



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale – DPG

**Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Tesi Triennale

**Declino cognitivo nella Malattia di Parkinson: il ruolo della
costipazione**

Cognitive decline in Parkinson's Disease: the role of constipation

Relatrice

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureando: Alessandro Giacometti

Matricola: 2115754

Anno Accademico 2025/2026

Alla musica di Sergej Rachmaninov.
Drammatica.
Viscerale.
Irrimediabilmente umana.

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 LA MALATTIA DI PARKINSON	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA	3
1.3 EZIOPATOGENESI	4
1.4 ASPETTI CLINICI	4
1.4.1 SINTOMI MOTORI	4
1.4.2 SINTOMI NON MOTORI	6
1.4.3 SINTOMI PRODROMICI	9
2. INTESTINO E PARKINSON: LA COSTIPAZIONE	11
2.1 L'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO	11
2.2 L'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO NELLA MP	13
2.3 DISFUNZIONI GASTROINTESTINALI NELLA MP	15
2.4 LA COSTIPAZIONE NELLA MP	17
2.4.1 DEFINIZIONE E PREVALENZA	17
2.4.2 FISIOPATOLOGIA DELLA COSTIPAZIONE NELLA MP	17
2.4.3 LA COSTIPAZIONE COME MARKER PRODROMICO NELLA MP	18
2.4.4 IMPATTO CLINICO DELLA COSTIPAZIONE NELLA MP	19
3. COSTIPAZIONE E DECLINO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON.	20
3.1 IL DECLINO COGNITIVO NELLA MP	20
3.2 COSTIPAZIONE E DECLINO COGNITIVO NELLA MP	22
4. CONCLUSIONI	25
BIBLIOGRAFIA	26

1. INTRODUZIONE

1.1 LA MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson (MP) è un disturbo neurodegenerativo che colpisce prevalentemente gli anziani. Si stima che oltre 10 milioni di individui ne siano affetti, la maggior parte dei quali di età superiore ai 60 anni (Guo et al., 2025). Nonostante ciò, una quota compresa tra il 5% e il 10% dei casi può manifestarsi in età più giovane, configurandosi come una forma a esordio precoce di MP (Early-Onset Parkinson's Disease, EOPD) (McDaniels et al., 2026).

I due eventi biologici che caratterizzano la MP sono la neurodegenerazione a carico dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della substantia nigra (SNpc) e l'accumulo intracellulare di aggregati di α -sinucleina che prendono il nome di corpi di Lewy (Guo et al., 2025).

La diagnosi è prevalentemente clinica e si basa sull'anamnesi e sull'osservazione dei sintomi neurologici, in quanto attualmente la certezza diagnostica si ha solo con l'osservazione post-mortem del tessuto nervoso. L'elemento cruciale per la diagnosi di MP è la bradicinesia, accompagnata da tremore o rigidità (o entrambi) (Bloem et al., 2021). Un ulteriore elemento a supporto della diagnosi è la responsività alla terapia dopaminergica: un miglioramento dei sintomi motori in seguito alla terapia aumentano la probabilità di diagnosi di MP (Balestrino & Schapira, 2020).

La MP è una patologia complessa, caratterizzata da un quadro sintomatologico estremamente variegato: nonostante sia ancora oggi conosciuta principalmente come un disturbo neurodegenerativo che colpisce il movimento, la MP è caratterizzata clinicamente anche da sintomi non motori e da sintomi prodromici, i quali spesso vengono sottostimati e poco indagati sia dai pazienti che dai curanti stessi (Balestrino & Schapira, 2020).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Secondo un'analisi svolta nel 2021 a opera del Global Burden of Disease (GBD), nei trentun anni considerati dallo studio (1990 – 2021) incidenza e prevalenza della MP, espresse come tassi standardizzati per età (Age Standardized Rate, ASR), sono aumentate significativamente:

- Il tasso di incidenza è progressivamente aumentato (11.24 su 100.00 (95% UI: 10.01–12.49) nel 1990 e 15.63 su 100.000 (95% UI: 14.03–17.39) nel 2021).
- Il tasso di prevalenza ha subito un aumento del 28% (da 86.28 su 100.000 a 138.63 su 100.00; EAPC¹=1.52, 95% CI: 1.49–1.54).

Globalmente, la prevalenza di MP è aumentata del 274%, da 3.15 milioni di casi nel 1990 a 11.77 milioni nel 2021 (Li et al., 2025).

La prevalenza di MP è 1.5 volte più alta nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, il quale sembra sviluppare i sintomi più tardi e sembra avere una mortalità leggermente inferiore. Questo rende il sesso maschile un importante fattore di rischio per sviluppare la MP (Cattaneo & Pagonabarraga, 2024).

Il rischio di sviluppare MP aumenta anche con l'età, sebbene attualmente non è ancora possibile stabilire se la relazione sia lineare o meno (Ben-Shlomo et al., 2024). Al 2021, i tassi di incidenza e prevalenza più elevati sono stati osservati nella fascia 80–84 anni (Li et al., 2025).

Alcuni studi riportano un aumento di rischio di sviluppare la MP in contesti rurali, mentre altri evidenziano una maggiore prevalenza in aree industrializzate. Questa contraddizione potrebbe però riflettere delle differenze legate a rischi ambientali specifici: un uso intensivo di pesticidi derivato da pratiche agricole nelle aree rurali e un'esposizione ai metalli pesanti nelle aree più industrializzate. A supporto di questa ipotesi, alcuni studi riportano differenze epidemiologiche tra popolazioni geneticamente simili ma residenti in contesti geografici differenti. Questo suggerisce un possibile ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi della MP (Abbas et al., 2018).

¹ Estimated Annual Percentage Change (Variazione percentuale media annua)

1.3 EZIOPATOGENESI

Le possibili cause che concorrono all'insorgenza della MP sono riconducibili a una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali. Sebbene attualmente ci sia una buona conoscenza dei geni coinvolti (SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 e GBA sono i più studiati) non è ancora possibile stabilire in che misura essi interagiscono con l'ambiente. Inoltre, l'impossibilità di osservare direttamente le fasi iniziali dei processi fisiopatologici rappresenta un limite per gli studi eziologici il che rende la maggior parte dei casi di MP di natura idiopatica. (Bloem et al., 2021).

La neurofisiopatologia di MP è comune a tutta la famiglia di patologie che presentano disturbi motori come tratto principale (i Parkinsonismi) e ciò che più frequentemente viene osservato post-mortem è un accumulo proteico con conseguente neurodegenerazione a carico dei neuroni dopaminergici della substantia nigra (in particolare il più colpito è il circuito nigrostriatale). La proteina maggiormente coinvolta in questi processi fisiopatologici è l' α -sinucleina, i cui aggregati prendono il nome di corpi di Lewy. Tuttavia, sebbene il circuito nigrostriatale si il più coinvolto, depositi di α -sinucleina possono essere individuati anche in distretti extranigrali (Braak et al., 2003; Dickson, 2018).

Recentemente, uno studio ha individuato anche nella proteina tau fosforilata (p-tau) un possibile ruolo nell'eziopatogenesi della MP, suggerendo che si verifichi un accumulo di tale proteina ancora prima che inizi l'aggregazione di α -sinucleina (Chu et al., 2024).

1.4 ASPETTI CLINICI

1.4.1 SINTOMI MOTORI

I sintomi motori sono stati i primi a essere descritti da James Parkinson nel XIX secolo e sono quelli che caratterizzano maggiormente la malattia (Jankovic, 2008).

Le principali quattro manifestazioni motorie della MP sono il tremore a riposo, la rigidità, la bradicinesia e l'instabilità posturale. Il loro grado di compromissione viene generalmente valutato tramite la Unified Parkinson's Disease Rating Scale, parte terza (UPDRS-III) (Goetz et al., 2007).

Bradicinesia

La bradicinesia è definita come il rallentamento dei movimenti volontari. Il termine comprende anche una ridotta ampiezza dei movimenti (ipocinesia) e una ridotta velocità di esecuzione di movimenti ripetuti (sequence effect). Fisiopatologicamente può essere spiegata dalla deplezione dopaminergica a carico dei nuclei della base, in particolare del circuito nigrostriatale (Bologna et al., 2016).

Tremore a riposo

Il tremore a riposo è il più comune tipo di tremore associato alla MP e si manifesta come un'oscillazione a 4-6 Hz degli arti (soprattutto superiori) in condizioni di riposo ma può scaturire anche in seguito a situazioni stressanti o a compiti cognitivi particolarmente impegnativi. Si presenta spesso unilateralmente e, oltre alle estremità degli arti, può essere coinvolta anche la metà inferiore della faccia (la bocca e il mento). Tende a scomparire quando il paziente inizia un movimento (W. Chen et al., 2017).

Rigidità

Secondo la scala UPDRS, la rigidità è valutata attraverso un “movimento passivo e lento delle principali articolazioni, con il paziente in posizione rilassata e l'esaminatore che manipola arti e collo”. Si definisce rigidità quando si manifesta una resistenza a questo tipo di manipolazione indipendente dalla velocità alla quale viene eseguito il movimento (Postuma et al., 2015). Essa può anche essere accompagnata dal fenomeno a “ruota dentata” (cogwheel phenomenon) che consiste in un movimento intermittente, a scatti che si verifica durante la mobilitazione delle articolazioni (Falletti et al., 2025).

Instabilità Posturale

La postura e l'equilibrio costituiscono un sistema per garantire un adeguato supporto meccanico, indispensabile per l'esecuzione del movimento. Di conseguenza, l'instabilità posturale è la principale causa di disabilità e di riduzione della qualità di vita nei pazienti con malattia di Parkinson. Essa si manifesta spesso nelle fasi avanzate della malattia e tende a peggiorare col tempo (Palakurthi & Burugupally, 2019).

1.4.2 SINTOMI NON MOTORI

Sebbene per lungo tempo gli aspetti motori della malattia abbiano rappresentato il principale criterio diagnostico e il focus della ricerca clinica, negli ultimi decenni è emersa una crescente attenzione verso i sintomi non motori, i quali possono anticipare l'insorgenza della malattia anche di decenni e impattare significativamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti (Pfeiffer, 2016; Todorova et al., 2014).

James Parkinson stesso fu il primo a descrivere la presenza di disturbi del sonno e di disautonomie in concomitanza alle classiche manifestazioni motorie, ma la loro importanza è stata riconosciuta solo 150 anni dopo. A oggi, infatti, è universalmente riconosciuto che MP non sia un disturbo solamente motorio; ciononostante, sintomi come l'ansia, la depressione o l'affaticamento non fanno ancora parte dell'informazione medico-paziente (Pfeiffer, 2016; Todorova et al., 2014).

A differenza dei sintomi motori, principalmente legati alla degenerazione del circuito nigrostriatale, i sintomi non motori sono stati associati all'accumulo di α -sinucleina in distretti extranigrali, tra cui il sistema nervoso periferico, i gangli del sistema nervoso autonomo, la retina e la pelle (Jellinger, 2015).

Le manifestazioni non motorie sono numerose ed eterogenee (riassunte nella Tabella 1) e vengono generalmente valutate tramite la prima sezione della scala MDS-UPDRS (UPDRS-I) e la Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) (Jellinger, 2015).

Tra le manifestazioni non motorie più comuni, il disturbo da sonno REM (RBD) è tra i più frequenti e predittivi. Alcuni studi, infatti, riportano fino a un 80-90% di rischio di sviluppare la MP in pazienti affetti da RBD. Tale disturbo consiste in una forma di parasonnia caratterizzata dalla perdita dell'atonia muscolare fisiologica durante il sonno REM, con conseguente comparsa di movimenti motori associati a sogni vividi (Chaudhuri et al., 2006; Pfeiffer, 2016).

Un altro sintomo non motorio frequentemente osservato nella MP è la disfunzione olfattiva. L'iposmia presenta una prevalenza molto elevata nella malattia e può comparire anche molti anni prima dell'esordio motorio. Alcuni studi hanno inoltre osservato alterazioni olfattive anche in pazienti asintomatici di pazienti affetti da MP, alcuni dei quali sviluppano successivamente la malattia (Chaudhuri et al., 2006).

Tra le disautonomie più frequenti figurano invece l'ipotensione ortostatica e le disfunzioni gastrointestinali. L'ipotensione ortostatica, presente in circa il 60% dei pazienti, si manifesta tipicamente con vertigini o sensazione di svenimento in posizione eretta. I sintomi gastrointestinali rappresentano una delle categorie più comuni di sintomi non motori e possono comparire in tutti gli stadi della malattia: alcuni di essi, come la costipazione, possono precedere l'esordio motorio anche di decenni (Chaudhuri et al., 2006; Pfeiffer, 2016).

Anche i sintomi neuropsichiatrici rivestono un ruolo centrale nella MP per il loro significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti e dei caregiver. Depressione e ansia sono particolarmente frequenti e possono manifestarsi già nelle fasi precoci della malattia. Inoltre, la depressione è stata associata a un peggioramento della sintomatologia motoria. Il deterioramento cognitivo rappresenta una delle complicanze più rilevanti della MP: sebbene la demenza sia più frequente negli stadi avanzati, condizioni di Mild Cognitive Impairment possono essere osservate già nel 25% dei pazienti nelle fasi iniziali della malattia (Pfeiffer, 2016).

Tabella 1 Principali manifestazioni non motorie nei pazienti affetti da malattia di Parkinson.
Adattata da Jerringer, 2015

Olfattivi	Iposmia/Perdita dell'olfatto
Ritmi circadiani	Disturbi del sonno REM Insonnia Sonnolenza diurna Sindrome delle gambe senza riposo
Disautonomie	
Gastrointestinali	Disfagia Costipazione Difficoltà nella deglutizione Ipersalivazione
Genitourinari	Urgenza minzionale Nicturia Aumento di frequenza minzionale
Cardiovascolari	Ipotensione ortostatica Sincope
Cutanee	Seborrea Ipo/Iperidrosi
Respiratorie	Dispnea Stridore respiratorio
Sensoriali	Dolore Sensazioni anomale
Visive	Diplopia Visione offuscata Difficoltà nella lettura Secchezza oculare
Neuropsichiatrici	Ansia Umore depresso Disturbi comportamentali Sindrome disesecutiva Deficit visuospaziali Psicosi Apatia, aggressività Disinibizione Allucinazioni Impairment cognitivo (demenza)
Altro	Lipotimia Affaticamento, mancanza di energia Micrografia Sordità

1.4.3 SINTOMI PRODROMICI

Negli ultimi vent'anni, l'osservazione di sintomi non motori spesso antecedenti la malattia, insieme alla consapevolezza che i sintomi motori compaiono quando la deplezione dopaminergica ha già raggiunto circa il 50%, ha permesso di identificare tre fasi distinte della MP: una fase pre-clinica, in cui la neurodegenerazione è già avviata ma non ancora manifesta; una fase prodromica, caratterizzata da sintomi non motori ad esordio subdolo e aspecifico; e infine una fase clinica, in cui si manifestano i sintomi motori che portano alla diagnosi (Grass et al., 2025). La timeline dell'esordio dei sintomi della MP è raffigurata nella Figura 1.

La fase prodromica è caratterizzata dalla possibile comparsa di sintomi non motori tipici di MP, tra cui disturbi olfattivi (iposmia e anosmia), disturbi del sonno REM, disturbi psichiatrici (come la depressione), disturbi cognitivi (quali il Mild Cognitive Impairment, MCI) e disturbi gastrointestinali, in particolare la costipazione. La corretta individuazione di questi marker prodromici consentirebbe di individuare i soggetti più a rischio di sviluppare la malattia, permettendo in tal modo una diagnosi precoce (Grass et al., 2025; Moscovich et al., 2020).

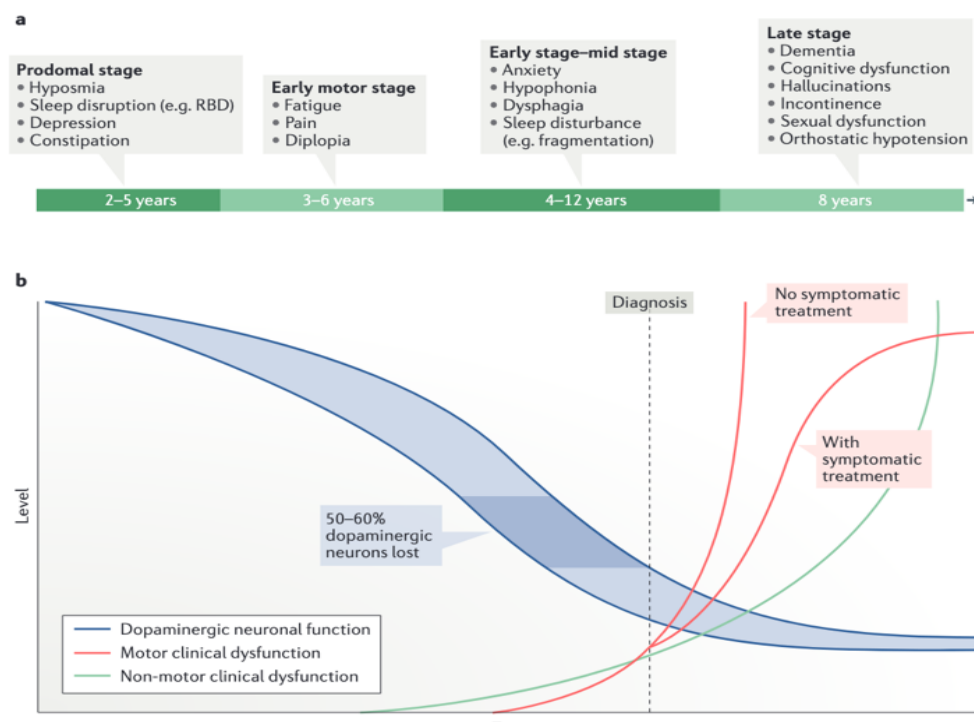


Fig. 1 Timeline dell'esordio dei sintomi della MP. Immagine tratta da Schapira et al. 2017.

Tuttavia, l'utilizzo di sintomi non motori come marker prodromici di MP presenta delle limitazioni, tra cui l'aspecificità: l'iposmia, ad esempio, è considerata un marker precoce ma è piuttosto comune nella popolazione (si stima quasi il 20%), soprattutto con l'avanzare dell'età. Tra questi, una grossa fetta potrebbe manifestare un'iposmia idiopatica non correlata a processi neurodegenerativi (Grass et al., 2025). È dunque fondamentale studiare il valore predittivo dei sintomi non motori (Postuma & Berg, 2016).

Inoltre, anche la variabilità temporale di comparsa dei sintomi rappresenta una criticità: sintomi come la costipazione possono precedere l'esordio della malattia fino a vent'anni, una finestra temporale troppo larga per poter includere un soggetto in un eventuale trial, soprattutto in assenza di altri marker associati (Postuma & Berg, 2016).

Il miglioramento delle conoscenze relative alla specificità dei singoli marker e al loro valore combinato è dunque un obiettivo della ricerca futura per favorire lo sviluppo di una diagnosi precoce (Postuma & Berg, 2016).

2. INTESTINO E PARKINSON: LA COSTIPAZIONE

2.1 L'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO

L'asse intestino-cervello (gut-brain axis, GBA) è definito come un complesso sistema di vie di comunicazione bidirezionali che ha il ruolo di monitorare e integrare la funzionalità gastrointestinale, mettendo inoltre in comunicazione i centri cognitivi ed emotivi cerebrali con le funzioni periferiche intestinali e con meccanismi quali l'attivazione immunitaria, la permeabilità intestinale, i riflessi enterici e la segnalazione entero-endocrina. Questa rete include il sistema nervoso centrale (SNC), il sistema nervoso autonomo (SNA), il sistema nervoso enterico (SNE) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Carabotti et al., 2015).

Negli ultimi anni, il rapido sviluppo delle ricerche sul microbiota intestinale ha portato a un ampliamento del concetto di asse intestino-cervello verso il modello di asse microbiota-intestino-cervello (gut-brain-microbiome, GBM), illustrato nella Figura 2. Questa nuova prospettiva considera il microbiota intestinale come parte integrante della comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello ed è stata successivamente applicata allo studio di numerosi disturbi neurologici, che precedentemente erano attribuiti esclusivamente a disordini del SNC (Mayer et al., 2022).

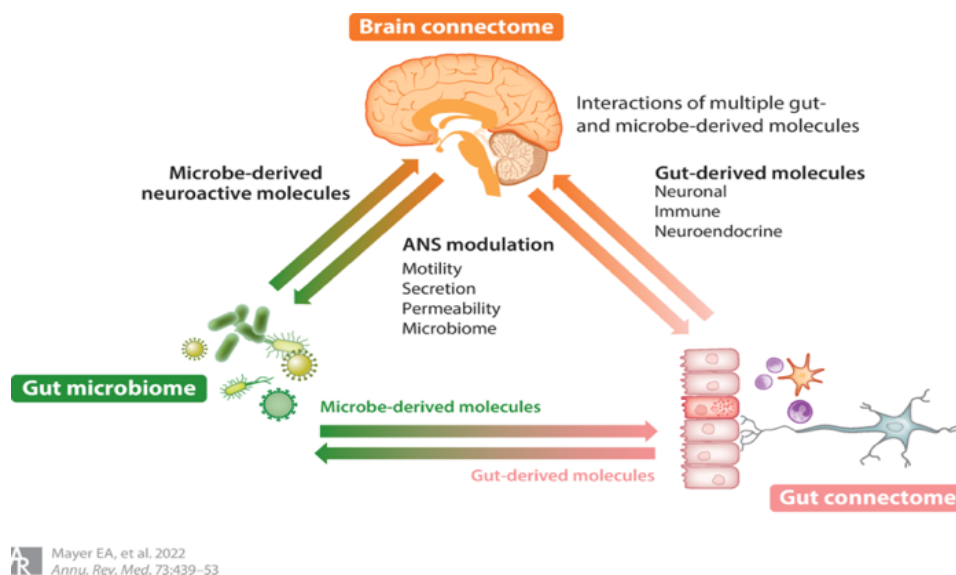


Fig. 2 Principale rete di connessione dell'asse microbiota-intestino-cervello. Immagine tratta da Mayer et al. 2022

La comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello si articola in tre vie principali: la via neurale, la via immunitaria e la via endocrina (riassunte nella Figura 3) (J. Chen et al., 2026).

Via nervosa

Le strutture anatomiche coinvolte nella via nervosa sono il nervo vago, lo SNA e il SNE. Quest'ultimo costituisce una rete neuronale indipendente dell'intestino, organizzata nei plessi mienterico (Auerbach) e sottomucoso (Meissner), responsabili della regolazione della motilità, della secrezione e della sensibilità viscerale. La comunicazione tra intestino e sistema nervoso centrale avviene attraverso vie afferenti sensoriali, che trasmettono segnali chimici, meccanici e microbici tramite gangli vagali e spinali, e vie efferenti simpatiche e parasimpatiche, mediante le quali il sistema nervoso centrale modula le funzioni intestinali (J. Chen et al., 2026).

Via immunitaria

Il sistema immunitario associato all'intestino rappresenta una componente sostanziale del tessuto linfatico dell'organismo ed è altamente sensibile a fattori ambientali ed esterni. In condizioni di disequilibrio, l'attivazione immunitaria può promuovere processi infiammatori sistemici capaci di influenzare anche il SNC, contribuendo ad alterazioni della barriera ematoencefalica (J. Chen et al., 2026).

Via endocrina

La via endocrina dell'asse intestino-cervello è mediata principalmente dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che regola la risposta allo stress e modula l'attività intestinale. Allo stesso tempo, le cellule endocrine intestinali rilasciano ormoni, citochine e metaboliti bioattivi in grado di influenzare il sistema nervoso centrale (J. Chen et al., 2026).

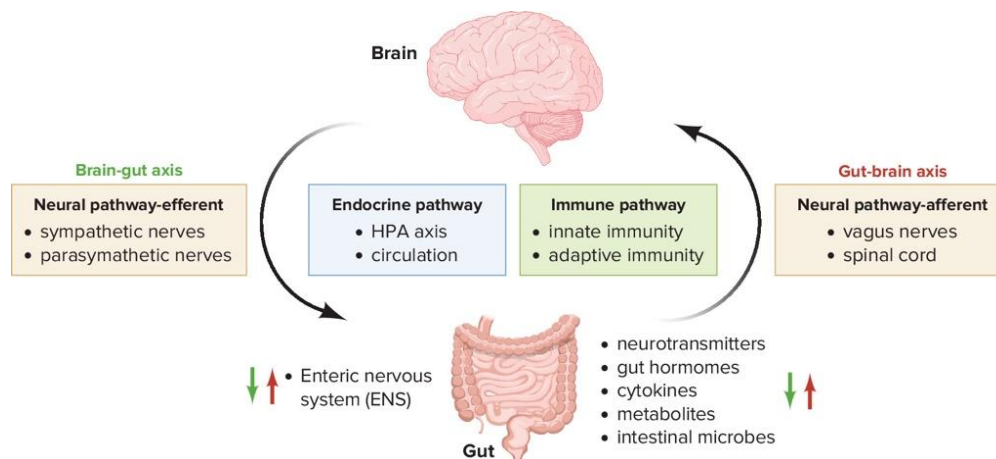


Fig. 3 Principali vie di comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello.
Immagine tratta da J. Chen et al. 2026

2.2 L'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO NELLA MP

L'idea di un coinvolgimento dell'intestino nella MP affonda le sue radici verso la fine del secolo scorso, quando Wakabayashi e colleghi (1988) analizzarono sistematicamente l'apparato digerente di sette pazienti affetti da MP, trovando i corpi di Lewy (aggregati di α -sinucleina) all'interno dei plessi di Auerbach e Meissner. Questo, insieme agli studi successivi di Heiko Braak, che teorizzò un andamento ascendente della proteina, portò alcuni studiosi a proporre due sottotipi di MP: uno "brain-first" e uno "body-first" (Tan et al., 2022; Wakabayashi et al., 1988).

Nel 2003, Braak e colleghi compresero che il tipico danno nigrostriatale associato a MP era sempre accompagnato da lesioni che coinvolgevano il nucleo motore dorsale del nervo vago e della parte più anteriore del nucleo olfattivo. Inoltre, l'estensione del danno sembrava progredire col peggiorare della malattia arrivando, nei casi più gravi, alla neocorteccia. Sulla base di queste osservazioni, gli autori elaborarono una stadiazione articolata in sei stadi distinti, ipotizzando che il processo neurodegenerativo potesse avere un andamento caudo-rostrale, illustrato nella Figura 4 (Braak et al., 2003).

L'ipotesi che il SNE avesse un ruolo nella patogenesi della MP arrivò nel 2006, quando Braak e colleghi ripresero gli studi di Wakabayashi e colleghi (1988): attraverso ulteriori indagini autoptiche, osservarono aggregati di α -sinucleina nel SNE (in particolare nel plesso di Meissner) sia in soggetti con malattia conclamata, sia in soggetti asintomatici

ma con lesioni al SNC compatibili con un quadro di MP. Alla luce di ciò, appariva chiaro non solo che il danno al SNE e il danno al SNC non fossero indipendenti, ma anche che le lesioni al plesso di Meissner sembravano essere un evento precoce piuttosto che un evento legato alla fase avanzata di malattia (Braak et al., 2006).

Gli autori ipotizzarono quindi che il processo neuropatologico potesse avere origine a livello periferico, in particolare nella mucosa gastrointestinale, per poi propagarsi al SNC attraverso connessioni neuronali continue tra SNE e cervello, soprattutto tramite il nervo vago. Essi suggerirono inoltre che un agente patogeno neurotrofico o un insulto ambientale potesse indurre il misfolding dell' α -sinucleina nelle terminazioni nervose enteriche più vicine al lume gastrico, dando avvio a una propagazione della proteina lungo le vie vagali fino al tronco encefalico e successivamente alla corteccia cerebrale (Braak et al., 2006).

Tuttavia, evidenze successive hanno suggerito che la progressione neuropatologica descritta da Braak e colleghi non sia uniforme in tutti i pazienti affetti da MP. Ciò ha portato alla formulazione di due principali sottotipi della malattia: un sottotipo “brain-first”, in cui la patologia avrebbe origine nel SNC per poi coinvolgere secondariamente il SNA, e un sottotipo “body-first”, in cui il processo patologico inizierebbe invece a livello del sistema nervoso enterico, propagandosi successivamente attraverso le vie autonome fino al tronco encefalico e alle restanti strutture cerebrali (Horsager et al., 2022).

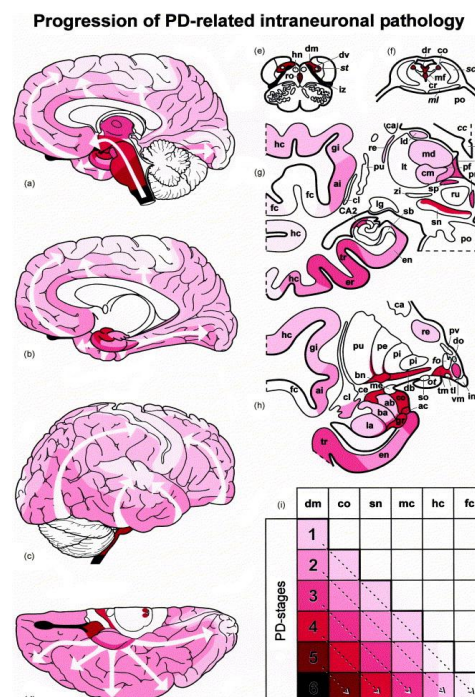


Fig. 4 Rappresentazione della neurodegenerazione caudo-rostrale nella MP.
Immagine tratta da Braak et. al 2003

Sebbene numerose evidenze cliniche e di neuroimaging sembrano supportare l'esistenza dei due sottotipi sopracitati, i meccanismi eziopatogenetici sottostanti non sono stati ancora completamente chiariti (Horsager et al., 2022).

2.3 DISFUNZIONI GASTROINTESTINALI NELLA MP

Le manifestazioni non motorie della MP rappresentano una componente clinica di grande rilevanza e, tra queste, le disfunzioni gastrointestinali sono tra le più frequenti (secondo solo ai disturbi del sonno REM). Pare che tali alterazioni possano comparire molto precocemente rispetto ai sintomi motori, configurandosi come manifestazioni prodromiche nel sottotipo “body-first”. Al contrario, nel sottotipo “brain-first”, i sintomi comparirebbero in fasi più avanzate. Indipendentemente dal momento dell'esordio, le disfunzioni gastrointestinali sono state associate a diversi eventi patologici tipici della MP, quali l'accumulo di α -sinucleina a livello del SNC e del SNE, alterazioni nel microbiota e infiammazione sistemica. Tuttavia, è doveroso precisare che è ancora poco chiaro quanto le disfunzioni gastrointestinali contribuiscano a definire il profilo clinico-biologico della MP nelle diverse fasi della malattia (Bissacco et al., 2025; Chiang & Lin, 2025).

Le disfunzioni gastrointestinali sono numerose ed eterogenee (come mostrato in Figura 5), e possono interessare l'intero tratto gastrointestinale, dall'orofaringe fino al colon. Tra le principali manifestazioni cliniche figurano scialorrea, disfagia, gastroparesi e costipazione, quest'ultima considerata una delle disfunzioni gastrointestinali più frequenti e precoci (Chiang & Lin, 2025).

I processi fisiopatologici sottostanti alle disfunzioni gastrointestinali nella MP sono multifattoriali e coinvolgono sia il SNE sia lo SNA. L'accumulo anomalo di α -sinucleina nei plessi mienterico e sottomucoso del SNE suggerisce un coinvolgimento diretto dell'intestino nella fisiopatologia della malattia. Un ulteriore ruolo rilevante nelle disfunzioni gastrointestinali è attribuito al SNA: lesioni a carico del nervo vago possono compromettere la regolazione della motilità e della secrezione gastrointestinale, contribuendo alla comparsa di sintomi quali gastroparesi e costipazione. Parallelamente, la neurodegenerazione del SNE può alterare i meccanismi che regolano la peristalsi intestinale. Inoltre, anche le alterazioni del microbiota intestinale sembrano avere un

possibile ruolo nella fisiopatologia della malattia: fenomeni di disbiosi potrebbero infatti influenzare la funzionalità e la permeabilità intestinale, favorendo processi di misfolding dell' α -sinucleina (Chiang & Lin, 2025).

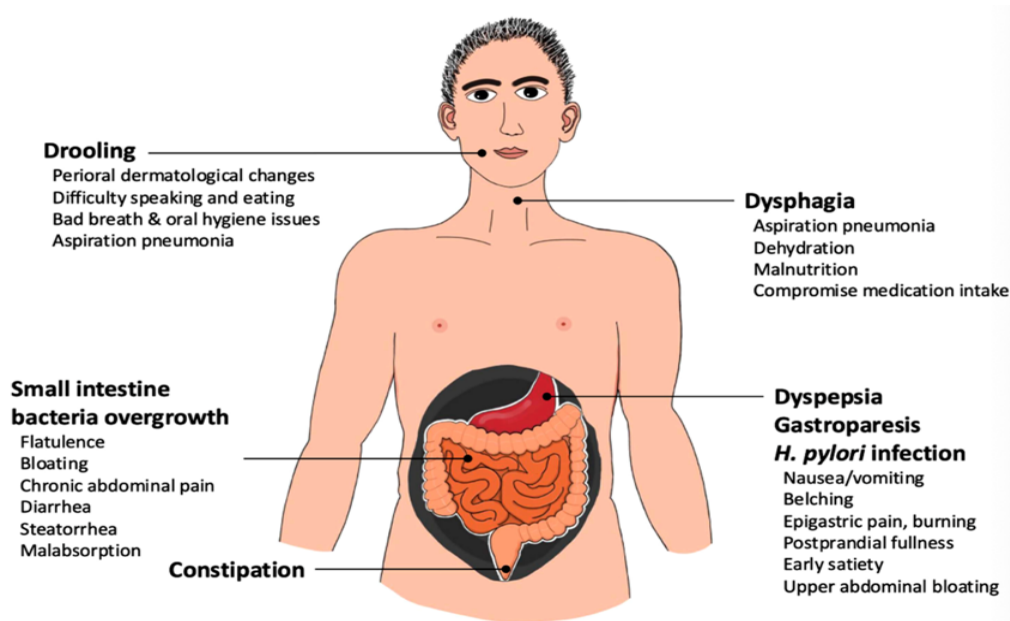


Fig. 5 Manifestazioni gastrointestinali comuni nella MP. Dall'alto verso il basso i sintomi con le loro maggiori conseguenze: **Scialorrea** (cambiamenti dermatologici periorali, difficoltà nella parola e nella deglutizione, alitosi e problemi nell'igiene orale, polmonite ab ingestis), **Disfagia** (polmonite ab ingestis, disidratazione, malnutrizione, difficoltà nell'assunzione di farmaci), **Dispepsia e/o Gastroparesi** (nausea/vomito, eruttazione, dolore/bruciore epigastrico, pesantezza dopo i pasti, sazietà precoce, gonfiore addominale superiore), **Crescita batterica anomala nell'intestino tenue** (flatulenza, gonfiore, dolore addominale cronico, diarrea, steatorrea, malassorbimento), **Costipazione**. Immagine tratta da Chiang & Lin 2025

La rilevanza delle disfunzioni gastrointestinali nella MP si riflette non solo sulla qualità di vita dei pazienti, ma anche nella gestione terapeutica della malattia: alterazioni del tratto gastrointestinale possono infatti interferire con la somministrazione e l'assorbimento delle terapie farmacologiche, contribuendo indirettamente al peggioramento dei sintomi motori. Inoltre, uno degli aspetti clinici più rilevanti delle disfunzioni gastrointestinali è rappresentato dalla natura prodromica di alcune di esse, in particolare della costipazione. (Chiang & Lin, 2025).

2.4 LA COSTIPAZIONE NELLA MP

2.4.1 DEFINIZIONE E PREVALENZA

La costipazione è un sintomo non-motorio molto comune nella MP, ed è definita come una “defecazione insoddisfacente caratterizzata da evacuazioni infrequenti, difficoltoso passaggio delle feci o entrambe. Il difficile passaggio delle feci include sforzo evacuativo, sensazione di difficoltà nell’evacuazione, incompleto svuotamento intestinale, feci dure o grumose e tempo prolungato necessario per evacuare. La costipazione cronica è definita dalla presenza di tali sintomi per almeno tre mesi” (Brandt et al., 2005). La costipazione ha un impatto significativo sulla qualità di vita e aumenta il rischio di ostruzione intestinale, la quale è una nota causa della riduzione dell’aspettativa di vita (Frazzitta et al., 2019).

Si stima che la costipazione colpisca il 70-80% dei pazienti affetti da MP, sebbene alcuni studi riportino percentuali fino al 90%). Essa risulta inoltre circa tre volte più frequente nei pazienti con MP rispetto ai soggetti sani ed è associata a un aumentato rischio di sviluppare la malattia (S. Wang et al., 2025; Yuan et al., 2024).

2.4.2 FISIOPATOLOGIA DELLA COSTIPAZIONE NELLA MP

La costipazione nella MP potrebbe derivare da un’alterazione nella funzionalità del SNA che porterebbe a un rallentamento del tratto intestinale. Diversi fattori possono contribuire a questo processo: alterazioni umorali innescate dalla degenerazione del SNE e del nervo vago a causa dell’accumulo di α -sinucleina; alterazioni del microbiota, i cui metaboliti potrebbero interferire con la motilità; processi infiammatori locali che potrebbero colpire la muscolatura liscia e, infine, altri fattori come farmaci antiparkinsoniani, la ridotta attività fisica conseguente ai sintomi motori e la disfagia. Nel complesso, tali alterazioni determinano un rallentamento della motilità e del transito intestinale, contribuendo alla comparsa della costipazione (Xu et al., 2022).

2.4.3 LA COSTIPAZIONE COME MARKER PRODRAMICO NELLA MP

Il primo studio ad associare la costipazione a un aumentato rischio di sviluppare la MP fu l'Honolulu-Asia Aging Study, uno studio prospettico che analizzò la frequenza delle evacuazioni intestinali in 6790 soggetti, alcuni dei quali svilupparono in seguito la MP. Gli autori osservarono che una ridotta frequenza delle evacuazioni era associata a un rischio significativamente maggiore di sviluppare la MP negli anni successivi e che tale rischio aumentava progressivamente al diminuire della frequenza delle evacuazioni intestinali. Un elemento particolarmente rilevante dello studio è rappresentato dal lungo follow-up: i dati relativi alla funzionalità intestinale erano stati raccolti circa dodici anni prima della diagnosi di MP, riducendo la possibilità che la costipazione fosse semplicemente una conseguenza dei trattamenti farmacologici o della progressione motoria della malattia. Gli autori suggerirono inoltre una possibile associazione tra costipazione più severa ed esordio più precoce della MP, sebbene tale osservazione richiedesse ulteriori conferme (Abbott et al., 2001).

Una recente metanalisi di Adams-Carr e colleghi (2016) ha dimostrato che i soggetti affetti da costipazione presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare MP, e tale associazione rimane significativa anche nei casi in cui la costipazione precede la diagnosi di oltre dieci anni. Questo, in aggiunta alle evidenze che la patologia di Lewy può essere rilevata nel tratto gastrointestinale molti anni prima dell'esordio della malattia, rafforza l'ipotesi che la costipazione sia un sintomo prodromico rilevante (Adams-Carr et al., 2016; Knudsen et al., 2017).

Tuttavia, nonostante la costipazione rappresenti uno dei più precoci sintomi prodromici della MP, il suo valore predittivo isolato rimane limitato, poiché si tratta di un sintomo molto comune nella popolazione anziana, con una prevalenza stimata intorno al 33% dopo i 60 anni. Nonostante ciò, la co-occorrenza della costipazione con altre manifestazioni prodromiche della MP, quali iposmia, RBD e altre forme di disautonomie, sembra aumentare significativamente il rischio di sviluppare la MP, suggerendo che la combinazione di più sintomi non-motori possa rappresentare un approccio più affidabile per l'identificazione delle fasi precoci della malattia (BHARUCHA et al., 2013; Molsberry et al., 2022).

2.4.4 IMPATTO CLINICO DELLA COSTIPAZIONE NELLA MP

Oltre alla sua possibile natura prodromica, la costipazione rappresenta una manifestazione clinicamente rilevante della MP poiché contribuisce significativamente al burden della malattia. Frazzitta e colleghi (2019) hanno sottolineato come la costipazione sia associata a una riduzione dell'autonomia nelle attività quotidiane e a una peggiore qualità di vita. Inoltre, la terapia dopaminergica sembra avere effetti limitati sul miglioramento della sintomatologia gastrointestinale, suggerendo che i meccanismi fisiopatologici sottostanti non dipendano esclusivamente dalla degenerazione dopaminergica. Gli autori hanno inoltre osservato un'associazione tra maggiore severità della costipazione e peggiori performance motorie, ipotizzando un possibile legame tra alterazioni gastrointestinali e fenotipi clinici più severi della malattia (Frazzitta et al., 2019).

In aggiunta al peggioramento della sintomatologia motoria, alcuni studi suggeriscono un possibile ruolo della costipazione nel deterioramento cognitivo nella MP (per una revisione, si veda Ho et al., 2026), che verrà esplorato nel capitolo successivo.

3. COSTIPAZIONE E DECLINO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

3.1 IL DECLINO COGNITIVO NELLA MP

Il declino cognitivo rappresenta una delle manifestazioni non motorie più rilevanti della MP. I deficit interessano principalmente le funzioni esecutive, l'attenzione e le abilità visuospaziali, ma possono coinvolgere anche i processi mnestici. Alcuni dei fattori di rischio che sembrano essere coinvolti nello sviluppo del declino cognitivo nella MP sono: età avanzata, il sesso maschile, bassa scolarità, allucinazioni visive, RBD, severità dei sintomi motori e la depressione (Aarsland et al., 2017; Kalbe et al., 2025).

Il declino cognitivo nella MP è considerato un continuum che comprende diversi stadi di gravità: il declino cognitivo soggettivo (PD-SCD), il disturbo neurocognitivo lieve (PD-MCI) e la demenza (PDD).

- Il PD-SCD è caratterizzato dalla percezione soggettiva di un peggioramento delle facoltà cognitive in assenza di deficit documentabili tramite test neuropsicologici standardizzati. La prevalenza del PD-SCD è stimata al 36%, seppur con una significativa eterogeneità (Aarsland et al., 2021; Siciliano et al., 2024).
- Il PD-MCI, invece, rappresenta una condizione intermedia, definita dalla presenza di alterazioni cognitive rilevabili con i test, pur non impattando significativamente sull'autonomia del paziente. Una meta-analisi di Baiano e colleghi (2020) ha calcolato una prevalenza del 40% di MCI in un campione di 7053 pazienti affetti da MP, seppur con un'alta variabilità tra gli studi considerati, in particolare in pazienti più anziani (Aarsland et al., 2021; Baiano et al., 2020).
- La PDD, infine, costituisce lo stadio più severo del deterioramento cognitivo associato alla MP ed è caratterizzata da una compromissione di almeno due domini cognitivi (tra cui funzioni esecutive, attenzione, memoria e abilità visuospaziali), sufficientemente grave da interferire significativamente con le attività della vita quotidiana. La prevalenza della demenza nella MP è stata stimata invece tra il 24% e il 31%, mentre uno studio di Severiano E Sousa e colleghi (2022) l'ha riportata fino al 55%. (Aarsland et al., 2005, 2021; Sousa et al., 2022).

Tuttavia, il decorso del declino cognitivo non è sempre lineare, come rappresentato in Figura 6 (Oikonomou et al., 2026).

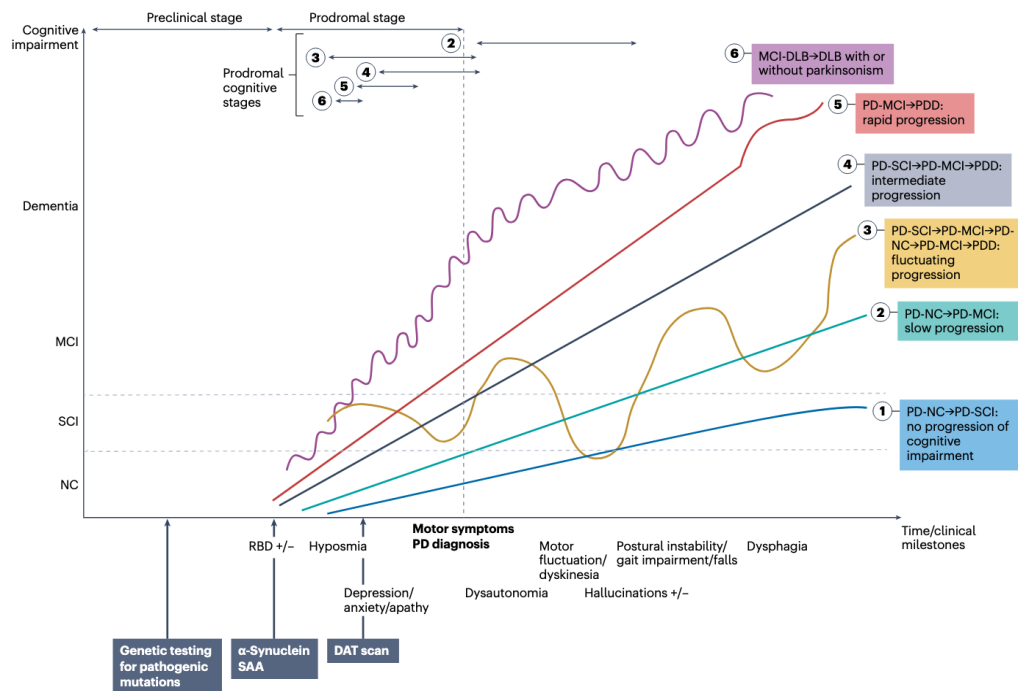


Fig. 6 Modello ipotizzato dell'eterogeneità della fenotipizzazione cognitiva nella malattia di Parkinson. La gravità e il tasso di progressione dell'impairment cognitivo nelle persone affette da MP, insieme alla presentazione e sequenza delle sindromi prodromiche, sono altamente eterogenee. Questi fattori dipendono dal sottotipo di traiettoria della MP, dalla variabilità della coesistenza di sintomi motori e non-motori e dalla potenziale conversione in altre sinucleinopatie primarie, in particolare, la demenza da corpi di Lewy (DLB). La figura mostra sei pattern ipotetici di progressione di declino cognitivo in pazienti affetti da MP e disturbi correlati, numerate da 1 a 6. Le fluttuazioni cognitive si verificano più rapidamente e precocemente nella DLB ma tardivamente nella demenza associata alla MP (PDD), e potrebbe indicare una sorta di progressione in MP, come la conversione da MP con declino soggettivo (PD-SCD) a MP con declino cognitivo lieve (PD-MCI), con una possibilità di regressione a MP con cognizione normale (PD-NC) prima della successiva progressione a PDD. Questa variabilità nella progressione del declino cognitivo crea una sostanziale eterogeneità tra gli stadi prodromici, creando una sfida per elaborare delle strategie terapeutiche e prognostiche personalizzate. L' α -sinucleina seed amplification assay (α -sinuclein SAA) e il dopamine transporter imaging (DAT) possono contribuire a identificare la patologia sottostante e a migliorare la classificazione precoce di malattia, ma il loro valore prognostico per il declino cognitivo rimane limitato. Evidenze recenti suggeriscono una correlazione tra le proprietà cinetiche dell' α -sinuclein SAA e il declino cognitivo nella MP, sebbene siano necessarie ulteriori conferme. Tradotto da Oikonomou et al., 2026.

Le manifestazioni neuropsicologiche nella PDD sono spesso associate a una degenerazione dei circuiti frontostriatali e della corteccia prefrontale dorsolaterale, condividendo con la demenza a corpi di Lewy (DLB) i processi neuropatologici sottostanti, ovvero la presenza di corpi di Lewy nel citoplasma neuronale. (González-Usigli et al., 2023).

In particolare, i deficit delle funzioni frontali rappresentano una delle caratteristiche cognitive più tipiche della malattia e possono manifestarsi con difficoltà esecutive come la pianificazione, il problem solving, la flessibilità cognitiva o la capacità di adattare il comportamento a nuove situazioni. Inoltre, anche i processi attentivi possono risultare compromessi, determinando difficoltà nel mantenimento dell'attenzione e nell'esecuzione simultanea di più compiti (González-Usigli et al., 2023).

Negli ultimi anni è stato dimostrato come il rischio di sviluppare demenza sia significativamente più elevato nei soggetti con MP rispetto alla popolazione generale. Inoltre, con il passare degli anni dalla diagnosi, il rischio di sviluppare un impairment cognitivo aumenta significativamente. Tuttavia, il decorso cognitivo non è uniforme tra i pazienti: la velocità di progressione e il profilo dei deficit possono differire notevolmente nei pazienti (vedi Figura 6) (Aarsland et al., 2017).

La comparsa della demenza, insieme ad altri sintomi neuropsichiatrici come la depressione, l'ansia o l'apatia, è associata a un peggioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da MP e a un maggiore carico assistenziale per i caregiver, oltre a determinare un incremento dei costi sanitari. Poiché attualmente non esistono terapie capaci di rallentare efficacemente il declino cognitivo nella MP, la prevenzione e l'identificazione precoce dei soggetti a rischio risultano aspetti fondamentali nella pratica clinica. Un intervento nelle fasi iniziali della malattia può infatti aiutare a ritardare la comparsa di deficit cognitivi più gravi e a mantenere l'autonomia del paziente più a lungo (Kalbe et al., 2025).

3.2 COSTIPAZIONE E DECLINO COGNITIVO NELLA MP

Negli ultimi anni l'interesse verso il possibile ruolo delle disfunzioni gastrointestinali nel declino cognitivo associato alla MP è cresciuto notevolmente.

Tra i sintomi gastrointestinali, la costipazione rappresenta una delle manifestazioni non motorie più frequenti e precoci della malattia, potendo precedere la comparsa dei sintomi motori anche di diversi anni. In base alle evidenze che suggeriscono un coinvolgimento dell'asse intestino-cervello nella fisiopatologia della MP, è stato ipotizzato che le disfunzioni gastrointestinali possano essere implicate non solo in processi

neurodegenerativi in grado di influenzare i sintomi motori, ma anche l'evoluzione cognitiva della malattia. In particolare, la presenza di aggregati di α -sinucleina sia nel SNC sia nel SNE suggerisce un possibile legame tra alterazioni gastrointestinali e neurodegenerazione (Ho et al., 2026).

Jones e colleghi (2020), analizzando una coorte di pazienti con esordio di MP, hanno osservato che una maggiore frequenza di sintomi gastrointestinali era associata a prestazioni cognitive peggiori nel corso degli anni, aumentando il rischio di sviluppare PD-MCI o PDD. Tale associazione, inoltre, non risultava spiegata da altri sintomi autonomici non gastrointestinali, suggerendo dunque un ruolo specifico delle disfunzioni gastrointestinali nel declino cognitivo (Jones et al., 2020).

Risultati simili sono stati successivamente confermati da uno studio di Camacho e colleghi (2021) che, in linea con Jones e colleghi (2020), ha valutato in modo specifico la costipazione. In questo caso, la presenza e la gravità della costipazione al momento della diagnosi sono state associate a una più rapida comparsa di demenza, a prescindere dalla gravità dei sintomi motori iniziali. Gli autori hanno inoltre ipotizzato che la costipazione non sembri essere semplicemente un indicatore di malattia più avanzata, ma possa rappresentare la caratteristica distintiva di un sottogruppo di pazienti con progressione neurodegenerativa più rapida e un maggiore rischio di declino cognitivo (Camacho et al., 2021).

Anche in uno studio condotto da Leta e colleghi (2021) su due ampie coorti multicentriche di pazienti con esordio di MP (NILS e PPMI²), la presenza della costipazione è stata associata a un aumentato rischio di sviluppare deterioramento cognitivo nel corso del follow-up. Tale associazione è stata osservata sia a 3 anni (NILS) sia a 6 anni (PPMI) dalla diagnosi e si è mantenuta significativa anche dopo l'aggiustamento per numerosi fattori di rischio noti per il declino cognitivo, tra cui età, impairment motorio, RBD, e

² NILS (Non-motor International Longitudinal Study) e PPMI (Parkinson's Precision Medicine Initiative) sono due ampie coorti multicentriche internazionali di pazienti con malattia di Parkinson utilizzate per studiare l'evoluzione clinica della malattia e identificare fattori associati alla sua progressione. (Leta et al., 2021).

farmaci anticolinergici. Di conseguenza, la costipazione potrebbe essere considerata un potenziale marker utile per identificare i pazienti a maggior rischio di declino cognitivo. Tuttavia, gli autori sottolineano anche alcune limitazioni: la natura multifattoriale della costipazione, sensibile a fattori non direttamente correlati alla MP come la disidratazione o la dieta, e la modalità di raccolta dei dati sulla costipazione, di natura soggettiva (Leta et al., 2021).

Recentemente sono state pubblicate alcune metanalisi che sembrano confermare le evidenze emerse dagli studi longitudinali. In particolare, la metanalisi di Wang e colleghi (2025), che ha incluso 11 studi per un totale di 66.609 partecipanti, ha evidenziato come la costipazione sia associata a un aumentato rischio di deterioramento cognitivo, associazione risultata particolarmente marcata nei pazienti affetti da MP. Similmente, la metanalisi di Ho e colleghi (2026) ha rilevato una maggiore prevalenza di demenza nei pazienti con MP che presentavano sintomi gastrointestinali e ha osservato un declino cognitivo più rapido nei soggetti affetti da costipazione. Nel complesso, tali risultati rafforzano l'ipotesi di un possibile legame tra disfunzione gastrointestinale e deterioramento cognitivo nella MP (Ho et al., 2026; Q. Wang et al., 2025)

Tuttavia, il rapporto tra costipazione e declino cognitivo nella MP non è ancora completamente chiaro e le evidenze disponibili risultano a oggi limitate. Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la costipazione non debba essere considerata esclusivamente come un sintomo non motorio della MP, ma anche come un possibile fattore di rischio per il declino cognitivo. Per questo motivo, la sua identificazione e un suo attento monitoraggio potrebbero assumere un ruolo rilevante nella pratica clinica, contribuendo a ritardare l'esordio della sintomatologia cognitiva e a un miglioramento nella gestione clinica dei pazienti (Ho et al., 2026; Q. Wang et al., 2025).

4. CONCLUSIONI

La malattia di Parkinson è una patologia estremamente complessa, caratterizzata da un quadro clinico eterogeneo e multifattoriale. Infatti, nonostante sia universalmente riconosciuta come una patologia a carico del sistema motorio, negli ultimi anni è stata posta una crescente attenzione ai suoi sintomi non-motori, come le disfunzioni gastrointestinali, gli RBD o l'iposmia. Non solo questi sintomi possono precedere di anni la comparsa della MP, ma possono anche impattare sulla qualità di vita dei pazienti in modo significativo, a volte anche più dei sintomi motori stessi.

Tra i sintomi gastrointestinali, la costipazione sembra essere quello più frequente e con maggiore probabilità di manifestarsi nelle fasi precoci della malattia. Tale osservazione, insieme alle evidenze emerse negli ultimi anni sul ruolo dell'asse microbiota-intestino-cervello, ha contribuito a rafforzare l'ipotesi di un possibile coinvolgimento di questa disfunzione gastrointestinale nei processi patogenetici della MP. Inoltre, gli studi analizzati mostrano un'associazione tra costipazione e deterioramento cognitivo, sia in termini di peggioramento delle prestazioni cognitive nel tempo sia per quanto riguarda un aumentato rischio di sviluppare demenza associata alla malattia di Parkinson (PDD).

Tuttavia, i meccanismi alla base di questa associazione non sono ancora totalmente compresi e non è attualmente possibile definire un rapporto causale tra costipazione e declino cognitivo a causa dell'eterogeneità metodologica con cui vengono raccolti i dati e a causa dell'aspecificità della costipazione, che è spesso influenzata da molteplici fattori clinici e ambientali.

Nonostante siano necessari ulteriori studi per chiarire la natura di questa associazione, la costipazione rappresenta un sintomo di grande interesse clinico. Una migliore comprensione del suo ruolo potrebbe infatti favorire l'identificazione precoce dei pazienti maggiormente a rischio di declino cognitivo (presente in percentuali notevoli tra i pazienti affetti) e ciò permetterebbe una migliore gestione clinica della malattia e un monitoraggio più attento dei soggetti maggiormente vulnerabili, con possibili benefici per la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver.

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), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(10), 1255–1263. <https://doi.org/10.1002/mds.20527>
- Abbas, M. M., Xu, Z., & Tan, L. C. S. (2018). Epidemiology of Parkinson's Disease—East Versus West. *Movement Disorders Clinical Practice*, 5(1), 14–28. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12568>
- Abbott, R. D., Petrovitch, H., White, L. R., Masaki, K. H., Tanner, C. M., Curb, J. D., Grandinetti, A., Blanchette, P. L., Popper, J. S., & Ross, G. W. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57(3), 456–462. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.3.456>
- Adams-Carr, K. L., Bestwick, J. P., Shribman, S., Lees, A., Schrag, A., & Noyce, A. J. (2016). Constipation preceding Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(7), 710–716. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311680>
- Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Movement Disorders*, 35(1), 45–54. <https://doi.org/10.1002/mds.27902>
- Balestrino, R., & Schapira, A. h. v. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M., & Tanner, C. (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)
- BHARUCHA, A. E., PEMBERTON, J. H., & LOCKE, G. R. (2013). American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology*, 144(1), 218–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>
- Bissacco, J., Bovenzi, R., Conti, M., Simonetta, C., Mascioli, D., Cerroni, R., Sancesario, G. M., Grillo, P., Pierantozzi, M., Stefani, A., Mercuri, N. B., Camacho, M., & Schirinzi, T. (2025). Gastrointestinal Dysfunction Bears on the Clinical-Biological Profile of Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 12(4), 497–503. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14319>

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

Bologna, M., Leodori, G., Stirpe, P., Paparella, G., Colella, D., Belvisi, D., Fasano, A., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2016). Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.028>

Braak, H., De Vos, R. A. I., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, 396(1), 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.012>

Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)

Brandt, L. J., Prather, C. M., Quigley, E. M. M., Schiller, L. R., Schoenfeld, P., & Talley, N. J. (2005). Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *The American Journal of Gastroenterology*, 100 Suppl 1, S5–S21. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.50613_2.x

Camacho, M., Macleod, A. D., Maple-Grødem, J., Evans, J. R., Breen, D. P., Cummins, G., Wijeyekoon, R. S., Greenland, J. C., Alves, G., Tysnes, O. B., Lawson, R. A., Barker, R. A., & Williams-Gray, C. H. (2021). Early constipation predicts faster dementia onset in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00191-w>

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203–209.

Cattaneo, C., & Pagonabarraga, J. (2024). Sex Differences in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Neurology and Therapy*, 14(1), 57–70. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00687-6>

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

Chen, J., Xu, Y., & Cao, P. (2026). The Role of the Gut-Brain Axis in Diseases. *Physiology*, 41(2), 109–121. <https://doi.org/10.1152/physiol.00016.2025>

Chen, W., Hopfner, F., Becktepe, J. S., & Deuschl, G. (2017). Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Translational Neurodegeneration*, 6(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0086-4>

Chiang, H.-L., & Lin, C.-H. (2025). Management of Gastrointestinal Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*, 17, 11795735251370014. <https://doi.org/10.1177/11795735251370014>

Chu, Y., Hirst, W. D., Federoff, H. J., Harms, A. S., Stoessl, A. J., & Kordower, J. H. (2024). Nigrostriatal tau pathology in parkinsonism and Parkinson's disease. *Brain*, 147(2), 444–457. <https://doi.org/10.1093/brain/awad388>

Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders, Proceedings of XXII World Congress of the International Association of Parkinsonism and Related Disorders, Ho Chi Minh City, Vietnam, 12-15 November 2017*, 46, S30–S33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>

Falletti, M., Asci, F., Zampogna, A., Patera, M., & Suppa, A. (2025). Cogwheel rigidity in Parkinson's disease: Clinical, biomechanical and neurophysiological features. *Neurobiology of Disease*, 212, 106980. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106980>

Frazzitta, G., Ferrazzoli, D., Folini, A., Palamara, G., & Maestri, R. (2019). Severe Constipation in Parkinson's Disease and in Parkinsonisms: Prevalence and Affecting Factors. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00621>

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, C. W., ... LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(1), 41–47. <https://doi.org/10.1002/mds.21198>

González-Usigli, H. A., Ortiz, G. G., Charles-Niño, C., Mireles-Ramírez, M. A., Pacheco-Moisés, F. P., Torres-Mendoza, B. M. de G., Hernández-Cruz, J. de J., Delgado-Lara, D. L. del C., & Ramírez-Jirano, L. J. (2023). Neurocognitive Psychiatric and Neuropsychological Alterations in Parkinson's Disease: A Basic and Clinical Approach. *Brain Sciences*, 13(3), 508. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030508>

Grass, L., Grimaldi, S., & Damier, P. (2025). Prodromal Parkinson's disease. *Revue Neurologique, Neurological diseases at presymptomatic stages*, 181(9), 863–880. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2025.06.012>

Guo, X.-Y., Song, D.-Y., Wu, M.-Y., Zhang, J.-Q., Li, J.-Y., & Yuan, L. (2025). Parkinson's Disease: The Epidemiology, Risk Factors, Molecular Pathogenesis, Prevention, and Therapy. *MedComm*, 6(12), e70540. <https://doi.org/10.1002/mco2.70540>

Ho, K., Khan, J., Cheloff, A. Z., Malhotra, A., & Shaukat, A. (2026). Association of Gastrointestinal Symptoms With Severity and Progression of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/jgh.70373>

Horsager, J., Knudsen, K., & Sommerauer, M. (2022). Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 164, 105626. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105626>

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

Jellinger, K. A. (2015). Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, 122(10), 1429–1440. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1405-5>

Jones, J. D., Rahmani, E., Garcia, E., & Jacobs, J. P. (2020). Gastrointestinal symptoms are predictive of trajectories of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 72, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.009>

Kalbe, E., Warnecke, T., Eggers, C., Ophey, A., & Folkerts, A.-K. (2025). Prevention of cognitive impairment and dementia in people with Parkinson's disease: A call-to-action. *Journal of Parkinson's Disease*, 15(8), 1353–1366. <https://doi.org/10.1177/1877718X251365769>

Knudsen, K., Krogh, K., Østergaard, K., & Borghammer, P. (2017). Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Movement Disorders*, 32(1), 94–105. <https://doi.org/10.1002/mds.26866>

Leta, V., Urso, D., Batzu, L., Weintraub, D., Titova, N., Aarsland, D., Martinez-Martin, P., Borghammer, P., van Wamelen, D. J., Yousaf, T., Rizos, A., Rodriguez-Blazquez, C., Chung-Faye, G., & Chaudhuri, K. R. (2021). Constipation is Associated with Development of Cognitive Impairment in de novo Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of Two International Cohorts. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(3), 1209–1219. <https://doi.org/10.3233/JPD-212570>

Li, M., Ye, X., Huang, Z., Ye, L., & Chen, C. (2025). Global burden of Parkinson's disease from 1990 to 2021: A population-based study. *BMJ Open*, 15(4), e095610. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-095610>

Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). The Gut–Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, 73(Volume 73, 2022), 439–453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>

McDaniels, B., Choi, H., Kim, B. J., Fricano, R., & Subramanian, I. (2026). Quality of life in early-onset Parkinson's disease: A multivariate examination of psychosocial and demographic correlates. *Parkinsonism & Related Disorders*, 143, 108174. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.108174>

Molsberry, S. A., Hughes, K. C., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2022). Who to Enroll in Parkinson Disease Prevention Trials? *Neurology*, 99(7_Supplement_1), 26–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200788>

- Moscovich, M., Heinzl, S., Postuma, R. B., Reilmann, R., Klockgether, T., Jacobi, H., Höglinger, G., & Berg, D. (2020). How specific are non-motor symptoms in the prodrome of Parkinson's disease compared to other movement disorders? *Parkinsonism & Related Disorders*, 81, 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.003>
- Oikonomou, P., Akhoundi, F. H., Olfati, N., & Litvan, I. (2026). Characteristics and mechanisms of cognitive impairment in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 22(2), 90–109. <https://doi.org/10.1038/s41582-025-01163-x>
- Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sciences*, 9(9), 239. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, Proceedings of XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, December 6-9, 2015, Milan, Italy*, 22, S119–S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2016). Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 622–634. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.152>
- 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. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Siciliano, M., Tessitore, A., Morgante, F., Goldman, J. G., & Ricciardi, L. (2024). Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 39(1), 17–28. <https://doi.org/10.1002/mds.29649>
- Sousa, C. S. e, Alarcão, J., Martins, I. P., & Ferreira, J. J. (2022). Frequency of dementia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 432. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120077>
- Tan, A. H., Lim, S. Y., & Lang, A. E. (2022). The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease—From basic research to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, 18(8), 476–495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
- Todorova, A., Jenner, P., & Chaudhuri, K. R. (2014). Non-motor Parkinson's: Integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology*, 14(5), 310–322. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>
- Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., & Ikuta, F. (1988). Parkinson's disease: The presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathologica*, 76(3), 217–221. <https://doi.org/10.1007/BF00687767>
- Wang, Q., Yi, T., & Jiang, X. (2025). Constipation and risk of cognitive impairment and dementia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1600952>

Wang, S., Zhou, F., Fang, X., Zhang, H., Yang, W., Xia, L., Chen, Y., Tan, J., & Wu, Y. (2025). Evidence-based summary of the prevention and management of constipation in patients with Parkinson's disease. *Geriatric Nursing*, 66, 103600. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2025.103600>

Xu, J., Wang, L., Chen, X., & Le, W. (2022). New Understanding on the Pathophysiology and Treatment of Constipation in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.917499>

Yuan, X.-Y., Chen, Y.-S., & Liu, Z. (2024). Relationship among Parkinson's disease, constipation, microbes, and microbiological therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 30(3), 225–237. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i3.225>