può osservare come Aarsland e colleghi (2021) abbiano cercato di rappresentare le diverse possibilità di decorso del declino cognitivo nel PD. La condizione di MCI può esordire in fase premotoria ed evolvere più o meno lentamente in demenza (in giallo). In altri casi, l'MCI esordisce a distanza di alcuni anni dalla diagnosi e può evolvere in PDD o progredire più lentamente senza evolvere nella condizione dementigena (in blu). Lo stato cognitivo può risultare fluttuante per molti anni prima di stabilizzarsi nella condizione di PDD (linea tratteggiata). In viola è rappresentata il declino cognitivo soggettivo, ovvero la condizione in cui i pazienti riferiscono deficit cognitivi, soprattutto nel dominio mnesico, che non vengono confermati dalle valutazioni standardizzate (Jessen et al., 2014). Il declino cognitivo soggettivo è un concetto che emerge dagli studi sulla demenza di Alzheimer che è divenuto recentemente oggetto di interesse nella ricerca sul PD (Aarsland et al., 2021). Infine, alcuni pazienti affetti da PD possono manifestare assenza di deficit cognitivo durante tutto il decorso della patologia (in verde).



**Figura 6: Rappresentazione grafica della progressione dei deficit cognitivi nel PD, diviso in SCD (Subjective Cognitive Decline), MCI (Mild Cognitive Impairment) e PDD (Parkinson Disease's Dementia). Fonte: Aarsland et al., 2021)**

### ***Disturbi psicotici e comportamentali***

Non è infrequente che pazienti affetti da PD sperimentino **disturbi psicotici** come allucinazioni e deliri. Le allucinazioni più frequenti sono di tipo visivo, seguite da allucinazioni uditive e da forme minori come illusioni e misidentificazioni; più raramente, si manifestano anche allucinazioni olfattive e tattili, spesso in associazione alle allucinazioni visive (Chou et al., 2005).

I disturbi psicotici sono, molto spesso, un effetto collaterale dei trattamenti dopaminergici utilizzati per attenuare i disturbi motori del PD (A. H. Lee & Weintraub, 2012). In questo caso, si parla di psicosi indotta da sostanze. Tuttavia, le psicosi possono manifestarsi anche in assenza di trattamento farmacologico e non possono essere attribuite a un semplice effetto collaterale dei farmaci utilizzati. Uno dei rischi principali per lo sviluppo di disturbi psicotici nel PD è la presenza di deficit cognitivi e demenza (Fénelon et al., 2000). Secondo alcuni studi, però, una quantità non trascurabile di pazienti manifesta sintomi psicotici in assenza di compromissione cognitiva e più fortemente associati a sintomi non motori (A. H. Lee & Weintraub, 2012). Quindi, non sono ancora del tutto chiare le cause dei disturbi psicotici nel PD, ma ne è di fondamentale importanza la diagnosi e il trattamento in quanto sono una delle cause principali della necessità di assistenza domestica (Aarsland et al., 2000).

I **disturbi comportamentali** che si manifestano nel PD sono i comportamenti impulsivi e compulsivi (ICB – *Impulsive and Compulsive Behaviours*). Gli ICB sono un gruppo eterogeno di condizioni che includono la sindrome da disregolazione dopaminergica, il *punding* e il disturbo del controllo degli impulsi (ICD – *Impulse Control Disorder*). La sindrome da disregolazione dopaminergica è caratterizzata da un abuso da parte del paziente dei farmaci dopaminergici prescritti per la sintomatologia motoria. Dosi eccessive di farmaci come la levodopa per tempi prolungati, provocano discinesia (movimenti stereotipati, frequenti e ritmici) insieme a comportamenti socialmente pericolosi (Giovannoni et al., 2000; Zhang et al., 2014). Per *punding* si intende un comportamento motorio stereotipato caratterizzato da un'intensa attrazione per la manipolazione e l'esaminazione di oggetti in maniera ripetitiva, eccessiva e non finalizzata (Evans & Lees, 2004; Zhang et al., 2014). Ad esempio, i pazienti possono raggruppare e mettere in ordine di grandezza oggetti simili o di una stessa categoria che trovano in casa oppure possono smontare e rimontare alcuni oggetti ripetutamente. Il *punding* è l'ICB che ha conseguenze meno gravi nella vita quotidiana, solitamente si manifesta in fase ON e spesso viene preceduto da *hobbysm* (esecuzione di comportamenti coerenti con precedenti attività lavorative o non lavorative; Ávila et al., 2011). Il disordine del controllo degli impulsi è caratterizzato dall'incapacità di resistere a impulsi o a tentazioni che porta a compiere azioni o comportamenti specifici pericolosi per sé o per gli altri. I sintomi più frequenti sono il gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, spese compulsive e abbuffate. Tali comportamenti possono interferire significativamente con la qualità della vita e, in alcuni casi, possono portare a gravi

conseguenze finanziarie, legali e psicosociali (Gatto & Aldinio, 2019). Gli ICB sono fortemente associati all'utilizzo di farmaci come la levodopa o altri farmaci agonisti della DA. Tuttavia, sono stati identificati alcuni fattori di rischio come storia di alcolismo, personalità impulsiva o *sensation seeking* (Zhang et al., 2014) e, in alcuni casi, possono manifestarsi in assenza di deficit dopaminergico e associati ad alti livelli di ansia (Di Rosa et al., 2022).

## 1.4 Diagnosi e trattamento

### 1.4.1 Diagnosi

La diagnosi del PD si basa sulla valutazione di caratteristiche cliniche. Non esistono esami strumentali fisiologici, radiologici o del sangue che possano confermare o meno la diagnosi clinica. Un esame strumentale che è stato approvato nella pratica clinica è la DaTscan, che utilizza la tomografia a emissione di singolo fotone (SPECT) per visualizzare il trasportatore di dopamina (DAT) nello striato. Nei pazienti con PD, il DAT è ridotto di circa il 50-70% (Seifert & Wiener, 2013). La DaTscan può, quindi, fornire un dato strumentale affidabile nella diagnosi di PD. Tuttavia, non fornisce dati che possano facilitare la diagnosi differenziale con altre malattie neurodegenerative associate a degenerazione nigrostriatale e l'accuratezza di una diagnosi basata sulla DaTscan è identica all'accuratezza di una buona diagnosi clinica (Fuente-Fernández, 2012).

Una condizione caratterizzata da discrepanza tra manifestazione clinica ed esito della DaTscan è quella che si verifica nei pazienti con SWEED (*Scan without evidence of dopaminergic deficit*). Questo termine indica la presenza di una sintomatologia comparabile a quella del PD in assenza di deficit dopaminergici alla DaTscan. Secondo alcuni autori la condizione di SWEED non sarebbe una sorta di fase prodromica del PD ma piuttosto una manifestazione di un'altra malattia neurodegenerativa (J. W. Lee et al., 2021).

La diagnosi clinica di PD si basa su alcuni criteri diagnostici della *Movement Disorders Society*. La diagnosi richiede, innanzitutto, la presenza di bradicinesia associata almeno a uno degli altri due sintomi motori cardine (tremore e rigidità). Non devono essere presenti sintomi che rientrano nei criteri di esclusione, ovvero sintomi che riconducono a un'altra patologia e nessun "campanello di allarme" (*red flags*), che si riferiscono a sintomi o a una progressione di sintomi meno probabilmente riconducibile al PD. Inoltre, devono essere presenti almeno due criteri di supporto, come ad esempio mostrare un beneficio dalla terapia dopaminergica. Per visionare tutti i criteri nel dettaglio consultare Postuma et al., 2015.

La diagnosi clinica comporta anche una attenta diagnosi differenziale con altre patologie caratterizzate da parkinsonismi. Di seguito verranno riportate sinteticamente le principali patologie da escludere nella diagnosi del PD e le caratteristiche che permettono di distinguerle.

**Tremore essenziale** – È la più comune causa neurologica di tremore. Si distingue dal PD per la sua frequenza maggiore (5-12 Hz) e per il fatto che insorge simmetricamente in mani e braccia e colpisce anche la testa, la voce e il tronco (Balestrino & Schapira, 2020; Chou, 2022).

**Parkinsonismi secondari** – Si intendono tutti quei parkinsonismi causati da uso di sostanze o farmaci (ad esempio antipsicotici), tossine o lesioni ai gangli della base a diversa eziologia, come ischemie, traumi cranici, infezioni, disordini metabolici. Le caratteristiche motorie dei parkinsonismi secondari che li possono differenziare dal PD sono la simmetria dei sintomi motori, la discinesia oro-mandibolare e l'assenza di risposta alla levodopa (Balestrino & Schapira, 2020; Chou, 2022a).

**Demenza a corpi di Lewy** – Come già precedentemente descritto, le manifestazioni cliniche della demenza a corpi di Lewy sono spesso sovrapponibili a quelle della demenza di PD. Entrambe le patologie sono caratterizzate da parkinsonismi, allucinazioni, RBD e demenza. Il criterio principale che distingue la demenza a corpi di Lewy dal PD è il fattore temporale dell'insorgenza dei sintomi motori e dementigeni: nella demenza a corpi di Lewy la demenza si sviluppa prima o in concomitanza dei sintomi motori, mentre per diagnosticare il PD la demenza deve insorgere almeno un anno dopo i sintomi motori (per un approfondimento: McKeith et al., 2017).

**Atrofia sistemica multipla** – Disturbo neurodegenerativo caratterizzato da deficit autonomici e parkinsonismi, con possibili segni cerebellari. Si distingue dal PD per la distribuzione simmetrica dei sintomi, l'assenza di risposta alla levodopa e la rara presenza di tremore a riposo (Balestrino & Schapira, 2020).

Altre patologie neurodegenerative caratterizzate da parkinsonismi e altri sintomi comuni al PD sono la degenerazione corticobasale, la paralisi sopranucleare progressiva, la demenza frontotemporale, la malattia di Huntington. In sintesi, sono molte le condizioni e le malattie neurodegenerative che possono presentare dei parkinsonismi, per cui è fondamentale escludere altre patologie nella diagnosi clinica del PD.

### ***1.4.2 Trattamento***

Il trattamento del PD si focalizza sul trattamento della sintomatologia motoria, intervenendo sulla carenza dopaminergica che la causa.

La **levodopa** è il farmaco *gold standard* per il trattamento del PD. La levodopa è un precursore della DA che oltrepassa la barriera ematoencefalica e si converte in dopamina nei neuroni della substantia nigra pars compacta. Al momento, è il miglior farmaco per il trattamento dei sintomi motori. Tuttavia, comporta alcuni effetti collaterali che includono sonnolenza, confusione, allucinazione, ICD e alcune complicanze motorie come fluttuazioni nella manifestazione dei sintomi, discinesia e distonia. Altri farmaci utilizzati comprendono agonisti della dopamina, inibitori MAO-B (monoammine ossidasi B), inibitori COMT (catecol-O-metiltrasferasi) e Amantadina (Balestrino & Schapira, 2020). Secondo la recente rassegna di Connolly e Lang (2014), la levodopa e gli agonisti della dopamina sono i farmaci più efficaci ad ogni stadio del PD. Tuttavia, altre soluzioni sarebbero da preferire nelle prime fasi della malattia in modo da attenuare gli effetti collaterali (per un approfondimento si veda Connolly & Lang, 2014).

Un'alternativa al trattamento farmacologico è la **stimolazione cerebrale profonda** (DBS – *Deep Brain Stimulation*). La DBS è un tipo di neuromodulazione invasivo, in quanto richiede che vengano inseriti chirurgicamente alcuni elettrodi nel cervello. Nei pazienti con PD, gli elettrodi sono inseriti profondamente nella substantia nigra, nel globo pallido o nel talamo, insieme a un generatore nel petto. La DBS consiste in una stimolazione ad alta frequenza costante, con effetto eccitatorio inibitorio. Questa tecnica si dimostra efficace nella risoluzione dei sintomi motori, delle complicanze motorie e riduce la necessità di farmaci antiparkinsoniani. Gli svantaggi della DBS risiedono nell'invasività dell'intervento chirurgico e nelle possibili complicanze; possono emergere peggioramenti nelle funzioni cognitive, nei sintomi psichiatrici e nei disturbi del linguaggio (Balestrino & Schapira, 2020). Per favorire un esito favorevole da questo tipo di terapia è necessario selezionare adeguatamente i pazienti: di norma, la DBS viene proposta a pazienti che presentano un esordio recente e scarsa risposta alla terapia farmacologica (Edelman et al., 2015).

In conclusione, il trattamento attuale per il PD è esclusivamente di tipo sintomatico e non limita il progredire della neurodegenerazione. I trattamenti disponibili permettono di contenere discretamente la sintomatologia nelle prime fasi della malattia, ma nelle fasi più avanzate aumentano i sintomi che non rispondono ai trattamenti e insorgono più frequentemente complicanze ed effetti collaterali. Progressivamente, le disabilità si aggravano, la qualità della vita si riduce e i pazienti perdono le loro autonomie. I trattamenti farmacologici possano mostrare dei buoni risultati nelle prime fasi, ma al momento nessun farmaco è in grado di modificare l'inesorabile progredire del PD. È dunque

necessario che, oltre allo sviluppo di nuovi trattamenti più efficaci, la ricerca nell'ambito del PD sia rivolta all'identificazione dei fattori di rischio e soprattutto di protezione, a cui verrà dedicato il prossimo paragrafo.

## 1.5 Fattori di rischio e di protezione

I precisi meccanismi patogeni non sono ancora del tutto chiari e la causa che li scatena rimane sconosciuta. Sono stati, però, individuati alcuni fattori di rischio e di protezione importanti da considerare. I principali **fattori di rischio** individuati sono:

- familiarità con PD o tremore, non solo con parenti di primo grado ma con qualsiasi parente (Noyce et al., 2012);
- la costipazione e l'assenza di storia di fumo (Noyce et al., 2012);
- l'età (A. Lee & Gilbert, 2016);
- il sesso maschile (Gillies et al., 2014);
- la presenza di storia di ansia o depressione (Noyce et al., 2012);
- l'esposizione a pesticidi (Greenamyre & Hastings, 2004; Khatri et al., 2020; Noyce et al., 2012; Pezzoli & Cereda, 2013);
- storia di trauma cranico (Gardner et al., 2018; Noyce et al., 2012);
- vita di campagna, occupazione nell'agricoltura e nell'allevamento e uso di acqua di pozzo (Breckenridge et al., 2016; Noyce et al., 2012);
- presenza di diabete di tipo 2 e sindrome metabolica (Nam et al., 2018; Noyce et al., 2012; De Pablo-Fernandez et al., 2018).

Al contrario, altri fattori hanno mostrato una correlazione negativa con lo sviluppo del PD in diverse ricerche e vengono, quindi, considerati **fattori protettivi**. Di seguito ne vengono elencati i principali:

- l'abitudine all'assunzione di caffeina (Noyce et al., 2012; Salamon et al., 2020);
- il consumo di alcohol (Jiménez-Jiménez et al., 2019; Peng et al., 2020; S. Peters et al., 2020);
- la pratica costante di attività fisica (Hughes et al., 2019; Yoon et al., 2021, 2022);
- alcune differenze individuali e tratti di personalità come tratti di personalità impulsiva e *sensation seeking* (Evans et al., 2006) e propensione al rischio (Grover et al., 2019);
- il fumo di sigaretta (Evans et al., 2006; Grover et al., 2019; Noyce et al., 2012; Ritz et al., 2007; Thacker et al., 2007; Yoon et al., 2022).

Riassumendo, i meccanismi e le alterazioni che stanno alla base dello sviluppo del PD sono vari e interagenti. Le cause che scatenano tali alterazioni non sono ancora sconosciute, ma sembrano essere

influenzate dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. Nel corso degli anni, sono state individuate diverse mutazioni genetiche che sono coinvolte nei meccanismi eziopatogenetici del PD. Tuttavia, esse non sono sufficienti a spiegare l'eziologia della malattia. Per questo, una vasta mole di ricerche hanno indagato molti fattori ambientali e della vita quotidiana che possono fungere da fattori di rischio o fattori protettivi. Tra i più influenti e più noti si ricorda la familiarità e l'età come fattori di rischio e il fumo di sigaretta come fattore protettivo. In particolare, l'associazione tra il PD e il fumo di sigaretta è stata approfondita da numerose ricerche che sono riassunte nel seguente capitolo, il quale introduce la ricerca che verrà esposta nel terzo capitolo, volta all'analisi del ruolo del fumo di sigaretta nella manifestazione dei sintomi del PD.

## 2. Il Parkinson e il fumo

### 2.1 Il fumo di sigaretta come fattore protettivo

Il fumo di sigaretta è stato individuato come fattore protettivo per lo sviluppo del PD da diversi studi degli ultimi anni. Molti studi, infatti, rilevano una forte correlazione negativa tra il fumo di sigaretta e il PD e una riduzione del rischio di sviluppare la patologia associata al fumo (Evans et al., 2006; Grover et al., 2019; Mappin-Kasirer et al., 2020; Noyce et al., 2012; Ritz et al., 2007; Thacker et al., 2007; Yoon et al., 2022).

L'effetto protettivo del fumo di sigaretta si osserva sia nei fumatori attuali che in coloro che hanno fumato in passato, anche se l'effetto è maggiore per i fumatori attuali (Mappin-Kasirer et al., 2020; Ritz et al., 2007). Nella metanalisi di Noyce et al. (2012) emerge che il rischio di sviluppare il PD è ridotto del 56% per i fumatori attuali e del 22% per gli ex-fumatori, ma l'effetto protettivo risulta significativo per entrambi i gruppi. Infatti, secondo Mappin-Kasirer e colleghi (2020) l'effetto protettivo del fumo si riduce in base al tempo trascorso da quando si ha smesso di fumare. Dallo studio di Thacker et al. (2007) emerge che il rischio di sviluppare il PD è ridotto dal 30% al 60% per coloro che hanno smesso di fumare tra i 15 e i 24 anni prima dell'esordio dei sintomi, ma non per coloro che hanno smesso di fumare almeno 25 anni prima della manifestazione dei sintomi.

Oltre al fattore temporale, anche l'aspetto quantitativo sembra modulare l'effetto protettivo del fumo di sigaretta. Nello specifico, la quantità di sigarette fumate sembra essere inversamente correlata con il rischio di sviluppo del PD: secondo Ritz e colleghi (2007) il rischio si riduce in media dal 5% all'8% ogni 10 pacchetti di sigarette fumate all'anno. In questo caso, si parla di un forte effetto dose-dipendente inverso. Anche Yoon e colleghi (2022) rilevano un effetto dose-dipendente inverso tra il fumo e il rischio di sviluppare il PD.

Infine, nel caso in cui venga sviluppato il PD, il fumo sembra ritardarne l'esordio. Secondo uno studio di Kandinov e colleghi (2009) fumare almeno 10 pacchetti di sigarette all'anno ritarda l'età di esordio del PD di 3,2 anni.

## 2.2 Meccanismi associati

I meccanismi tramite i quali il fumo di sigaretta interagisce con il PD non sono ancora chiari.

Un'ipotesi è che la nicotina abbia un effetto neuroprotettivo (Salamon et al., 2020). Secondo alcuni studi, l'effetto protettivo della nicotina risiede nel suo ruolo regolatore dell'attività striatale e dei comportamenti mediati dal sistema dopaminergico. Nello specifico, la nicotina stimola la produzione di DA attivando i recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) nei terminali dopaminergici dello striato (Ma et al., 2017; Quik, 2004). Per questo, la nicotina riduce il rischio di sviluppare il PD, attenua i sintomi motori della patologia e ne rallenta la progressione (Quik, 2004). Di conseguenza, alcuni autori suggeriscono di sfruttare le proprietà della nicotina nel trattamento del PD, combinando la levodopa con la nicotina o con altre sostanze che abbiano come target il sottotipo di recettori nACh nigrostriatali (Quik, 2004) oppure integrando nella dieta le verdure che naturalmente contengono nicotina (Ma et al., 2017).

Wang e colleghi (2022), propongono che il ruolo della nicotina consista nell'inibizione dell'azione del trasportatore striatale della DA (DAT) e delle monoaminossidasi (MAO). Il DAT ha il compito di ricaptare la DA libera nello spazio sinaptico, mentre le MAO sono enzimi che metabolizzano alcuni neurotrasmettitori come la DA. Di conseguenza, l'azione inibitrice della nicotina su DAT e MAO comporterebbe l'aumento della concentrazione di DA. Nel loro studio, Wang e colleghi hanno anche indagato le basi neuroanatomiche degli effetti del fumo nel PD. I partecipanti sono stati reclutati dal progetto *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI). Sono stati reclutati 129 pazienti con Parkinson e 69 controlli sani. In entrambi i gruppi sono state incluse persone con storia di fumo di sigaretta regolare e persone senza storia di fumo, per un totale di quattro diverse condizioni. I ricercatori hanno confrontato il legame con il trasportatore di dopamina DAT nello striato e il volume della sostanza grigia tra i diversi gruppi. Ne è risultato un effetto di interazione tra fumo e PD a livello della sostanza grigia della corteccia prefrontale media (mPFC) sinistra: i pazienti affetti da PD con storia di fumo mostrano una riduzione della materia grigia della mPFC sinistra rispetto ai pazienti senza storia di fumo. Nei controlli sani, il pattern tra fumatori e non fumatori risultante è inverso. In sintesi, lo studio di Wang e colleghi ha cercato di mettere in relazione l'impatto nocivo del fumo di sigaretta e il PD, trovando nella mPFC sinistra il substrato neuroanatomico.

Infine, un'ipotesi alternativa deriva dallo studio di Grover e colleghi (2019) che hanno investigato se la tendenza ad assumere comportamenti rischiosi modifichi il rischio di sviluppare il PD. Gli autori si sono basati su uno studio di associazione *genome-wide* (GWAS) che ha identificato 611 loci indipendenti associati a diversi comportamenti rischiosi, compresi la tolleranza generale del rischio, audacia e comportamenti rischiosi nella guida, nel bere, nel fumare e nel dominio sessuale. Attraverso

uno studio di randomizzazione mendeliana a due campioni, gli autori hanno rilevato che un rischio geneticamente aumentato della tendenza a fumare è associato a un rischio ridotto del PD. L'ipotesi di Grover e colleghi implica, quindi, che i meccanismi che associano il fumo al PD siano complessi e interagiscano con la genetica.

### **2.3 Il fumo come fattore di rischio per il decadimento cognitivo**

Il fumo di sigaretta, oltre a rappresentare un fattore protettivo per lo sviluppo del PD, viene identificato da molte ricerche come un fattore di rischio per il decadimento cognitivo (Anstey et al., 2007; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Nooyens et al., 2008; Peters et al., 2008). In particolare, in uno studio longitudinale Nooyens e colleghi (2008) hanno osservato che i fumatori avevano prestazioni inferiori nelle funzioni cognitive globali, nella velocità e nella flessibilità rispetto ai non fumatori. Al quinto anno di follow-up, i fumatori avevano un rischio di declino maggiore di 1,9 volte per le funzioni mnesiche, di 2,4 volte per la flessibilità cognitiva e di 1,7 volte per le funzioni cognitive globali rispetto ai non fumatori. Infine, il declino cognitivo aumentava in relazione al numero di pacchetti fumati all'anno.

In una recente metanalisi, Conti e colleghi (2019) hanno analizzato le associazioni tra il fumo di sigaretta cronico e deficit neuropsicologici. Ne è emerso che il fumo è associato a compromissioni dell'impulsività cognitiva, dell'impulsività senza pianificazione, dell'attenzione, dell'intelligenza, della memoria a breve termine, della memoria a lungo termine, della flessibilità cognitiva. L'associazione più forte con il fumo di sigaretta riguarda l'impulsività cognitiva, mentre non è stata trovata alcuna associazione con l'impulsività motoria.

Oltre al declino cognitivo in generale, il fumo sembra essere associato allo sviluppo di demenza, in particolare la demenza di Alzheimer (Anstey et al., 2007; Peters et al., 2008).

Anche nel PD il fumo sembra rappresentare un fattore di rischio per il decadimento cognitivo (Doiron et al., 2017; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Paul et al., 2019), nonostante venga considerato un fattore protettivo per lo sviluppo della patologia stessa. Infatti, nello studio di Paul e colleghi (2019), viene trovato un rischio tre volte maggiore di decadimento cognitivo nei pazienti affetti da PD che fumano attualmente rispetto ai non fumatori. L'associazione non viene, però, trovata nei pazienti che in passato sono stati fumatori e attualmente non lo sono, né è stato trovato un effetto relativo alla quantità di sigarette fumate all'anno. Invece, nello studio di Doiron e colleghi (2017) viene trovato un peggioramento significativo nel MMSE dei pazienti che hanno fumato nel corso della loro vita

rispetto a coloro che non hanno mai fumato, con un effetto predittivo della quantità di sigarette fumate all'anno.

## **2.4 Il fumo e la progressione del PD**

Riassumendo, il fumo di sigaretta è in forte relazione con il PD. Molti studi hanno dimostrato come il fumo rappresenti un fattore protettivo per lo sviluppo del PD. Tuttavia, parallelamente il fumo comporta un aumento del rischio di decadimento cognitivo. I meccanismi tramite i quali il fumo interagisca con il PD non sono ancora chiari, ma risulta evidente come il fumo abbia un'influenza significativa sulla patologia. Di conseguenza, è importante indagare quale sia l'effetto del fumo sul decorso del PD.

Secondo Kandinov et al. (2009) il fumo ritarda l'esordio dei sintomi del PD. Alcuni studi suggeriscono che la nicotina possa attenuare e rallentare la progressione dei sintomi (Ma et al., 2017; Quik, 2004). Altri autori hanno dimostrato che il fumo di sigaretta aumenti il rischio di declino cognitivo nel PD, anche se i risultati sono controversi per quanto riguarda l'aspetto quantitativo (Doiron et al., 2017; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Paul et al., 2019). Infine, il fumo viene considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi impulsivi-compulsivi nel PD (Bhattacharjee, 2018; Callesen et al., 2014; Morgante et al., 2016).

Nel presente elaborato si vuole approfondire l'effetto del fumo di sigaretta sulla progressione del PD, prendendo in considerazione i sintomi motori, cognitivi, comportamentali e affettivi in due gruppi di pazienti, con e senza storia di fumo.

### 3. Lo studio

L'obiettivo di questo studio è quello di far luce sull'effetto del fumo di sigaretta sul decorso del PD. Come descritto nel precedente capitolo, il fumo di sigaretta è stato identificato da svariate ricerche negli ultimi decenni come fattore protettivo per lo sviluppo del PD (Evans et al., 2006; Grover et al., 2019; Mappin-Kasirer et al., 2020; Salamon et al., 2020). Al contempo, il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di deficit cognitivi (Doiron et al., 2017; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Paul et al., 2019) e ICD (Bhattacharjee, 2018; Callesen et al., 2014; Morgante et al., 2016).

Di conseguenza, risulta importante indagare quale sia l'effetto del fumo in coloro che sviluppano il PD e presentato una storia di fumo di sigaretta.

Nel presente elaborato verrà analizzato l'effetto del fumo sul decorso dei sintomi motori, cognitivi, affettivi e comportamentali del PD. Considerando le evidenze che associano il fumo a una compromissione cognitiva e a demenza, si può ipotizzare che il fumo possa influenzare negativamente la progressione dei sintomi cognitivi e comportamentali del PD.

#### 3.1 PPMI

Lo studio è stato condotto grazie al database messo a disposizione dalla *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI; Marek et al., 2011). Questo progetto è stato avviato nel 2010 dalla fondazione Michael J. Fox e coinvolge circa 50 centri clinici in 12 diversi stati. Il PPMI è uno studio multicentrico che raccoglie dati da diversi paesi con lo scopo di individuare dei marcatori per lo sviluppo e la progressione del PD. Il database che raccoglie tali dati è disponibile online ai ricercatori, previa richiesta di accesso ([www.ppmi-info.org](http://www.ppmi-info.org)). Il PPMI raccoglie dati longitudinali su pazienti con PD e individui sani che volontariamente hanno aderito al progetto. In particolare, i dati utilizzati nel presente elaborato derivano da due database del PPMI: l'*Original Cohort* e il "FOUND". Il primo raccoglie campioni biologici e dati delle valutazioni mediche, neuropsicologiche e psicologiche, dalla baseline ai cinque follow-up annuali; il secondo è un progetto parallelo che raccoglie dati sullo stile di vita delle persone che aderiscono. Il progetto FOUND è stato avviato dall'Università della California, San Francisco, ed è composto da svariati questionari su abitudini e stile di vita compilabili online al link <https://redcap.ucsf.edu/surveys/?s=ENCCEM47ALY988KW4>. I dati sulle abitudini relative al fumo di sigaretta dei partecipanti derivano perciò dal database FOUND. Per indagare

l'effetto del fumo sulla progressione della sintomatologia del PD, i due database sono stati uniti sulla base dei codici dei pazienti. Tutti i dati utilizzati sono stati scaricati in aprile 2022.

### 3.2 Partecipanti

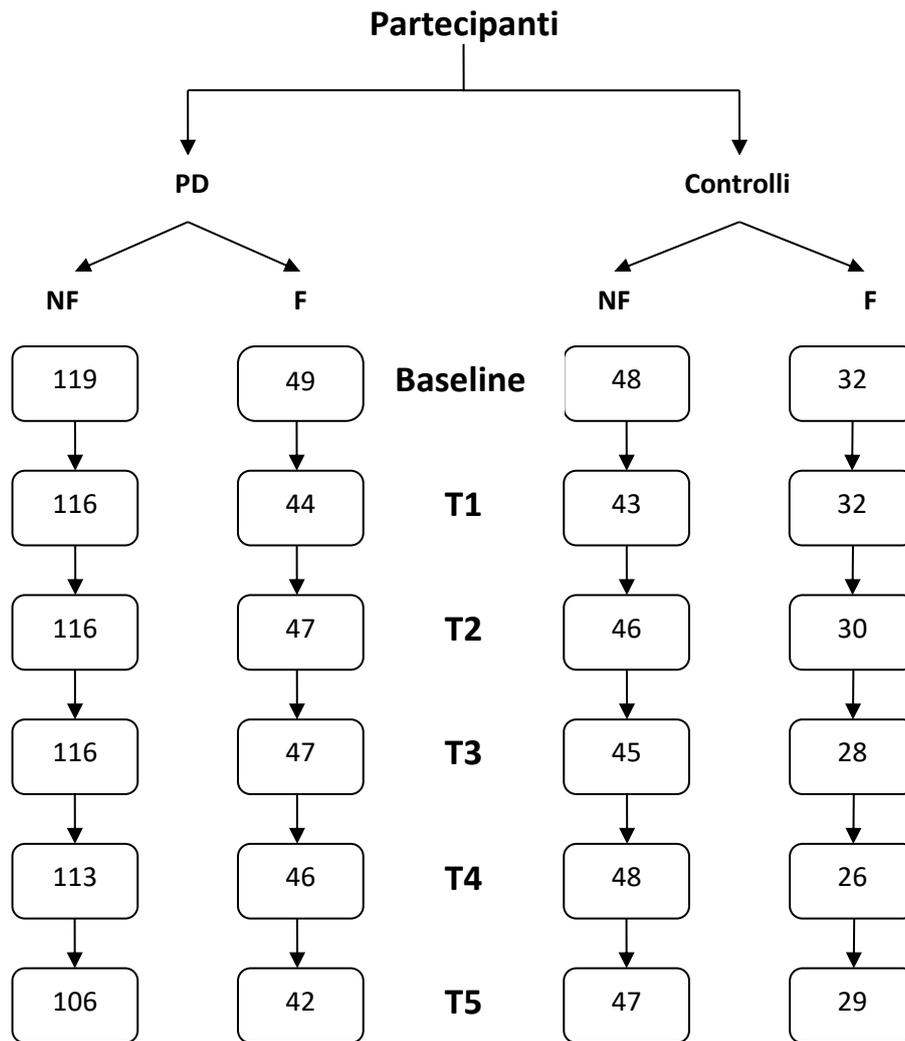
I partecipanti sono stati selezionati sulla base della presenza dei dati relativi al fumo. Infatti, non tutti i partecipanti del PPMI di cui si dispongono i dati nell'*Original Cohort* hanno partecipato al progetto FOUND. Il numero totale di partecipanti che hanno compilato il questionario relativo al fumo di sigaretta è 683. Da questi, sono stati selezionati i partecipanti con diagnosi di PD e gli individui sani. I criteri di esclusione sono stati:

- percentuale troppo elevata (30%) di dati mancanti
- nessuna risposta alle domande relative al fumo
- presenza di altro tipo di diagnosi neurologica
- cambio di diagnosi nel corso del follow-up.

I pazienti PD e i controlli sono stati, poi, suddivisi in due sottogruppi indipendenti, ovvero Fumatori e Non Fumatori, sulla base delle loro risposte al questionario FOUND. Occorre precisare che, poiché al momento della compilazione del questionario solamente 8 partecipanti dichiarano di fumare *attualmente*, per la divisione in Fumatori e Non fumatori si è fatto riferimento alla storia pregressa. Nello specifico, è stata presa in considerazione la seguente domanda: “*In your lifetime, have you ever regularly smoked cigarettes, that is, at least one cigarette per day for 6 months or longer?*” (Nella tua vita, hai fumato sigarette regolarmente, ovvero almeno una sigaretta al giorno per 6 mesi o più?). I partecipanti che hanno risposto SI sono stati inclusi nel gruppo Fumatori.

Nella Figura 7 si possono osservare le diverse numerosità del campione selezionato ad ogni tempo. Come si può osservare la numerosità cambia ad ogni tempo, a seconda dei criteri di esclusione precedentemente descritti, ma non subisce predite significative durante il corso del follow-up.

Nel presente studio sono stati presi in esame solamente i pazienti affetti da PD, mettendo a confronto coloro che presentano una storia di fumo con coloro che non la presentano (Tabella 1). Per completezza, nella Tabella 2 sono riassunte le caratteristiche anagrafiche dei partecipanti sani.



**Figura 7: Rappresentazione grafica della numerosità dei partecipanti ad ogni tempo, suddivisi in pazienti con PD e individui sani (controlli) e in Non Fumatori (NF) e Fumatori (F).**

**Tabella 1: Dati anagrafici dei partecipanti con diagnosi di PD ad ogni misurazione del follow-up, suddivisi in Fumatori e Non Fumatori.**

		<b>Baseline</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>
<b>Fumatori</b>	N	49	44	47	47	46	42
	Età	64 (56, 69)	64 (56, 68)	64 (57, 69)	64 (56, 69)	64 (52, 64)	64 (56, 69)
	Genere (maschi/femmine)	38/11	34/10	37/10	70/46	35/11	31/11
	Scolarità	16 (14, 18)	16 (15, 18)	16 (14, 18)	16 (14, 18)	16 (14, 18)	16 (15, 18)
<b>Non fumatori</b>	N	119	116	116	116	113	106
	Età	59 (53, 65)	59 (53, 65)	59 (53, 65)	58 (52, 65)	58 (52, 64)	58 (52, 66)
	Genere (maschi/femmine)	72/47	70/46	70/46	36/11	68/45	62/44
	Scolarità	16 (15, 18)	16 (15, 18)	16 (16, 18)	16 (15, 18)	16 (16, 18)	16 (16, 18)

<sup>1</sup> Mediana (IQR)

**Tabella 2: Dati anagrafici dei partecipanti del gruppo di controllo ad ogni misurazione del follow-up, divisi in Fumatori e Non Fumatori.**

		<b>Baseline</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>
<b>Non fumatori</b>	N	48	43	46	45	48	47
	Età <sup>1</sup>	59 (56, 69)	59 (56, 69)	59 (56, 69)	59 (56, 69)	59 (56, 69)	59 (56, 69)
	Genere (maschi/femmine)	34/14	33/14	34/14	32/13	32/14	30/13
	Scolarità <sup>1</sup>	18 (16, 19)	18 (16, 19)	18 (16, 19)	18 (16, 19)	18 (16, 19)	18 (16, 20)
<b>Fumatori</b>	N	32	32	30	28	26	29
	Età <sup>1</sup>	61 (55, 68)	61 (55, 68)	61 (54, 68)	61 (56, 68)	64 (56, 68)	61 (56, 68)
	Genere (maschi/femmine)	21/11	21/11	20/10	18/10	18/8	20/9
	Scolarità <sup>1</sup>	16 (14, 19)	16 (14, 19)	16 (14, 19)	16 (14, 18)	18 (14, 19)	16 (15, 19)

<sup>1</sup> Mediana (IQR)

### 3.3 Metodo

Per ogni partecipante sono state considerate le variabili anagrafiche relative al genere, all'età e alla scolarità. Inoltre, è stata presa in considerazione l'eventuale trattamento farmacologico in atto

Sono stati selezionati, poi, i dati relativi ai sintomi motori, cognitivi, affettivi e comportamentali registrati longitudinalmente per 5 anni, disponibili nel file *PPMI\_Data\_Original\_Cohort\_BL\_to\_Year\_5\_Apr2022*.

Per quanto riguarda i sintomi motori, vengono utilizzati i punteggi di MDS-UPDRS Part III Score (OFF) e MDS-UPDRS Part III Score (ON). La scala **MDS-UPDRS** è la versione aggiornata e modificata della scala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), sviluppata originariamente negli anni '80 per valutare i diversi aspetti del PD. La scala è suddivisa in quattro parti, ognuna delle quali valuta un diverso ambito della sintomatologia:

- Parte I: ADL (*Activity of Daily Living*) non motorie (13 item)
- Parte II: ADL motorie (13 item)
- **Parte III**: esame motorio (18 item)
- Parte IV: complicazioni motorie (6 item)

Ogni item valuta con una scala a punti da 0 (normale) a 4 (severo) il grado di compromissione (Goetz et al., 2019; Postuma et al., 2015b). In questo studio, vengono utilizzati i punteggi relativi alla Parte III per avere una misura della progressione della sintomatologia motoria. La suddivisione in OFF e ON si riferisce al momento di fluttuazione della sintomatologia. Come precedentemente accennato, la sintomatologia del PD può diventare fluttuante, per cui il paziente può vivere alcuni periodi della giornata senza (o quasi) manifestare parkinsonismi (fase ON) ed altri in cui la sintomatologia è molto compromettente (fase OFF).

I sintomi affettivi vengono valutati con la *Geriatric Depression Scale* (GDS) per i sintomi depressivi e con lo *Stai- Trait Anxiety Inventory* (STAI) per i sintomi ansiosi.

La **GDS** è una scala per la valutazione dei sintomi depressivi validata da Sheikh e Yesavage nel 1986. Il test è autovalutativo e composto da 15 domande con risposta sì/no, a cui viene assegnato un punteggio di 0 o 1 a seconda della risposta. Un punteggio finale  $\geq 5$  punti può essere indicativo di uno stato depressivo.

Lo **STAI** è un test composto da 40 item autovalutativi a cui si assegna un punteggio da 1 (quasi mai) a 4 (quasi sempre); 20 item riguardano l'ansia di stato e 20 l'ansia di tratto (Spielberger et al., 1983).

L'aspetto comportamentale viene misurato con il *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)*. Il QUIP è un questionario relativo agli ICD, in particolare si chiede di valutare con una scala da 0 a 4 la frequenza con risulta difficile controllare impulsi che riguardano il vagare/camminare, il sesso, le spese, il cibo, lo svolgere attività e hobby, il mettere in atto azioni ripetitive e l'assunzione di medicazioni (Probst et al., 2014; Weintraub et al., 2012). Nel PPMI vengono registrati il punteggio totale del QUIP, la presenza o assenza di ICD in ognuno dei comportamenti separatamente e se è presente o meno almeno un ICD in qualsiasi ambito (*quip\_any*). Nella presente ricerca viene utilizzato quest'ultimo indice.

Per la valutazione dello stato di decadimento cognitivo viene utilizzato il *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*. Il MoCA è una batteria neuropsicologica di screening breve con 12 prove cognitive. Il punteggio massimo ottenibile è 30 e viene considerato al di sotto della norma un punteggio inferiore a 26 (Santangelo et al., 2015).

Inoltre, nel PPMI viene inserito un indice categoriale sullo stato cognitivo, chiamato *cogstate* nel dataset, dove "1" indica uno stato cognitivo nella norma, "2" si riferisce a MCI e "3" a demenza.

Tutte le precedenti variabili sono state misurate longitudinalmente e sono state ricavate dall'*Original Cohort* del PPMI. Inoltre, è stata inserita un'ulteriori variabile ricavata dal dataset FOUND, ovvero la presenza o assenza dell'abitudine regolare di assumere **alcol** (*In your lifetime, have you ever regularly drunk alcohol, that is, at least one drink per week for 6 months or longer? - nella tua vita hai mai bevuto alcol regolarmente, ovvero almeno un drink a settimana per 6 mesi o più?*). Come precedentemente descritto, anche l'alcol rappresenta un fattore protettivo per lo sviluppo di PD (Jiménez-Jiménez et al., 2019; Peng et al., 2020; S. Peters et al., 2020). Inoltre, l'assunzione di alcol è, spesso, associata al vizio del fumo di sigaretta (Beard et al., 2017; Jiang et al., 2014), pertanto si è voluto aggiungere questa variabile.

Sono state, quindi, condotte le analisi esplorative. Alcune variabili inizialmente considerate, come l'età al momento della diagnosi di PD o il numero di anni in cui i partecipanti hanno fumato regolarmente, sono state escluse per l'eccessiva carenza di dati (>30%). Inoltre, emerge che altre variabili di interesse presentano una considerevole quantità di dati mancanti, in particolar modo per l'UPDRS-III (14%) e la classificazione dello stato cognitivo (18%). Per sopperire al problema dei dati mancanti, è stata eseguita un'imputazione multipla dei dati, attraverso l'imputazione di 25 dataset, che sono stati iterati 10 volte.

Infine, il metodo di analisi statistica utilizzato è il modello di regressione multipla multilivello che considera sia la variazione individuale alla baseline (intercetta) che la possibile variazione dei

parametri individuali al variare dei timepoint. Il modello di regressione multipla ha permesso di indagare l'effetto predittivo del fumo sugli esiti sintomatologici riportati attraverso i punteggi dell'UPDSR-III, dell'UPDSR-III (ON), della GDS, dello STAI, del QUIP, del MoCA e dello stato cognitivo (*cogstate*). L'effetto del fumo è stato misurato tenendo in considerazione anche l'effetto delle altre variabili predittive, come la scolarità, il genere, l'età e il trattamento farmacologico in atto. La pendenza della retta di regressione è stata fatta variare in modo da tenere in considerazione l'effetto temporale sulle variabili. I modelli di regressione su UPDSR-III, UPDSR-III (ON), GDS, STAI e MoCA sono di tipo lineare in quanto il punteggio di tali variabili è continuo. Inoltre, il MoCA è stato corretto per la scolarità. I modelli di regressione sullo stato cognitivo, il QUIP e la GDS categoriale sono di tipo logistico (modello lineare generalizzato, GLM) in quanto le variabili sono categoriali.

### 3.4 Risultati

#### 3.4.1 Differenze tra Fumatori e Non Fumatori

Le analisi descrittive sull'intero campione di pazienti sono riassunte nella Tabella 3, dove i partecipanti sono stati divisi in Fumatori e Non Fumatori. Per ogni variabile viene considerato il numero dei partecipanti in maniera cumulativa, ovvero sommando la quantità di dati presenti per tale variabile ad ogni tempo. In Appendice si possono consultare le analisi descrittive condotte separatamente per ogni tempo.

**Tabella 3: Analisi descrittive delle variabili di interesse dei pazienti con diagnosi di PD.**

	Non Fumatori N = 686 <sup>1</sup>	Fumatori N = 275 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>3</sup>
Tempo:			>0.9	>0.9
Baseline	119 (17%)	49 (18%)		
T1	116 (17%)	44 (16%)		
T2	116 (17%)	47 (17%)		
T3	116 (17%)	47 (17%)		
T4	113 (16%)	46 (17%)		
T5	106 (15%)	42 (15%)		
Età	58 (52, 65)	64 (56, 69)	<0.001**	<0.001**
Categoria età:			<0.001**	<0.001**
<56 anni	295 (43%)	69 (25%)		
56-65 anni	249 (36%)	97 (35%)		
>65 anni	142 (21%)	109 (40%)		

Genere:			<0.001**	<0.001**
maschile	412 (60%)	211 (77%)		
femminile	274 (40%)	64 (23%)		
Scolarità	16 (15, 18)	16 (14, 18)	0.011*	0.024 .
Categoria scolarità:			0.030 .	0.060
<13 anni	56 (8.2%)	35 (13%)		
13-23 anni	624 (91%)	240 (87%)		
>23 anni	6 (0.9%)	0 (0%)		
UPDRS-III	25 (18, 34)	27 (19, 35)	0.3	0.4
NA <sup>4</sup>	110	26		
UPDRS-III (ON)	20 (14, 29)	23 (15, 30)	0.061	0.094
NA <sup>4</sup>	22	9		
Trattamento farmacologico <sup>5</sup> :			<0.001**	0.001**
0	214 (31%)	81 (30%)		
1	137 (20%)	86 (31%)		
2	67 (9.8%)	11 (4.0%)		
3	67 (9.8%)	28 (10%)		
4	58 (8.5%)	21 (7.7%)		
5	78 (11%)	19 (6.9%)		
6	34 (5.0%)	20 (7.3%)		
7	31 (4.5%)	8 (2.9%)		
NA <sup>4</sup>	0	1		
GDS	1 (0, 3)	2 (1, 3)	0.056	0.094
NA <sup>4</sup>	0	1		
GDS categoriale:			0.7	0.7
<5 (non depresso/a)	604 (88%)	244 (89%)		
≥5 (depresso/a)	82 (12%)	30 (11%)		
NA <sup>4</sup>	0	1		
QUIP_any:			0.002*	0.006*
Assente	563 (82%)	201 (73%)		
Presente	123 (18%)	73 (27%)		
NA <sup>4</sup>	0	1		
STAI_state	28 (23, 35)	28 (23, 34)	0.7	0.7
NA <sup>4</sup>	1	2		
STAI_trait	29 (25, 36)	29 (24, 34)	0.2	0.3
NA <sup>4</sup>	0	2		
STAI	58 (48, 71)	58 (47, 68)	0.4	0.4
NA <sup>4</sup>	1	2		
MoCA	28 (26, 29)	27 (25, 29)	<0.001**	<0.001**
NA <sup>4</sup>	0	3		

<i>Cogstate:</i>			0.033	0.060
Nella norma	510 (90%)	188 (84%)		
MCI	53 (9.4%)	35 (16%)		
Demenza	2 (0.4%)	1 (0.4%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	121	51		
<hr/>				
Storia di alcol:			<0.001**	<0.001**
No	286 (42%)	60 (22%)		
Sì	400 (58%)	215 (78%)		
<hr/>				
Significatività: 0.001 *** 0.01 * 0.05 '!				

<sup>1</sup> n (%); Median (IQR): per ogni variabile viene considerata la somma delle osservazioni ad ogni tempo (dalla baseline a T5)

<sup>2</sup> Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

<sup>3</sup> False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5= Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

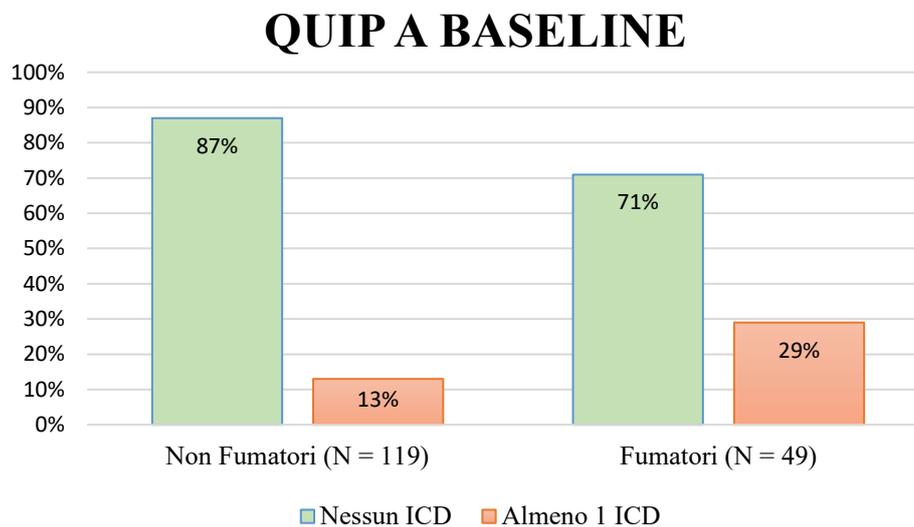
Come si può notare emergono alcune differenze tra il gruppo dei Fumatori e dei Non Fumatori clinicamente significative.

Innanzitutto, si può osservare come i Fumatori siano generalmente più anziani dei Non Fumatori, con una differenza di 6 anni tra le mediane dell'età dei due gruppi (q-value <0,001).

Il rapporto tra uomini e donne nei due gruppi considerati. Infatti, si può notare che il 60% dei Non Fumatori siano uomini, con un *sex ratio* di 1,5:1; mentre nel gruppo dei Fumatori si riscontra una percentuale di uomini maggiore (77%) con un *sex ratio* di 3,3:1. La differenza tra i *sex ratio* dei due gruppi risulta significativa (q-value <0,001) e indica nella popolazione delle persone affette da PD, coloro che hanno una storia di fumo sono per la maggior parte di sesso maschile, con un *sex ratio* che non rispecchia la prevalenza della popolazione di PD generale.

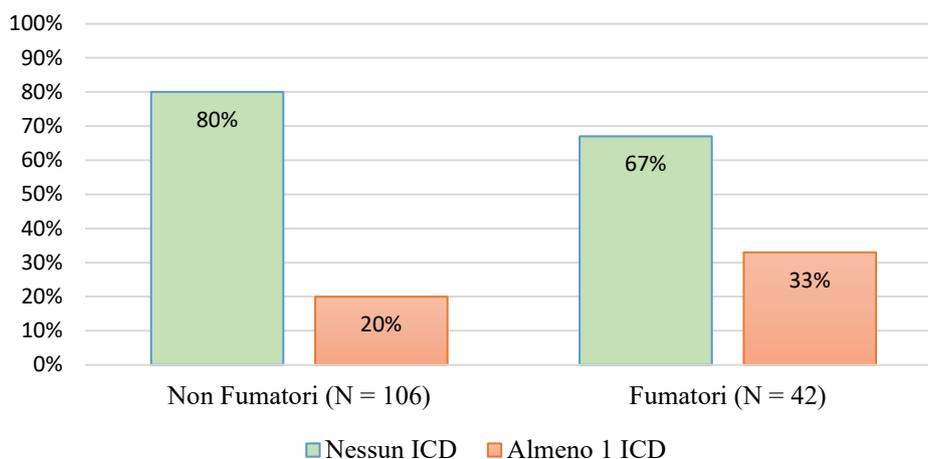
Una differenza osservabile è l'abitudine a bere regolarmente nei due gruppi. Fumo e alcol spesso sono associati (Beard et al., 2017; Jiang et al., 2014) e ciò si può notare anche nel campione di pazienti qui riportato. Tra i Non Fumatori, il 58% dichiara di aver bevuto regolarmente (almeno una bevanda alcolica a settimana per 6 mesi o più), mentre tra i Fumatori la percentuale di pazienti che dichiarano di aver bevuto regolarmente è nettamente superiore (78%). Quindi, è più frequente riscontrare l'abitudine ad assumere alcol tra i pazienti che sono stati fumatori regolari piuttosto che tra i pazienti che non hanno mai fumato regolarmente.

Per quanto riguarda, invece, le differenze ai punteggi dei test che valutano la sintomatologia del PD, si può osservare una differenza nel QUIP. Tra i Fumatori, il 27% manifesta almeno un disturbo impulsivo-compulsivo, mentre la percentuale tra i Non Fumatori è più bassa (18%). Le analisi descrittive delle variabili relative alla sintomatologia sono state eseguite anche separatamente per ogni tempo del follow-up (in Appendice). Come mostra la Figura 8, la porzione di pazienti che manifestano almeno un ICD (QUIP\_any presente) è significativamente maggiore nei Fumatori rispetto ai Non Fumatori ( $\chi^2_{Pearson}(1) = 6,20; p = 0,01$ ). Tuttavia, questa differenza risulta significativa solo a baseline e si riduce nel corso del follow-up: per quanto si osservi una percentuale lievemente maggiore nel gruppo dei Fumatori anche al quinto anno del follow-up (Figura 9), essa non risulta significativa ( $\chi^2_{Pearson}(1) = 3,05; p = 0,8$ ).



**Figura 8: Percentuale di pazienti che riportano almeno 1 ICD nel QUIP a baseline.**

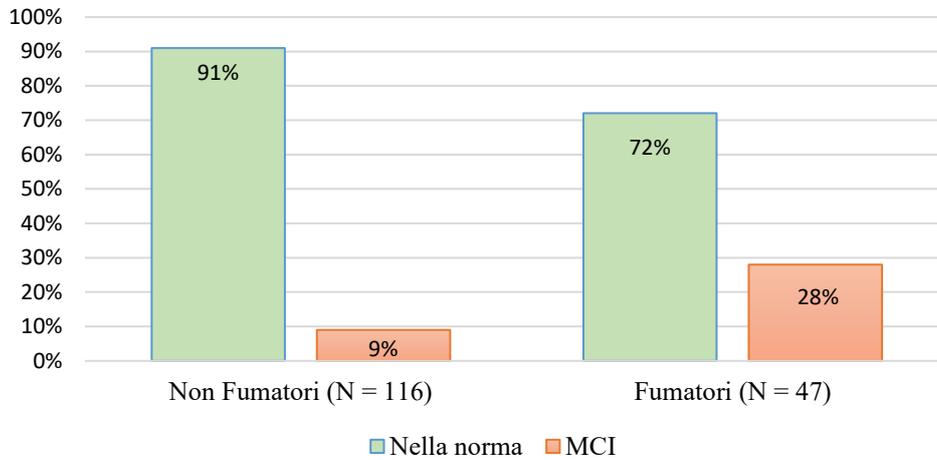
## QUIP A T5



**Figura 9: Percentuale di pazienti che riportano almeno 1 ICD nel QUIP al quinto anno del follow-up.**

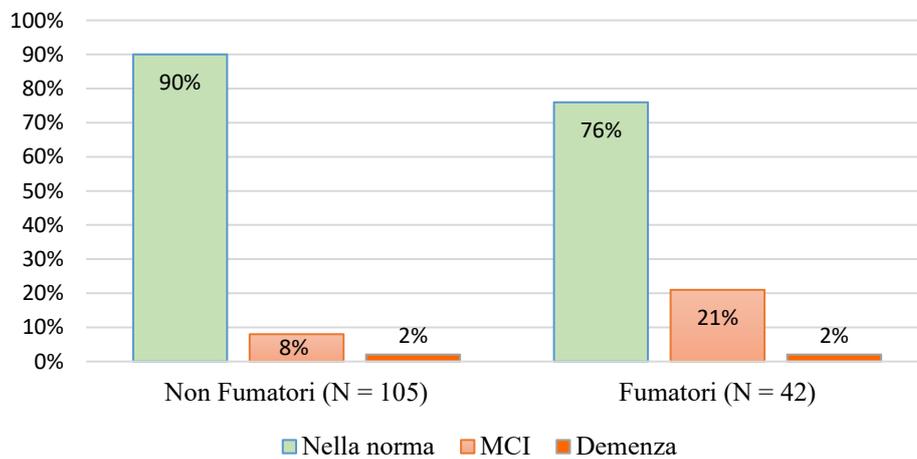
Dalle analisi descrittive per ogni tempo del follow-up emerge un'altra differenza non osservabile nelle analisi descrittive generali. Tale differenza riguarda le diverse distribuzioni dei pazienti Fumatori e Non Fumatori nelle classi create in base al funzionamento cognitivo, al quarto e al quinto anno di follow-up. Se inizialmente i due gruppi di pazienti non manifestano differenze dal punto di vista cognitivo, dal quarto anno di follow-up (T4) si può osservare una maggior compromissione cognitiva nel gruppo di chi ha una storia di fumo di sigaretta rispetto ai Non Fumatori. In particolare, a T4 la percentuale di pazienti affetti da MCI e di pazienti con prestazioni cognitive nella norma nei due gruppi differisce significativamente ( $\chi^2_{Pearson}(1) = 10,00$ ;  $p = 0,001$ ), mentre in entrambi i gruppi non si riscontra ancora nessun caso di demenza (Figura 10). Al quinto anno di follow-up (T5), differenza dal punto di vista cognitivo tra i pazienti Fumatori e Non Fumatori non risulta più significativa ( $\chi^2_{Pearson}(1) = 5,69$ ;  $p = 0,06$ ) e in entrambi i gruppi la percentuale di pazienti con demenza è il 2%. Tuttavia, la percentuale di pazienti affetti da MCI rimane visibilmente più alta tra i pazienti Fumatori, per cui tale differenza potrebbe essere clinicamente rilevante per quanto statisticamente non significativa (Figura 11).

## STATO COGNITIVO A T4



*Figura 10: Stato cognitivo dei pazienti al quarto anno di follow-up.*

## STATO COGNITIVO A T5



*Figura 11: Stato cognitivo dei pazienti al quinto anno di follow-up.*

### 3.4.2 Ruolo del fumo del fumo come predittore della sintomatologia del PD

I risultati delle analisi inferenziali non hanno mostrato nessun effetto predittivo significativo del fumo su nessuna delle variabili selezionate.

Il modello di regressione applicato all'UPDRS-III non ha mostrato nessun effetto predittivo significativo del fumo sui sintomi motori, né in fase OFF (p-value 0,3; Tabella 4) né in fase ON (p-value 0,3; Tabella 5). Anche l'alcol non mostra nessun effetto predittivo sulla variazione del punteggio all'UPDRS. Tuttavia, il fumo è associato a punteggi inferiori all'UPDRS, ovvero a minore severità dei sintomi motori, mentre una tendenza opposta si osserva per l'alcol.

Il modello di regressione non mostra alcun effetto significativo nemmeno sulle variabili utilizzate come indicatori dello stato cognitivo. Infatti, la presenza di storia di fumo non sembra influenzare il punteggio al MoCA (p-value 0,2; Tabella 6) e non ha nessun effetto sulla classificazione dello stato cognitivo rappresentata dalla variabile *cogstate* (p-value 0,9; Tabella 7).

**Tabella 4: Risultato del modello di regressione per l'UPDRS-III.**

UPDRS-III			
	Beta	95% CI/	p-value
Età	0.07	-0.07, 0.21	0.3
Genere			
maschile	—	—	
femminile	-1.8	-4.7, 1.2	0.2
Scolarità	-0.01	-0.52, 0.50	0.9
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	1.5	-1.4, 4.4	0.3
Tempo	1.0	0.82, 1.1	<0.001 ***
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-1.6	-4.5, 1.2	0.3

/ CI = Confidence Interval

Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

**Tabella 5: Risultato del modello di regressione per l'UPDRS-III.**

UDPRS-III (ON)			
	Beta	95% CI/	p-value
Età	0.04	-0.10, 0.18	0.6
Genere			
maschile	—	—	
femminile	-1.6	-4.6, 1.4	0.3
Scolarità	-0.07	-0.59, 0.45	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	1.9	-1.0, 4.9	0.2
Tempo	0.21	0.04, 0.37	0.016 .
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-1.6	-4.5, 1.4	0.3

/ CI = Confidence Interval

Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

**Tabella 6: Risultato del modello di regressione per il MoCA.**

MoCA			
	Beta	95% CI/	p-value
Età	-0.07	-0.10, -0.03	<0.001 **
Genere			
maschile	—	—	
femminile	1.0	0.26, 1.6	0.007 .
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	0.51	-0.17, 1.2	0.14
Tempo	0.00	-0.03, 0.04	0.8
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-0.44	-1.1, 0.23	0.2

*I* CI = Confidence Interval  
 Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

**Tabella 7: Risultato del modello di regressione per lo stato cognitivo.**

Cogstate			
	log(OR)/	95% CI/	p-value
Età	0.08	0.00, 0.15	0.037 .
Genere			
maschile	—	—	
femminile	-1.3	-2.9, 0.30	0.11
Scolarità	0.15	-0.13, 0.43	0.3
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	-1.1	-2.6, 0.46	0.2
Tempo	-0.70	-0.95, -0.45	<0.001 **
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	0.11	-1.4, 1.6	0.9

*I* OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval  
 Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

Risultati analoghi sono stati trovati anche per le variabili che rappresentano i sintomi affettivi (GDS e STAI) e i sintomi comportamentali (QUIP); le relative tabelle possono essere consultate nell'Appendice.

## **4. Discussione e conclusioni**

L'obiettivo dello studio presentato in questa tesi è stato quello di indagare l'effetto del fumo di sigaretta sul decorso del PD. Infatti, mentre le evidenze empiriche dell'effetto protettivo del fumo di sigaretta sullo sviluppo del PD sono ormai molte (Evans et al., 2006; Grover et al., 2019; Noyce et al., 2012; Ritz et al., 2007; Thacker et al., 2007; Yoon et al., 2022), minori sono quelle riguardanti la relazione tra fumo e decorso dei sintomi del PD. Le ricerche che hanno analizzato gli effetti del fumo sulla progressione della sintomatologia del PD sono poche e si focalizzano sull'aspetto cognitivo. Secondo tali studi, il fumo di sigaretta comporta un maggior e più rapido declino cognitivo (Gonzalez-Latapi et al., 2021). Un recente studio condotto anch'esso sui dati ricavati dal PPMI, ha ricondotto alla mPFC sinistra il substrato neuroanatomico dell'interazione tra fumo e PD (Wang et al., 2022). Altre ricerche hanno individuato il fumo di sigaretta tra i fattori di rischio per lo sviluppo di ICD (Bhattacharjee, 2018; Callesen et al., 2014; Morgante et al., 2016).

Nel presente elaborato, sono stati analizzati gli effetti del fumo sui principali sintomi motori e cognitivi, ma anche sui sintomi affettivi e comportamentali, con lo scopo di avere un quadro più completo e di integrare il profilo cognitivo al più ampio profilo psicologico e della persona.

### **4.1 Differenze tra pazienti con e senza storia di fumo**

Grazie all'utilizzo del database del progetto PPMI (Marek et al., 2011) sono stati confrontati i profili sintomatologici di pazienti PD con e senza storia di fumo regolare. Confrontando le caratteristiche anagrafiche dei due gruppi è emerso che coloro che hanno una storia da fumatori (definiti Fumatori per praticità) sono generalmente più anziani.

Sono stati, poi, confrontati i sintomi motori (UPDRS-III), cognitivi (MoCA), affettivi (STAI e GDS) e comportamentali (QUIP) dei due gruppi. Si è osservato che a baseline i pazienti Fumatori che manifestano almeno un ICD sono significativamente più numerosi rispetto ai pazienti Non Fumatori che riportano la presenza di almeno un ICD. Per quanto questa differenza sia presente in tutti i tempi del follow-up, nel corso degli anni essa si riduce e non risulta più statisticamente significativa. Tuttavia, questo risultato potrebbe risultare clinicamente rilevante e necessita di essere approfondito. Infatti, alcuni studi hanno individuato il fumo come fattore di rischio per lo sviluppo di ICD nel PD (Bhattacharjee, 2018; Callesen et al., 2014). Inoltre, il fumo è stato associato alla compromissione dell'impulsività cognitiva (Conti et al., 2019). Quindi, sarebbe utile approfondire l'associazione tra il fumo e gli ICD nel PD per evidenziare eventuali effetti clinicamente rilevanti.

Un'ulteriore differenza che si nota tra i due gruppi è una percentuale di pazienti affetti MCI significativamente maggiore tra i Fumatori rispetto ai Non Fumatori al quarto anno di follow-up ( $p = 0,001$ ). Tale risultato sembra confermare le precedenti ricerche che associano al fumo di sigaretta una maggior compromissione cognitiva (Anstey et al., 2007; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Nooyens et al., 2008; Peters et al., 2008). Tuttavia, si ricorda che i pazienti nel gruppo dei Fumatori sono generalmente più anziani e l'età è un importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo (Legdeur et al., 2018), perciò potrebbe rappresentare un effetto confondente nell'associazione tra il fumo il declino cognitivo in questo campione.

Per verificare che il fumo di sigaretta abbia un effetto predittivo sulla progressione della sintomatologia del PD, è stato utilizzato un modello di regressione multipla in cui sono state inserite come predittori le variabili riguardanti l'età, il genere, la scolarità, il tempo, la presenza di storia di fumo e di alcol dei pazienti affetti da PD. Da queste analisi non è emerso nessun effetto significativo del fumo di sigaretta sulla sintomatologia. Nemmeno sulle variabili cognitive il fumo sembra avere l'effetto predittivo atteso (MoCA:  $p$ -value 0,2; *cogstate*:  $p$ -value 0,09). Questo dato è in contrasto con gli studi che hanno identificato il fumo di sigaretta come fattore di rischio per il decadimento cognitivo nel PD (Doiron et al., 2017; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Paul et al., 2019). Tuttavia, è necessario sottolineare alcune differenze metodologiche tra gli studi che hanno indagato tale associazione, in particolare per quanto riguarda le variabili utilizzate in relazione al fumo e alla valutazione cognitiva.

Nello studio di Paul e colleghi (2019), viene trovato un rischio tre volte maggiore di decadimento cognitivo nei pazienti che fumano attualmente rispetto ai non fumatori, definito attraverso un peggioramento di quattro punti al MMSE. Questa associazione non viene, però, trovata nei pazienti che in passato sono stati fumatori e attualmente non lo sono, né è stato trovato un effetto relativo alla quantità di sigarette fumate all'anno. Questi risultati sono coerenti con quelli ottenuti nel presente elaborato. Infatti, sono stati considerati Fumatori coloro che hanno fumato regolarmente in passato e non gli attuali fumatori, perché sono stati contattati solamente otto partecipanti che dichiarano di fumare attualmente, una quantità troppo esigua per poter svolgere delle analisi. Di conseguenza, sembra che il fumo di sigaretta sia associato significativamente al declino cognitivo nel PD solamente nei Fumatori attuali e non in coloro che sono stati fumatori regolari in passato. Al contrario, nello studio di Doiron e colleghi (2017) viene trovato un peggioramento significativo nel MMSE dei pazienti che hanno fumato nel corso della loro vita rispetto a coloro che non hanno mai fumato, con un effetto predittivo della quantità di sigarette fumate all'anno. Questi risultati indicano che anche una storia passata di fumo di sigaretta può influenzare il declino cognitivo del PD e sono, perciò, in contrasto

con lo studio di Paul e colleghi (2019) e con il presente studio. Inoltre, viene evidenziato un effetto relativo alla quantità di sigarette fumate, mentre nel presente studio non è stato considerato l'aspetto quantitativo del fumo perché troppi pochi pazienti disponevano di informazioni a riguardo.

Per quanto riguarda le misure relative ai sintomi cognitivi, negli studi di Doiron e colleghi (2017) e di Paul e colleghi (2019) è stato selezionato il punteggio al MMSE mentre nel presente elaborato è stato utilizzato il punteggio al MoCA. Considerando che gli studi precedenti hanno utilizzato del materiale testistico differente per valutare lo stato cognitivo e i risultati che hanno ottenuto non sono coerenti con quelli ottenuti in questo studio, è necessario interrogarsi sulle caratteristiche psicometriche dei test utilizzati e sulla loro equivalenza. Hoops et al. (2009) hanno confrontato la validità del MoCA e del MMSE nel rilevamento di MCI e demenza nel PD. Dopo aver valutato 132 pazienti Hoops e colleghi concludono che il MoCA, al contrario del MMSE, possiede le proprietà psicometriche adeguate al rilevamento dell'MCI o della demenza nel PD. Infatti, nel MMSE si può osservare il cosiddetto effetto soffitto mentre la media dei punteggi dei pazienti al MoCA risulta più bassa. Le stesse conclusioni vengono riportate da altri autori che hanno preso in esame i pazienti di un reparto riabilitativo ospedaliero (Aggarwal & Kean, 2010). Tuttavia, questi risultati sembrano essere in contrapposizione con gli studi appena presentati. Infatti, Doiron e colleghi (2017) e Paul e colleghi (2019) hanno individuato un peggioramento delle prestazioni dei pazienti al MMSE nei loro studi mentre nel presente elaborato la mediana delle prestazioni dei pazienti al MoCA rimane intorno a 28 punti sia a baseline che al quinto anno di follow-up, sia nel gruppo dei Fumatori che dei Non Fumatori. Quindi, è necessario considerare le differenze testistiche dei diversi studi nel confrontare i risultati dell'effetto del fumo sul decadimento cognitivo emersi.

Nel presente studio, oltre al punteggio al MoCA è stata presa in considerazione anche la variabile *cogstate*, che classifica lo stato cognitivo dei partecipanti in demenza, MCI o nella norma. Al quinto anno di follow-up è affetto da MCI l'8% dei pazienti Non Fumatori e il 21% dei pazienti Fumatori, ma la differenza non sembra essere rispecchiata dal punteggio al MoCA la cui mediana è identica nei due gruppi. La differenza tra le due percentuali potrebbe essere clinicamente rilevante anche se non statisticamente significativa. Tuttavia, le percentuali al quinto anno di follow-up difficilmente possono essere confrontate con le percentuali a baseline e al primo anno perché nelle prime misurazioni la quantità di dati mancanti per tale variabile è significativamente elevata. Quindi, è necessario considerare il MoCA come misura dello stato cognitivo, che, nel campione esaminato in questo studio, non rispecchia un generale decadimento cognitivo. Occorre, però, sottolineare che la scolarità dei partecipanti al nostro studio risulta particolarmente elevata, con una mediana che posiziona intorno ai 16 anni di istruzione sia per Fumatori che per i Non Fumatori. Per quanto il

MoCA sia stato corretto per la scolarità, essendo un test di screening può essere che non rilevi i deficit cognitivi che manifestati dai partecipanti affetti da MCI. Inoltre, possedere una scolarità elevata diminuisce il rischio di manifestare deficit cognitivi (Mondini et al., 2016). Infine, si ricorda che il PD è una malattia a lenta progressione e, molto spesso, i danni cognitivi possono manifestarsi tardivamente. Per cui sarebbe auspicabile monitorare la progressione dei sintomi cognitivi di Fumatori e Non Fumatori anche in un follow-up superiore ai 5 anni.

Ad ogni modo, le ricerche sull'effetto del fumo sul declino cognitivo nel PD sono scarse, utilizzano materiale diverso e arrivano a conclusioni differenti e contrastanti. Per questo, la ricerca sugli effetti del fumo sulla progressione del PD necessita di essere ampliata.

## **4.2 Limiti e studi futuri**

È necessario fare alcune osservazioni sul database da cui deriva il campione utilizzato in questo elaborato. Il PPMI è un progetto che raccoglie innumerevoli dati su pazienti affetti da PD e altri partecipanti. Lo scopo del progetto avviato da M. J. Fox è quello di condividere i dati raccolti con la comunità scientifica in modo da agevolare e supportare la ricerca sul PD. L'elevata quantità di dati a disposizione e di partecipanti permette di svolgere diversi studi rispondendo a differenti interrogativi sul PD. I dati vengono raccolti da diversi centri, soprattutto statunitensi, ampliando la collaborazione dei ricercatori e il territorio di provenienza dei partecipanti. Questo permette di avere molti dati a disposizione, difficilmente ottenibili altrimenti, ma comporta anche alcune problematiche. Innanzitutto, per quanto i protocolli siano standardizzati, le valutazioni vengono effettuate da operatori clinici diversi che lavorano in strutture diverse. Variazioni nella modalità di somministrazione di test e nelle valutazioni quindi essere presenti, e di conseguenza influenzare potrebbero influenzare i dati raccolti. Inoltre, il fatto che i dati siano archiviati in diversi dataset facilita la gestione degli stessi nelle analisi condotte in fase di ricerche, ma può allo stesso tempo causare la perdita di aspetti qualitativi.

Un altro aspetto svantaggioso del ricavare i dati da questo vasto dataset risiede nell'ampiezza stessa del database, che a volte rende il database dispersivo. Molte variabili vengono riassunte e codificate in diversi dataset difficili da reperire o da comprendere. Ad esempio, nel dataset FOUND alcune domande fanno riferimento a del materiale visivo che non è stato messo a disposizione nello stesso database.

Infine, una rilevante problematica del database del PPMI è la grande quantità di dati mancanti. In questo studio, la mancanza di dati ha portato a escludere alcune variabili come l'aspetto quantitativo

del fumo, che potrebbe contribuire in maniera significativa ai risultati degli studi condotti a riguardo. Altre variabili, come il punteggio all'UPDRS-III e la classificazione dello stato cognitivo, non sono state escluse per la loro rilevanza, ma la presenza di molti dati mancanti in tali variabili potrebbe aver influenzato i risultati. Inoltre, non viene motivata la presenza di dati mancanti in alcuni tempi del follow-up. Sapere la motivazione della mancanza di dati sostanziosa solo per alcune variabili e in certi tempi del follow-up potrebbe al contrario essere rilevante.

In studi futuri, sarebbe utile ripetere le analisi integrando alcune informazioni quantitative sul fumo. Le variabili indicanti la quantità di sigarette fumate alla settimana e la quantità di anni durante i quali i pazienti hanno fumato, sono state escluse da questo studio in quanto caratterizzate da molti dati mancanti. Secondo Thacker et al. (2007), l'effetto protettivo del fumo di sigaretta sullo sviluppo del PD dipende dalla durata, dall'intensità e dall'attualità dell'abitudine del fumo. Sembra, quindi, che gli aspetti quantitativo e temporale abbiano un ruolo rilevante nell'interazione tra il fumo e i meccanismi patogenetici del PD. Inoltre, tali aspetti quantitativi del fumo di sigaretta sembrano influenzare anche il decorso dei sintomi cognitivi nel PD (Doiron et al., 2017; Paul et al., 2019). Studi futuri dovrebbero superare questo limite raccogliendo ed integrando dati qualitativi e quantitativi riguardanti il fumo, eventualmente confrontando fumatori attuali vs non fumatori attuali con storia passata di fumo vs non fumatori senza storia di fumo.

Oltre alle variabili riguardanti il fumo, si potrebbero integrare anche altre misure relative alla sintomatologia. Infatti, in questo studio sono state selezionate solo alcune misure molto generali per descrivere la progressione dei sintomi motori e non. Ad esempio, per quanto riguarda i sintomi comportamentali è stata selezionata la variabile *QUIP\_any* che rileva semplicemente la presenza o assenza di almeno un comportamento impulsivo o compulsivo. Avendo riscontrato una differenza significativa tra Fumatori e Non Fumatori per questa variabile e considerando che fumo è un fattore di rischio per lo sviluppo di ICD nel PD (Bhattacharjee, 2018; Callesen et al., 2014), si potrebbe approfondire l'effetto del fumo di sigaretta sui sintomi comportamentali integrando le altre sezioni del QUIP. In questo modo, sarebbe possibile osservare se il fumo abbia un effetto su alcuni ICD specifici, come ad esempio l'alimentazione incontrollata, il gioco d'azzardo o lo shopping compulsivo. Altri sintomi che potrebbero essere indagati più approfonditamente sono quelli cognitivi. Come precedentemente descritto, il punteggio del MoCA e il generale stato cognitivo potrebbero non rispecchiare adeguatamente gli specifici sintomi cognitivi dei partecipanti, essendo misure globali che non differenziano le prestazioni nei diversi domini cognitivi. Nel PPMI sono presenti anche i punteggi relativi a test neuropsicologici specifici come, ad esempio, il test di apprendimento verbale Hopkins (HVLT; Brandt, 1991) e al test di giudizio di orientamento di linee (Benton & Tranel, 1993).

Questi test neuropsicologici valutano alcune funzioni cognitive specifiche spesso deficitarie nel PD, e potrebbero rivelare interessanti informazioni, se inclusi nelle analisi. Inoltre, come precedentemente descritto il fumo di sigaretta è associato a compromissione dell'impulsività e della flessibilità cognitiva (Conti et al., 2019), perciò sarebbe interessante prendere in considerazione alcune misure che valutino anche tali funzioni cognitive. Infine, si suggerisce di prestare maggiore attenzione alla scolarità dei partecipanti nella scelta e nella valutazione delle misure cognitive nelle analisi che associano il fumo di sigaretta al declino cognitivo.

In generale, per quanto riguarda l'effetto del fumo sul PD, rimane aperta una questione, ovvero quali siano i meccanismi tramite cui si verifichi tale effetto. Wang e colleghi (2022) hanno ipotizzato che la nicotina agisca come stimolante che inibisce l'azione del DAT e delle MAO nello striato, aumentando i livelli di DA nello spazio sinaptico. L'effetto protettivo del fumo per lo sviluppo del PD potrebbe rispecchiare l'alterazione inversa dei livelli di DA tra il PD e la dipendenza da nicotina. Secondo altri autori, la nicotina stimola la produzione di DA attraverso i recettori nACh nigrostriatali (Ma et al., 2017; Quik, 2004). Grover e colleghi (2019) hanno suggerito che rischio ridotto del PD sia associato a un rischio geneticamente aumentato della tendenza a fumare. Purtroppo, ad oggi non c'è accordo in letteratura su quali possano essere meccanismi tramite cui il fumo interagisce con lo sviluppo ed il decorso del PD, soprattutto relativamente ai sintomi cognitivi. Come sostiene Gonzalez-Latapi (2021) "il ruolo della nicotina sulla cognizione rimane controverso e la maggior parte degli studi sul PD si sono focalizzati sul fumo di sigaretta piuttosto che sulla nicotina in sé".

Per concludere, oltre al fumo di sigaretta, anche altre abitudini e sostanze sembrano avere un effetto protettivo per lo sviluppo del PD. L'assunzione abituale di alcol (Jiménez-Jiménez et al., 2019; Peng et al., 2020; S. Peters et al., 2020) e caffeina (Noyce et al., 2012; Salamon et al., 2020) e la pratica costante di attività fisica riducono la probabilità di sviluppare il PD (Hughes et al., 2019; Yoon et al., 2021, 2022). Sembra evidente come lo stile di vita abbia un'influenza sullo sviluppo della malattia. A questo punto, risulta naturale interrogarsi sugli effetti dello stile di vita sulla progressione della malattia una volta sviluppata. Integrare in un modello predittivo la maggior parte delle variabili che risultano essere associate al PD potrebbe fornire maggiori delucidazioni su come esse interagiscano con la malattia e su come aspettarsi il decorso della stessa. Inoltre, considerare altri aspetti oltre al fumo, permetterebbe di avere sufficienti variabili per operare una *features selection*. Questo processo di analisi di dati cerca di individuare quali caratteristiche tra molte hanno maggior potere predittivo o esplicativo su determinati esiti. Nel presente elaborato non è stato possibile condurla perché le variabili a disposizione non erano sufficientemente numerose.

### 4.3 Conclusioni

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono come il fumo abbia un ruolo anche nella severità del decorso dei sintomi nel PD, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti cognitivi e comportamentali.

In studi futuri, si suggerisce di approfondire questi aspetti, integrando possibilmente informazioni relative alla quantità di sigarette fumate, confrontando il fumo attuale con la storia di fumo in passato e considerando misure più specifiche della sintomatologia motoria e non. Infine, per avere un quadro più generale sul decorso del PD, sarebbe utile integrare in un modello di regressione multipla o di *feature selections* altre variabili che possono interagire con i meccanismi patogenetici della patologia, come alcol, caffeina e attività fisica.

## **Ringraziamenti**

Ringrazio innanzitutto la mia relatrice Elisa Di Rosa per la disponibilità, la gentilezza e la grande competenza con cui ha seguito questo lavoro.

Ringrazio il professor Luca Vedovelli, che si è occupato con professionalità, pazienza e disponibilità delle analisi statistiche di questo studio.

Infine, ringrazio il professor Fabio Masina per la partecipazione e la collaborazione allo studio.

## Appendice

### Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a baseline.

Baseline				
	Non Fumatori (N = 119) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 49) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III	19 (14, 25)	18 (15, 23)	0.9	0.9
UPDSR-III (ON)	19 (14, 25)	18 (15, 23)	0.9	0.9
Farmaci <sup>5</sup> :				
0	-	-		
GDS	1 (0, 2)	2 (1, 3)	0.2	0.6
GDS categoriale:				
<5 (non depresso/a)	106 (89%)	47 (96%)		
>5 (depresso/a)	13 (11%)	2 (4.1%)		
QUIP_ any:				
Assente	104 (87%)	35 (71%)		
Presente	15 (13%)	14 (29%)		
State-STAI	29 (23, 36)	27 (22, 36)	0.5	0.7
Trait_STAI	28 (25, 35)	27 (25, 33)	0.4	0.7
STAI	58 (49, 70)	55 (48, 67)	0.4	0.7
MoCA	28 (26, 29)	27 (26, 29)	0.5	0.7
Cogstate:			0.5	0.7
Normale	29 (91%)	14 (100%)		
MCI	3 (9.4%)	0 (0%)		
Demenza	0 (0%)	0 (0%)		
NA <sup>4</sup>	87	35		
Storia regolare di alcol:			0.017 .	0.11
No	50 (42%)	11 (22%)		
Si	69 (58%)	38 (78%)		
BMI a 40 anni	23.5 (21.9, 25.8)	25.8 (22.7, 28.7)	0.025 .	0.11
NA <sup>4</sup>	13	3		

Significatività: 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.'

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5 = Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

**Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a un anno di follow-up.**

<b>T1</b>				
	Non Fumatori (N = 116) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 44) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III <i>NA</i> <sup>4</sup>	24 (18, 31) 11	24 (19, 28) 2	0.7	0.9
UPDSR-III (ON) <i>NA</i> <sup>4</sup>	21 (16, 29) 3	21 (16, 27) 2	0.7	0.9
Farmaci <sup>5</sup> :			0.3	0.9
0	56 (48%)	17 (39%)		
1	17 (15%)	12 (27%)		
2	11 (9.5%)	3 (6.8%)		
3	23 (20%)	6 (14%)		
4	2 (1.7%)	2 (4.5%)		
5	3 (2.6%)	1 (2.3%)		
6	4 (3.4%)	3 (6.8%)		
7				
GDS	2 (0, 3)	1 (1, 3)	0.9	0.9
GDS categoriale:			0.4	0.9
<5 (non depresso/a)	101 (87%)	41 (93%)		
>5 (depresso/a)	15 (13%)	3 (6.8%)		
QUIP_any:			0.5	0.9
Assente	102 (88%)	37 (84%)		
Presente	14 (12%)	7 (16%)		
State-STAI	29 (23, 36)	28 (25, 31)	0.5	0.9
Trait_STAI	28 (25, 36)	28 (26, 33)	0.8	0.9
STAI	58 (48, 72)	56 (50, 65)	0.6	0.9
MoCA	28 (26, 29)	26 (25, 28)	0.018 .	0.15
Cogstate:			0.7	0.9
Normale	75 (89%)	27 (87%)		
MCI	9 (11%)	4 (13%)		
Demenza	0 (0%)	0 (0%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	32	13		
Storia regolare di alcol:				
No	49 (42%)	10 (23%)		
Si	67 (58%)	34 (77%)		
BMI a 40 anni <i>NA</i> <sup>4</sup>	23.5 (21.9, 25.8) 12	26.4 (22.8, 28.7) 3	0.010 *	0.15

Significatività: 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.'

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>T Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5 = Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

**Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a due anni di follow-up.**

<b>T2</b>				
	Non Fumatori (N = 116) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 47) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III <i>NA</i> <sup>4</sup>	27 (21, 35) 25	28 (20, 32) 8	0.7	0.9
UPDSR-III (ON) <i>NA</i> <sup>4</sup>	21 (15, 32) 5	22 (15, 30) 3	0.8	0.9
Farmaci <sup>5</sup> :				
0	20 (17%)	9 (19%)		
1	26 (22%)	15 (32%)		
2	21 (18%)	4 (8.5%)		
3	23 (20%)	8 (17%)		
4	5 (4.3%)	5 (11%)		
5	7 (6.0%)	3 (6.4%)		
6	13 (11%)	3 (6.4%)		
7	1 (0.9%)	0 (0%)		
GDS	2 (0, 3)	1 (1, 3)	0.8	0.9
GDS categoriale:			0.4	0.9
<5 (non depresso/a)	104 (90%)	40 (85%)		
>5 (depresso/a)	12 (10%)	7 (15%)		
QUIP_any:			0.2	0.5
Assente	95 (82%)	34 (72%)		
Presente	21 (18%)	13 (28%)		
State-STAI	28 (24, 34)	31 (22, 34)	0.8	0.9
Trait_STAI	29 (24, 35)	31 (24, 34)	0.9	0.9
STAI	56 (47, 71)	61 (46, 68)	0.9	0.9
MoCA	28 (26, 29)	27 (24, 28)	0.076	0.3
Cogstate:			0.5	0.9
Normale	106 (92%)	41 (89%)		
MCI	9 (7.8%)	5 (11%)		
Demenza	0 (0%)	0 (0%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	<i>1</i>	<i>1</i>		
Storia regolare di alcol:			0.005*	0.10
No	49 (42%)	9 (19%)		
Sì	67 (58%)	38 (81%)		
BMI a 40 anni <i>NA</i> <sup>4</sup>	23.5 (21.9, 25.8) <i>12</i>	26.1 (22.6, 28.8) <i>3</i>	0.023 .	0.10

Significatività: 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 ' .'

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>T Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5 = Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro

**Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a tre anni di follow-up.**

<b>T3</b>				
	Non Fumatori (N = 116) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 47) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III NA <sup>4</sup>	28 (22, 36) 28	31 (23, 39) 7	0.4	0.6
UPDSR-III (ON) NA <sup>4</sup>	22 (13, 32) 7	27 (17, 34) 2	0.12	0.3
Farmaci <sup>5</sup> :			0.5	0.8
0	8 (6.9%)	4 (8.5%)		
1	32 (28%)	17 (36%)		
2	20 (17%)	3 (6.4%)		
3	12 (10%)	7 (15%)		
4	13 (11%)	3 (6.4%)		
5	17 (15%)	7 (15%)		
6	6 (5.2%)	4 (8.5%)		
7	8 (6.9%)	2 (4.3%)		
GDS	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.4	0.6
GDS categoriale:			0.8	0.9
<5 (non depresso/a)	103 (89%)	41 (87%)		
>5 (depresso/a)	13 (11%)	6 (13%)		
QUIP <sub>any</sub> :			0.3	0.5
Assente	91 (78%)	33 (70%)		
Presente	25 (22%)	14 (30%)		
State-STAI NA <sup>4</sup>	28 (22, 36) 0	28 (24, 34) 1	0.8	0.9
Trait STAI NA <sup>4</sup>	28 (25, 35) 0	29 (24, 34) 1	0.9	0.9
STAI NA <sup>4</sup>	56 (49, 71) 0	58 (48, 70) 1	0.7	0.9
MoCA NA <sup>4</sup>	28 (26, 29) 0	27 (25, 29) 1	0.019	0.13
Cogstate:			0.003 *	0.055
Normale	106 (91%)	34 (72%)		
MCI	10 (8.6%)	13 (28%)		
Demenza	0 (0%)	0 (0%)		
Storia regolare di alcol:			0.039	0.13
No	47 (41%)	11 (23%)		
Si	69 (59%)	36 (77%)		
BMI a 40 anni NA <sup>4</sup>	23.5 (21.9, 26.0) 12	26.1 (22.6, 28.8) 3	0.027	0.13

Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.'

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5 = Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

**Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a quattro anni di follow-up.**

<b>T4</b>				
	Non Fumatori (N = 113) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 46) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III <i>NA</i> <sup>4</sup>	29 (22, 38) 20	32 (26, 38) 6	0.2	0.4
UPDSR-III (ON) <i>NA</i> <sup>4</sup>	20 (12, 31) 5	24 (15, 33) 1	0.2	0.4
Farmaci <sup>5</sup> :				
0	7 (6.2%)	1 (2.2%)		
1	31 (27%)	22 (49%)		
2	9 (8.0%)	0 (0%)		
3	7 (6.2%)	5 (11%)		
4	16 (14%)	4 (8.9%)		
5	28 (25%)	4 (8.9%)		
6	6 (5.3%)	6 (13%)		
7	9 (8.0%)	3 (6.7%)		
<i>NA</i>	0	1		
GDS <i>NA</i> <sup>4</sup>	1 (0, 3) 0	2 (1, 3) 1	0.2	0.4
GDS categoriale:			0.9	0.9
<5 (non depresso/a)	98 (87%)	39 (87%)		
>5 (depresso/a)	15 (13%)	6 (13%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	0	1		
QUIP_any:			0.9	0.9
Assente	86 (76%)	34 (76%)		
Presente	27 (24%)	11 (24%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	0	1		
State-STAI <i>NA</i> <sup>4</sup>	29 (23, 37) 0	29 (22, 34) 1	0.4	0.6
Trait STAI <i>NA</i> <sup>4</sup>	30 (26, 38) 0	27 (24, 35) 1	0.15	0.4
STAI <i>NA</i> <sup>4</sup>	60 (48, 73) 0	52 (46, 72) 1	0.2	0.4
MoCA <i>NA</i> <sup>4</sup>	28 (26, 29) 0	28 (26, 29) 2	0.15	0.4
Cogstate:			0.8	0.9
Normale	99 (88%)	40 (91%)		
MCI	14 (12%)	4 (9.1%)		
Demenza	0 (0%)	0 (0%)		
<i>NA</i> <sup>4</sup>	0	2		
Storia regolare di alcol:			0.018	0.11
No	47 (42%)	10 (22%)		
Si	66 (58%)	36 (78%)		
BMI a 40 anni <i>NA</i> <sup>4</sup>	23.5 (21.9, 25.8) 10	25.8 (22.5, 28.8) 3	0.030	0.14

Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*\*' 0.05 '!'.

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5= Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

***Analisi descrittive dei Pazienti con diagnosi di PD a cinque anni di follow-up.***

<b>T5</b>				
	Non Fumatori (N = 106) <sup>1</sup>	Fumatori (N = 42) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	q-value <sup>2</sup>
UPDSR-III NA <sup>4</sup>	30 (20, 39) 23	32 (24, 40) 3	0.4	0.5
UPDSR-III (ON) NA <sup>4</sup>	20 (13, 30) 2	24 (14, 32) 1	0.14	0.3
Farmaci <sup>5</sup> :			0.2	0.4
0	4 (3.8%)	1 (2.4%)		
1	31 (29%)	20 (48%)		
2	6 (5.7%)	1 (2.4%)		
3	2 (1.9%)	2 (4.8%)		
4	22 (21%)	7 (17%)		
5	23 (22%)	4 (9.5%)		
6	5 (4.7%)	4 (9.5%)		
7	13 (12%)	3 (7.1%)		
GDS	1 (1, 3)	2 (1, 3)	0.13	0.3
GDS categoriale:			0.9	0.9
<5 (non depresso/a)	92 (87%)	36 (86%)		
>5 (depresso/a)	14 (13%)	6 (14%)		
QUIP_any:			0.081	0.2
Assente	85 (80%)	28 (67%)		
Presente	21 (20%)	14 (33%)		
State-STAI NA <sup>4</sup>	27 (23, 33) 1	30 (23, 36) 0	0.3	0.5
Trait_STAI	30 (24, 36)	29 (23, 35)	0.8	0.9
STAI NA <sup>4</sup>	56 (49, 69) 1	61 (46, 69) 0	0.7	0.8
MoCA	28 (27, 30)	28 (26, 29)	0.2	0.4
Cogstate:			0.062	0.2
Normale	95 (90%)	32 (76%)		
MCI	8 (7.6%)	9 (21%)		
Demenza NA <sup>4</sup>	2 (1.9%) 1	1 (2.4%) 0		
Storia regolare di alcol:			0.022	0.2
No	44 (42%)	9 (21%)		
Si	62 (58%)	33 (79%)		
BMI a 40 anni NA <sup>4</sup>	3.5 (21.9, 26.4) 9	26.6 (23.0, 28.9) 3	0.006 *	0.12

Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.'

<sup>1</sup>n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>False discovery rate correction for multiple testing

<sup>4</sup>NA: numero di dati mancanti per tale variabile

<sup>5</sup>Trattamenti farmacologici per trattare il PD: 0 = Nessun farmaco; 1 = Levodopa; 2 = Dopamina – Agonista; 3 = Altro; 4 = Levodopa + Altro; 5 = Levodopa + Dopamina – Agonista; 6 = Dopamina – Agonista + Altro; 7 = Levodopa + Dopamina – Agonista + Altro.

### **Risultati del modello di regressione applicato ai punteggi alla GDS, allo STAI e al QUIP.**

GDS			
	Beta	95% CI/	P-value
Età	-0.04	-0.07, -0.01	0.021 .
Genere			
maschile	—	—	
femminile	0.46	-0.25, 1.2	0.2
Scolarità	0.02	-0.11, 0.14	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	0.18	-0.52, 0.88	0.6
Tempo	0.04	0.01, 0.07	0.009 *
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	0.00	-0.69, 0.69	0.9

/ CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 \*\*\* 0.01 '\*' 0.05 '!'

STAI			
	Beta	95% CI/	P-value
Età	-0.34	-0.60, -0.07	0.012 .
Genere			
maschile	—	—	
femminile	2.9	-2.8, 8.5	0.3
Scolarità	-0.14	-1.1, 0.84	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	1.7	-3.8, 7.3	0.5
Tempo	0.02	-0.18, 0.22	0.9
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-1.8	-7.3, 3.7	0.5

/ CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 \*\*\* 0.01 '\*' 0.05 '!'

STAI_state			
	Beta	95% CI/	P-value
Età	-0.11	-0.26, 0.05	0.2
Genere			
maschile	—	—	
femminile	1.1	-2.1, 4.4	0.5
Scolarità	-0.21	-0.78, 0.36	0.5
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	1.4	-1.8, 4.6	0.4
Tempo	-0.05	-0.17, 0.07	0.4
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-1.5	-4.6, 1.7	0.4

/ CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 \*\*\* 0.01 '\*' 0.05 '!'

STAI_trait			
	Beta	95% CI/	p-value
Età	-0.23	-0.37, -0.10	<0.001 **
Genere			
maschile	—	—	
femminile	1.7	-1.1, 4.6	0.2
Scolarità	0.07	-0.42, 0.57	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	0.30	-2.5, 3.1	0.8
Tempo	0.07	-0.03, 0.17	0.2
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	-0.31	-3.1, 2.5	0.8

/ CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 \*\*\* 0.01 '\*' 0.05 '!'

QUIP			
	log(OR)/	95% CI/	p-value
Età	-0.09	-0.25, 0.08	0.3
Genere			
maschile	—	—	
femminile	-0.19	-3.3, 3.0	0.9
Scolarità	-0.10	-0.68, 0.49	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	-0.22	-3.4, 3.0	0.9
Tempo	-0.14	-0.42, 0.14	0.3
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	1.5	-1.5, 4.6	0.3

*I* OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

GDS categoriale			
	log(OR)/	95% CI/	p-value
Età	-0.07	-0.27, 0.13	0.5
Genere			
maschile	—	—	
femminile	1.0	-3.0, 5.0	0.6
Scolarità	0.08	-0.62, 0.79	0.8
Storia di alcol			
No	—	—	
Sì	0.15	-3.9, 4.2	0.9
Tempo	-0.21	-0.62, 0.19	0.3
Storia di fumo			
No	—	—	
Sì	0.40	-3.9, 4.7	0.9

*I* OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval  
Significatività: 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '!'

## Bibliografia

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- \*Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062–1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- \*Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: A population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(8), 938–942. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb06891.x>
- Aggarwal, A., & Kean, E. (2010). Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient Rehabilitation Setting. *Neuroscience and Medicine*, 01(02), 39–42. <https://doi.org/10.4236/nm.2010.12006>
- Alastra, V. (2019). *Variazioni di Parkinson: I volti di una malattia complessa / Vincenzo Alastra ; gli autori dei contributi: Fabiola Camandona ... [et al.]*. Pensa multimedia.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367–378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
- Asahina, M., Vichayanrat, E., Low, D. A., Iodice, V., & Mathias, C. J. (2013). Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: Assessment and pathophysiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(6), 674–680. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303135>
- Ávila, A., Cardona, X., Martín-Baranera, M., Bello, J., & Sastre, F. (2011). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: A one-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.044>

- Balestrino, R., & Schapira, A. h. v. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42.  
<https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Bear, M. F., Paradiso, M. A., & Connors, B. W. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello [risorsa elettronica] / Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso* (4. ed. / a cura di Alessandro Angrilli ... [et. al]). Edra Masson.
- Beard, E., West, R., Michie, S., & Brown, J. (2017). Association between smoking and alcohol-related behaviours: A time–series analysis of population trends in England. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(10), 1832–1841. <https://doi.org/10.1111/add.13887>
- Benton, A., & Tranel, D. (1993). Visuo-perceptual, visuospatial, and visuoconstructive disorders. In *Clinical neuropsychology, 3rd ed* (pagg. 165–213). Oxford University Press.
- Bhattacharjee, S. (2018). Impulse control disorders in Parkinson’s disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurology India*, 66(4), 967.  
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.237019>
- \*Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder in the development of Parkinson’s Disease. *The Lancet. Neurology*, 12(5), 469–482. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70054-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70054-1)
- \*Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C. J., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., van Dongen, J. W., Vanacore, N., van Swieten, J. C., Brice, A., Meco, G., van Duijn, C. M., Oostra, B. A., & Heutink, P. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5604), 256–259. <https://doi.org/10.1126/science.1077209>
- Brandt, J. (1991). The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 125–142. <https://doi.org/10.1080/13854049108403297>
- Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken, R. L., & Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson’s Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 11(4), e0151841.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>

- Broen, M. P. G., Narayan, N. E., Kuijf, M. L., Dissanayaka, N. N. W., & Leentjens, A. F. G. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(8), 1125–1133. <https://doi.org/10.1002/mds.26643>
- Callesen, M. B., Weintraub, D., Damholdt, M. F., & Møller, A. (2014). Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.006>
- Ceravolo, R., Pagni, C., Tognoni, G., & Bonuccelli, U. (2012). The Epidemiology and Clinical Manifestations of Dysexecutive Syndrome in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2012.00159>
- Chou, K. L. (2022a). *Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease*. UpToDate. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4904>
- Chou, K. L. (2022b, giugno). *Clinical manifestations of Parkinson disease*. UpToDate. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4903>
- Chou, K. L., Messing, S., Oakes, D., Feldman, P. D., Breier, A., & Friedman, J. H. (2005). Drug-induced psychosis in Parkinson disease: Phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clinical Neuropharmacology*, 28(5), 215–219. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000180228.77802.32>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 311(16), 1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- De Pablo-Fernandez, E., Goldacre, R., Pakpoor, J., Noyce, A. J., & Warner, T. T. (2018). Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. *Neurology*, 91(2), e139–e142. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005771>
- \*Deas, E., Plun\_Favreau, H., & Wood, N. W. (2009). PINK1 function in health and disease. *EMBO Molecular Medicine*, 1(3), 152–165. <https://doi.org/10.1002/emmm.200900024>
- den Brok, M. G. H. E., van Dalen, J. W., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., de Bie, R. M. A., & Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis.

*Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(6), 759–769.

<https://doi.org/10.1002/mds.26208>

Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms.

*Free Radical Biology and Medicine*, 62, 132–144.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>

Di Rosa, E., Mapelli, D., Ronconi, L., Macchia, E., Gentili, C., Bisiacchi, P., & Edelstyn, N. (2022). Anxiety predicts impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease: Clinical relevance and theoretical implications.

*Journal of Psychiatric Research*, 148, 220–229.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.052>

Doiron, M., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2017). Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Aging & Mental Health*, 21(3), 322–326.

<https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1090393>

Edelman, B. J., Johnson, N., Sohrabpour, A., Tong, S., Thakor, N., & He, B. (2015). Systems

Neuroengineering: Understanding and Interacting with the Brain. *Engineering*, 1(3), 292–308.

<https://doi.org/10.15302/J-ENG-2015078>

Eisinger, R. S., Martinez-Ramirez, D., Ramirez-Zamora, A., Hess, C. W., Almeida, L., Okun, M. S., & Gunduz, A. (2020). Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up.

*Parkinsonism & related disorders*, 76, 104–107. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.024>

\*Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1707; quiz 1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>

\*Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., MacGregor, L., Katzenschlager, R., Shaw, K., Zijlmans, J., & Lees, A. J. (2006). Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(3), 317–321. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.065417>

- \*Evans, A. H., & Lees, A. J. (2004). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 17(4), 393–398. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000137528.23126.41>
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 4), 733–745. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.733>
- \*Findley, L. J., Gresty, M. A., & Halmagyi, G. M. (1981). Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 44(6), 534–546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.6.534>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fuente-Fernández, R. de la. (2012). Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*, 78(10), 696–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248e520>
- Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 515–525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>
- \*Gardner, R. C., Byers, A. L., Barnes, D. E., Li, Y., Boscardin, J., & Yaffe, K. (2018). Mild TBI and risk of Parkinson disease: A Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Study. *Neurology*, 90(20), e1771–e1779. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005522>
- Gasser, T. (2005). Genetics of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 18(4), 363–369. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000170951.08924.3d>
- Gatto, E. M., & Aldinio, V. (2019). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Frontiers in Neurology*, 10, 351. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00351>
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)

- Gilbert, D. R. (2018, maggio 15). Lewy Bodies, Dementia, and Parkinson's – What Does it all Mean? *American Parkinson Disease Association*. <https://www.apdaparkinson.org/article/understanding-parkinsons-disease-dementia-lewy-bodies/>
- \*Gillies, G. E., Pienaar, I. S., Vohra, S., & Qamhawi, Z. (2014). Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 370–384. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.002>
- \*Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J., & Lees, A. J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(4), 423–428. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.423>
- Goetz, C. G., Emre, M., & Dubois, B. (2008). Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology*, 64 Suppl 2, S81-92. <https://doi.org/10.1002/ana.21455>
- \*Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M. B., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, W., ... LaPelle, N. (2019). *The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. 33.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., Wilson, R. S., & Garron, D. C. (1986). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 1(1), 45–49. <https://doi.org/10.1002/mds.870010106>
- Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., & Marras, C. (2021). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral Sciences*, 11(5), 74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>
- \*Greenamyre, J. T., & Hastings, T. G. (2004). Biomedicine. Parkinson's—Divergent causes, convergent mechanisms. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5674), 1120–1122. <https://doi.org/10.1126/science.1098966>
- Grover, S., Lill, C. M., Kasten, M., Klein, C., Del Greco M, F., & König, I. R. (2019). Risky behaviors and Parkinson disease: A mendelian randomization study. *Neurology*, 93(15), e1412–e1424. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008245>

- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, *132*(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- \*Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- \*Hiorth, Y. H., Pedersen, K. F., Dalen, I., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2019). Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology*, *93*(16), e1526–e1534. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008314>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
- \*Hughes, K. C., Gao, X., Molsberry, S., Valeri, L., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2019). Physical activity and prodromal features of Parkinson disease. *Neurology*, *93*(23), e2157–e2169. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008567>
- Jankovic, J. (2021, dicembre). *Etiology and pathogenesis of Parkinson disease*. UpToDate. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4906>
- Jankovic, J., Hallett, M., Okun, M. S., Comella, C. L., & Fahn, S. (2021). *Principles and Practice of Movement Disorders E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *10*(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jiang, N., Lee, Y. O., & Ling, P. M. (2014). Association between tobacco and alcohol use among young adult bar patrons: A cross-sectional study in three cities. *BMC Public Health*, *14*(1), 500. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-500>

- Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., & Agúndez, J. A. G. (2019). Alcohol consumption and risk for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 266(8), 1821–1834. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9032-3>
- \*Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kandinov, B., Giladi, N., & Korczyn, A. D. (2009). Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(1), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.011>
- Keener, A. M., & Bordelon, Y. M. (2016). Parkinsonism. *Seminars in Neurology*, 36(4), 330–334. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585097>
- Khatri, D. K., Choudhary, M., Sood, A., & Singh, S. B. (2020). Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110776>
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 34(4), 955–965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Lee, A. H., & Weintraub, D. (2012). Psychosis in Parkinson's Disease Without Dementia: Common and Comorbid With Other Non-Motor Symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(7), 858–863. <https://doi.org/10.1002/mds.25003>
- Lee, J. W., Song, Y. S., Kim, H., Ku, B. D., & Lee, W. W. (2021). Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) do not have early Parkinson's disease: Analysis of the PPMI data. *PLOS ONE*, 16(2), e0246881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246881>
- Legdeur, N., Heymans, M. W., Comijs, H. C., Huisman, M., Maier, A. B., & Visser, P. J. (2018). Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatrics*, 18(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0876-2>

- Letanneux, A., Danna, J., Velay, J.-L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, 29(12), 1467–1475. <https://doi.org/10.1002/mds.25990>
- Lim, K.-L., & Zhang, chengwu. (2013). Molecular Events Underlying Parkinson's Disease – An Interwoven Tapestry. *Frontiers in Neurology*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2013.00033>
- Ling, H., Massey, L., Lees, A., Brown, P., & Day, B. (2012). Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 135, 1141–1153. <https://doi.org/10.1093/brain/aws038>
- Ma, C., Liu, Y., Neumann, S., & Gao, X. (2017). Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: A review. *Translational Neurodegeneration*, 6(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0090-8>
- Mappin-Kasirer, B., Pan, H., Lewington, S., Kizza, J., Gray, R., Clarke, R., & Peto, R. (2020). Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: A 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. *Neurology*, 94(20), e2132–e2138. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009437>
- \*Marek, K., Jennings, D., Lasch, S., Siderowf, A., Tanner, C., Simuni, T., Coffey, C., Kieburtz, K., Flagg, E., Chowdhury, S., Poewe, W., Mollenhauer, B., Klinik, P.-E., Sherer, T., Frasier, M., Meunier, C., Rudolph, A., Casaceli, C., Seibyl, J., ... Taylor, P. (2011). The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Progress in Neurobiology*, 95(4), 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.005>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- Mondini, S., Madella, I., Zangrossi, A., Bigolin, A., Tomasi, C., Michieletto, M., Villani, D., Di Giovanni, G., & Mapelli, D. (2016). Cognitive Reserve in Dementia: Implications for Cognitive Training. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00084>

- Montemurro, S., Mondini, S., Signorini, M., Marchetto, A., Bambini, V., & Arcara, G. (2019). Pragmatic Language Disorder in Parkinson's Disease and the Potential Effect of Cognitive Reserve. *Frontiers in Psychology, 10*, 1220. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01220>
- Morgante, F., Fasano, A., Ginevrino, M., Petrucci, S., Ricciardi, L., Bove, F., Criscuolo, C., Moccia, M., Rosa, A. D., Sorbera, C., Bentivoglio, A. R., Barone, P., Michele, G. D., Pellecchia, M. T., & Valente, E. M. (2016). Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. *Neurology, 87*(14), 1436–1441. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003177>
- \*Nam, G. E., Kim, S. M., Han, K., Kim, N. H., Chung, H. S., Kim, J. W., Han, B., Cho, S. J., Yu, J. H., Park, Y. G., & Choi, K. M. (2018). Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *PLoS Medicine, 15*(8), e1002640. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002640>
- Nooyens, A. C. J., van Gelder, B. M., & Verschuren, W. M. M. (2008). Smoking and Cognitive Decline Among Middle-Aged Men and Women: The Doetinchem Cohort Study. *American Journal of Public Health, 98*(12), 2244–2250. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.130294>
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology, 72*(6), 893–901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- \*Nuti, A., Ceravolo, R., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., Rossi, C., Logi, C., Dell'Osso, L., & Bonuccelli, U. (2004). Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology, 11*(5), 315–320. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00781.x>
- Oerlemans, W. G. H., & de Weerd, A. W. (2002). The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Medicine, 3*(2), 147–149. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(01\)00127-7](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(01)00127-7)
- Paul, K. C., Chuang, Y.-H., Shih, I.-F., Keener, A., Bordelon, Y., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2019). The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 34*(1), 58–66. <https://doi.org/10.1002/mds.27577>

- Peng, B., Yang, Q., B Joshi, R., Liu, Y., Akbar, M., Song, B.-J., Zhou, S., & Wang, X. (2020). Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(7), 2316. <https://doi.org/10.3390/ijms21072316>
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, *8*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-36>
- Peters, S., Gallo, V., Vineis, P., Middleton, L. T., Forsgren, L., Sacerdote, C., Sieri, S., Kyrozi, A., Chirlaque, M.-D., Zamora-Ros, R., Hansson, O., Petersson, J., Katzke, V., Kühn, T., Mokoroa, O., Masala, G., Ardanaz, E., Panico, S., Bergmann, M. M., ... Vermeulen, R. (2020). Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data From a Large Prospective European Cohort. *Movement Disorders*, *35*(7), 1258–1263. <https://doi.org/10.1002/mds.28039>
- \*Pezzoli, G., & Cereda, E. (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *80*(22), 2035–2041. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8>
- Poewe, W. H., Lees, A. J., & Stern, G. M. (1988). Dystonia in Parkinson's disease: Clinical and pharmacological features. *Annals of Neurology*, *23*(1), 73–78. <https://doi.org/10.1002/ana.410230112>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, *3*, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- \*Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science (New York, N.Y.)*, *276*(5321), 2045–2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(5), 617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>

- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders, 30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015b). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders, 30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Probst, C. C., Winter, L. M., Möller, B., Weber, H., Weintraub, D., Witt, K., Deuschl, G., Katzenschlager, R., & van Eimeren, T. (2014). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *Journal of Neurology, 261*(5), 936–942. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7299-6>
- Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences, 27*(9), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.008>
- \*Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 23*(2), 183–189; quiz 313. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., Rocca, W. A., Ross, G. W., Strickland, D., Van Den Eeden, S. K., & Gorell, J. (2007). Pooled Analysis of Tobacco Use and Risk of Parkinson Disease. *Archives of Neurology, 64*(7), 990–997. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990>
- \*Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology, 8*(12), 1128–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)

- Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., & Vécsei, L. (2020). Neuroprotection in Parkinson's disease: Facts and hopes. *Journal of Neural Transmission*, *127*(5), 821–829.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02115-8>
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., & Trojano, L. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *36*(4), 585–591.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
- \*Schrag, A. (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1–2), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.030>
- Schrempf, W., Brandt, M. D., Storch, A., & Reichmann, H. (2014). Sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(2), 211–221. <https://doi.org/10.3233/JPD-130301>
- \*Scott, R. M., Brody, J. A., Schwab, R. S., & Cooper, I. S. (1970). Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology*, *20*(7), 710–714. <https://doi.org/10.1212/wnl.20.7.710>
- \*Seger, C. A. (2006). The basal ganglia in human learning. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *12*(4), 285–290.  
<https://doi.org/10.1177/1073858405285632>
- Seifert, K. D., & Wiener, J. I. (2013). The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, *2*(1), 29–34.
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, *5*, 165–173.
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(8), E1583.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R. and Jacobs, G.A. (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto

- Stocchi, F., & Torti, M. (2017). Chapter Twenty-Seven—Constipation in Parkinson’s Disease. In K. R. Chaudhuri & N. Titova (A c. Di), *International Review of Neurobiology* (Vol. 134, pagg. 811–826). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.06.003>
- \*Tan, J. M. M., Wong, E. S. P., & Lim, K.-L. (2009). Protein Misfolding and Aggregation in Parkinson’s Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, *11*(9), 2119–2134. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2490>
- Thacker, E. L., O’Reilly, E. J., Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2007). Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *68*(10), 764–768. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256374.50227.4b>
- Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E. (2017). Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson’s Disease: Implication for Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(10), 76. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0788-0>
- Tranchant, C. (2017). Autres syndromes parkinsoniens. *La Presse Médicale*, *46*(2, Part 1), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.11.008>
- Wang, C., Zhou, C., Guo, T., Huang, P., Xu, X., & Zhang, M. (2022). Association between cigarette smoking and Parkinson’s disease: A neuroimaging study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *15*. <https://doi.org/10.1177/17562864221092566>
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J. A., Xie, S. X., & Siderowf, A. (2012). Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease—Rating Scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *27*(2), 242–247. <https://doi.org/10.1002/mds.24023>
- \*Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Brayne, C., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Sawcer, S. J., & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson’s disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 11), 2958–2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>
- \*Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson’s disease: 10-year outlook in an incident population-

based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(11), 1258–1264.

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>

\*Yang, L., Matthews, R. T., Schulz, J. B., Klockgether, T., Liao, A. W., Martinou, J.-C., Penney, J. B., Hyman, B. T., & Beal, M. F. (1998). 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Neurotoxicity Is Attenuated in Mice Overexpressing Bcl-2. *The Journal of Neuroscience*, 18(20), 8145–8152.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-20-08145.1998>

Yoon, S. Y., Park, Y. H., Lee, H. J., Kang, D. R., & Kim, Y. W. (2022). Lifestyle Factors and Parkinson Disease Risk: Korean Nationwide Cohort Study With Repeated Health Screening Data. *Neurology*, 98(6), e641–e652. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012942>

\*Yoon, S. Y., Suh, J. H., Yang, S. N., Han, K., & Kim, Y. W. (2021). Association of Physical Activity, Including Amount and Maintenance, With All-Cause Mortality in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 78(12), 1446–1453. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2021.3926>

\*Yue, Z., & Yang, X. W. (2013). Dangerous duet: LRRK2 and  $\alpha$ -synuclein jam at CMA. *Nature Neuroscience*, 16(4), 375–377. <https://doi.org/10.1038/nn.3361>

Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., Yang, J., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (2014). Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 318.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00318>

*\*Fonti non direttamente consultate*