

Morbo di Parkinson: una mini recensione

KY Hoeng, JX Yau, Sandra Brawer, HM Yaj, Johanka Polacek, GS Brauer, Brian Fulknar, LH Zhay, JY Shing

La malattia di Parkinson (PD), o semplicemente Parkinson, è una malattia degenerativa a lungo termine del sistema nervoso centrale che colpisce principalmente il sistema motorio. I sintomi di solito emergono lentamente e, con il peggioramento della malattia, i sintomi non motori diventano più comuni. I primi sintomi più evidenti sono tremore, rigidità, lentezza dei movimenti e difficoltà a camminare. Problemi cognitivi e comportamentali possono anche verificarsi con depressione, ansia e apatia che si verificano in molte persone con PD.

La demenza da morbo di Parkinson diventa comune negli stadi avanzati della malattia. Quelli con Parkinson possono anche avere problemi con il loro sonno e sistemi sensoriali. I sintomi motori della malattia derivano dalla morte delle cellule nella substantia nigra, una regione del mesencefalo, che porta a un deficit di dopamina. La causa di questa morte cellulare è poco conosciuta, ma implica l'accumulo di proteine mal ripiegate nei corpi di Lewy nei neuroni. Collettivamente, i principali sintomi motori sono noti anche come "parkinsonismo" o "sindrome parkinsoniana".

La causa del morbo di Parkinson è sconosciuta, e si ritiene che fattori sia ereditari che ambientali abbiano un ruolo. Quelli con un membro della famiglia affetto da PD hanno un rischio maggiore di contrarre la malattia, con alcuni geni noti per essere fattori di rischio ereditabili. Altri fattori di rischio sono coloro che sono stati esposti a determinati pesticidi e che hanno avuto precedenti lesioni alla testa. I fumatori di tabacco e i bevitori di caffè e tè corrono un rischio ridotto.

La diagnosi dei casi tipici si basa principalmente sui sintomi, con i sintomi motori che sono la lamentela principale. Test come la neuroimaging (risonanza magnetica o imaging per esaminare la disfunzione neuronale della dopamina nota come scansione DaT) possono essere utilizzati per escludere altre malattie. La malattia di Parkinson si manifesta in genere nelle persone di età superiore ai 60 anni, di cui circa l'1% è affetto. I maschi sono più spesso colpiti rispetto alle femmine con un rapporto di circa 3:2. Quando si osserva in persone prima dei 50 anni, si chiama PD a esordio precoce. Entro il 2015, il PD ha colpito 6,2 milioni di persone e ha provocato circa 117.400 morti a livello globale. L'aspettativa di vita media dopo la diagnosi è compresa tra 7 e 15 anni.

Non esiste una cura per il PD; il trattamento mira a migliorare i sintomi. Il trattamento iniziale è tipicamente con i farmaci levodopa (L-DOPA), inibitori delle MAO-B o agonisti della dopamina. Con il progredire della malattia, questi farmaci diventano meno efficaci, producendo allo stesso tempo un effetto collaterale caratterizzato da movimenti muscolari involontari. A quel punto, i farmaci possono essere usati in combinazione e le dosi possono essere aumentate. La dieta e alcune forme di riabilitazione hanno mostrato una certa efficacia nel migliorare i sintomi.

La chirurgia per posizionare microelettrodi per la stimolazione cerebrale profonda è stata utilizzata per ridurre i sintomi motori nei casi gravi in cui i farmaci sono inefficaci. Le prove per i trattamenti per i sintomi non legati al movimento del PD, come disturbi del sonno e problemi emotivi, sono meno forti. La malattia prende il nome dal medico inglese James Parkinson,

che pubblicò la prima descrizione dettagliata in *An Essay on the Shaking Palsy*, nel 1817.

Le campagne di sensibilizzazione del pubblico includono la Giornata mondiale del Parkinson (nel giorno del compleanno di James Parkinson, l'11 aprile) e l'uso di un tulipano rosso come simbolo della malattia. Le persone con Parkinson che hanno aumentato la consapevolezza del pubblico sulla condizione includono il pugile Muhammad Ali, l'attore Michael J. Fox, il ciclista olimpico Davis Phinney e l'attore Alan Alda. Non è noto che il PD si presenti naturalmente in specie diverse dall'uomo, sebbene nella ricerca vengano utilizzati modelli animali che mostrano alcune caratteristiche della malattia.

La comparsa del parkinsonismo in un gruppo di tossicodipendenti nei primi anni '80 che hanno consumato un lotto contaminato di oppiaceo sintetico MPPP ha portato alla scoperta dell'MPTP chimico come agente che causa il parkinsonismo nei primati non umani e negli esseri umani. Altri modelli predominanti a base di tossine impiegano l'insetticida rotenone, l'erbicida paraquat e il fungicida maneb.

I modelli basati sulle tossine sono più comunemente usati nei primati. Sono stati sviluppati modelli di roditori transgenici che replicano vari aspetti della malattia di Parkinson. L'uso della neurotossina 6-idrossidopamina, crea un modello della malattia di Parkinson nei ratti prendendo di mira e distruggendo i neuroni dopaminergici nella via nigrostriatale quando iniettati nella substantia nigra.

La malattia di Parkinson è la forma più comune di parkinsonismo ed è talvolta chiamata "parkinsonismo idiopatico", che significa parkinsonismo senza causa identificabile. Gli scienziati a volte fanno riferimento al morbo di Parkinson una malattia neurodegenerativa chiamata sinucleinopatia dovuta a un accumulo anormale della proteina alfa-sinucleina nel cervello. La classificazione della sinucleinopatia distingue il morbo di Parkinson da altre malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer, dove il cervello accumula una proteina diversa nota come proteina tau.

Esiste una considerevole sovrapposizione clinica e patologica tra tauopatie e sinucleinopatie, tuttavia vi sono anche differenze. Contrariamente al morbo di Parkinson, le persone con malattia di Alzheimer più comunemente sperimentano la perdita di memoria. I segni cardinali della malattia di Parkinson (lentezza, tremore, rigidità e instabilità posturale) non sono caratteristiche normali dell'Alzheimer. Sono stati fatti tentativi di classificare la malattia di Parkinson in diversi sottotipi, concentrandosi sull'età di insorgenza, sulla progressione dei sintomi e sulla predominanza del tremore. Nessuno è stato attualmente ampiamente adottato come modello completo. I sintomi più riconoscibili nella malattia di Parkinson sono legati al movimento ("motore"). Sono comuni anche sintomi non motori, che includono disfunzione autonoma, problemi neuropsichiatrici (alterazioni dell'umore, cognizione, comportamento o pensiero) e sensoriali (in particolare alterazione dell'olfatto) e difficoltà del sonno. Alcuni di questi sintomi non motori possono essere presenti al momento della diagnosi. Molti fattori di rischio sono stati proposti, talvolta in relazione a teorie sui possibili meccanismi della malattia; tuttavia, nessuno è stato definitivamente provato. Le relazioni replicate più frequentemente sono un aumento del rischio in coloro che sono esposti ai pesticidi e un rischio ridotto nei fumatori. Esiste un possibile collegamento tra PD e infezione da *H. pylori* che può impedire l'assorbimento di alcuni farmaci, inclusa la levodopa.

Le principali caratteristiche patologiche del PD sono la morte cellulare nei gangli della base del cervello (che colpisce fino al 70% dei neuroni che secernono dopamina nella substantia nigra pars compacta entro la fine della vita). Nella malattia di Parkinson, l'alfa-sinucleina viene piegata in modo errato e si raggruppa insieme ad altre alfa-sinucleina.

Le cellule non sono in grado di rimuovere questi grumi e l'alfa sinucleina diventa citotossica, danneggiando le cellule. Questi grumi possono essere visti nei neuroni al microscopio e sono chiamati corpi di Lewy. La perdita di neuroni è accompagnata dalla morte degli astrociti (cellule gliali a forma di stella) e da un aumento significativo del numero di microglia (un altro tipo di cellula gliali) nella substantia nigra.

La stadiazione di Braak è un modo per spiegare la progressione delle parti del cervello colpite dalla malattia di Parkinson. Secondo questa stadiazione, la PD inizia nel midollo e nel bulbo olfattivo prima di spostarsi nella substantia nigra pars compacta e nel resto del mesencefalo / proencefalo basale.

L'esordio dei sintomi del movimento è associato quando la malattia inizia a colpire la substantia nigra pars compacta. Un medico valuterà inizialmente la malattia di Parkinson con un'attenta anamnesi medica e un esame neurologico. L'attenzione viene posta sulla conferma dei sintomi motori (bradicinesia, tremore a riposo, ecc.) E sul supporto dei test con criteri diagnostici clinici discussi di seguito.

Il ritrovamento di corpi di Lewy nel mesencefalo durante l'autopsia è solitamente considerato la prova finale che la persona aveva PD. Il decorso clinico della malattia nel tempo può rivelare che non si tratta di morbo di Parkinson, richiedendo che la presentazione clinica venga periodicamente rivista per confermare l'accuratezza della diagnosi.

L'esercizio fisico nella mezza età può ridurre il rischio di malattia di Parkinson più avanti nella vita. La caffeina appare anche protettiva con una maggiore diminuzione del rischio che si verifica con una maggiore assunzione di bevande contenenti caffeina come il caffè. Le persone che fumano sigarette o usano tabacco non da fumo hanno meno probabilità dei non fumatori di sviluppare la malattia di Parkinson, e più hanno usato il tabacco, meno è probabile che sviluppino la malattia di Parkinson. Non si sa cosa sia alla base di questo effetto. L'uso del tabacco può effettivamente proteggere contro la malattia di Parkinson, oppure può essere che un fattore sconosciuto aumenti il rischio di malattia e provochi un'avversione al tabacco o renda più facile smettere di usare il tabacco.

Gli antiossidanti, come le vitamine C ed E, sono stati proposti per proteggere dalla malattia, ma i risultati degli studi sono stati contraddittori e non è stato dimostrato alcun effetto positivo.

I risultati relativi ai grassi e agli acidi grassi sono stati contraddittori, con vari studi che riportano effetti protettivi, effetti che aumentano il rischio o nessun effetto. Ci sono state indicazioni preliminari che l'uso di farmaci antinfiammatori e bloccanti dei canali del calcio possa essere protettivo. Una meta-analisi del 2010 ha rilevato che i farmaci antinfiammatori non steroidei (a parte l'aspirina) sono stati associati a una riduzione di almeno il 15% (maggiore negli utenti a lungo termine e regolari) nell'incidenza dello sviluppo della malattia di Parkinson. Il trattamento nella prima fase mira a un compromesso ottimale tra il controllo dei sintomi e gli effetti collaterali del trattamento.

L'inizio del trattamento con levodopa può essere posticipato utilizzando inizialmente altri farmaci come gli inibitori delle MAO-B e gli agonisti della dopamina, nella speranza di ritardare l'insorgenza delle complicanze dovute all'uso della levodopa. Tuttavia, la levodopa è ancora il trattamento più efficace per i sintomi motori del PD e non dovrebbe essere ritardata nelle persone quando la loro qualità di vita è compromessa.

Le discinesie correlate alla levodopa sono più fortemente correlate alla durata e alla gravità della malattia rispetto alla durata del trattamento con levodopa, quindi ritardare questa terapia potrebbe non fornire un tempo libero da discinesia molto più lungo rispetto all'uso precoce. Nelle fasi successive l'obiettivo è ridurre i sintomi del PD controllando le fluttuazioni

nell'effetto del farmaco. Devono essere gestiti i ritiri improvvisi dai farmaci o il loro uso eccessivo.

Quando i farmaci orali non sono sufficienti per controllare i sintomi, possono essere utili la chirurgia, la stimolazione cerebrale profonda, l'infusione sottocutanea di apomorfina al risveglio e le pompe dopa enterali. La PD in stadio avanzato presenta molte sfide che richiedono una varietà di trattamenti, compresi quelli per i sintomi psichiatrici, in particolare depressione, ipotensione ortostatica, disfunzione della vescica e disfunzione erettile.

Nelle fasi finali della malattia, vengono fornite cure palliative per migliorare la qualità della vita di una persona. Il PD invariabilmente progredisce nel tempo. Un metodo di valutazione della gravità noto come scala di valutazione della malattia di Parkinson unificata (UPDRS) è la metrica più comunemente utilizzata per gli studi clinici.

A volte viene utilizzata anche una versione modificata nota come MDS-UPDRS. Sono stati comunemente usati anche un vecchio metodo di ridimensionamento noto come scala Hoehn e Yahr (originariamente pubblicato nel 1967) e una scala simile nota come scala Hoehn e Yahr modificata. La scala Hoehn e Yahr definisce cinque fasi fondamentali della progressione.

I sintomi motori, se non trattati, avanzano in modo aggressivo nelle prime fasi della malattia e più lentamente in seguito. Non trattate, ci si aspetta che le persone perdano la deambulazione indipendente dopo una media di otto anni e siano costrette a letto dopo dieci anni.

Tuttavia, al giorno d'oggi è raro trovare persone non trattate. Il farmaco ha migliorato la prognosi dei sintomi motori, mentre allo stesso tempo è una nuova fonte di disabilità, a causa degli effetti indesiderati della levodopa dopo anni di utilizzo. Nelle persone che assumono levodopa, il tempo di progressione dei sintomi fino a uno stadio di elevata dipendenza dagli operatori sanitari può essere superiore a 15 anni.

Tuttavia, è difficile prevedere quale corso prenderà la malattia per un dato individuo. L'età è il miglior predittore della progressione della malattia. Il tasso di declino motorio è maggiore in quelli con meno compromissione al momento della diagnosi, mentre il deterioramento cognitivo è più frequente in coloro che hanno più di 70 anni di età all'esordio dei sintomi.

Poiché le attuali terapie migliorano i sintomi motori, la disabilità attualmente è principalmente correlata a caratteristiche non motorie della malattia. Tuttavia, la relazione tra progressione della malattia e disabilità non è lineare.

La disabilità è inizialmente correlata ai sintomi motori. Con l'avanzare della malattia, la disabilità è più correlata ai sintomi motori che non rispondono adeguatamente ai farmaci, come difficoltà di deglutizione / linguaggio e problemi di deambulazione / equilibrio; e anche alle complicanze indotte dalla levodopa, che compaiono fino al 50% degli individui dopo 5 anni di utilizzo della levodopa. Infine, dopo dieci anni la maggior parte delle persone con la malattia presenta disturbi del sistema nervoso autonomo, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore e declino cognitivo.

Tutti questi sintomi, in particolare il declino cognitivo, aumentano notevolmente la disabilità. L'aspettativa di vita delle persone con PD è ridotta. I rapporti di mortalità sono circa il doppio di quelli delle persone non affette. Il declino cognitivo e la demenza, la vecchiaia all'esordio, uno stato di malattia più avanzato e la presenza di problemi di deglutizione sono tutti fattori di rischio di mortalità. D'altra parte, un modello di malattia caratterizzato principalmente da tremore in contrapposizione alla rigidità predice una migliore sopravvivenza. La morte per polmonite da aspirazione è due volte più comune negli individui con PD rispetto alla popolazione sana.

References

1. LANG, Anthony E.; LOZANO, Andres M. Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339.16: 1130-1143.
2. EREKAT, Nour S. Apoptosis and its Role in Parkinson's Disease. *Exon Publications*, 2018, 65-82.
3. DAUER, William; PRZEDBORSKI, Serge. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39.6: 889-909.
4. VAN DEN EEDEN, Stephen K., et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 2003, 157.11: 1015-1022.
5. BRAAK, Heiko; BRAAK, Eva. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 2000, 247.2: I13-I110.
6. JANKOVIC, Joseph. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 2008, 79.4: 368-376.
7. SCHAPIRA, ANTHONY HV. Parkinson's disease. *Bmj*, 1999, 318.7179: 311-314.
8. DAVIE, Charles Anthony. A review of Parkinson's disease. *British medical bulletin*, 2008, 86.1: 109-127.
9. BEITZ, Janice M. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 2014, 6: 65-74.
10. EREKAT, Nour S. Cerebellar Upregulation of Cell Surface Death Receptor-Mediated Apoptotic Factors in Harmaline-Induced Tremor: An Immunohistochemistry Study. *Journal of cell death*, 2018, 11: 1179066018809091.
11. AGID, Yves. Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*, 1991, 337.8753: 1321-1324.
12. JELLINGER, Kurt A. Pathology of Parkinson's disease. *Molecular and chemical neuropathology*, 1991, 14.3: 153-197.
13. FAHN, Stanley, et al. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *ANNALS-NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*, 2003, 991: 1-14.
14. JENNER, Peter. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2003, 53.S3: S26-S38.
15. BEAL, M. Flint. Experimental models of Parkinson's disease. *Nature reviews neuroscience*, 2001, 2.5: 325-332.
16. MOORE, Darren J., et al. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2005, 28: 57-87.
17. CALNE, DonaldB; LANGSTON, J. William. Aetiology of Parkinson's disease. *The Lancet*, 1983, 322.8365-8366: 1457-1459.
18. BERARDELLI, Alfredo, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2001, 124.11: 2131-2146.
19. FEANY, Mel B.; BENDER, Welcome W. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature*, 2000, 404.6776: 394-398.
20. EREKAT, Nour S. Active caspase-3 upregulation is augmented in at-risk cerebellar Purkinje cells following inferior olive chemoablation in the shaker mutant rat: an immunofluorescence study. *Neurological research*, 2019, 41.3: 234-241.
21. OLANOW, C. W.; TATTON, W. G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual review of neuroscience*, 1999, 22.1: 123-144.
22. BRAAK, Heiko, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 2004, 318.1: 121-134.
23. BETARBET, Ranjita; SHERER, Todd B.; GREENAMYRE, J. Timothy. Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays*, 2002, 24.4: 308-318.
24. FORNO, Lysia S. The neuropathology of Parkinson's disease. *Progress in Parkinson Research*, 1988, 11-21.
25. SCHAPIRA, Anthony H.; JENNER, Peter. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2011, 26.6: 1049-1055.
26. CHAUDHURI, K. Ray; HEALY, Daniel G.; SCHAPIRA, Anthony HV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 2006, 5.3: 235-245.
27. KORDOWER, Jeffrey H., et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, 2013, 136.8: 2419-2431.
28. SCHRAG, Anette; JAHANSHAH, Marjan; QUINN, Niall. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2000, 69.3: 308-312.
29. JENNER, Peter; OLANOW, C. Warren. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 1998, 44.S1 1: S72-S84.
30. EREKAT, Nour S. Autophagy precedes apoptosis among at risk cerebellar Purkinje cells in the shaker mutant rat: an ultrastructural study. *Ultrastructural pathology*, 2018, 42.2: 162-169.
31. DUBOIS, Bruno; PILLON, Bernard. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 1996, 244.1: 2-8.
32. EMRE, Murat. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2003, 2.4: 229-237.
33. LEROY, Elisabeth, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, 395.6701: 451-452.

34. SCHAPIRA, A. H. V., et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 1990, 54.3: 823-827.
35. BLESA, Javier, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in neuroanatomy*, 2015, 9: 91.
36. PAULUS, Werner; JELLINGER, Kurt. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1991, 50.6: 743-755.
37. POLITIS, Marios, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Movement Disorders*, 2010, 25.11: 1646-1651.
38. HUBBLE, Jean P., et al. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 1993, 43.9: 1693-1693.
39. JENNER, Peter; OLANOW, C. Warren. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*, 1996, 47.6 Suppl 3: 161S-170S.
40. EREKAT, Nour S. Cerebellar Purkinje cells die by apoptosis in the shaker mutant rat. *Brain research*, 2017, 1657: 323-332.
41. PRINGSHEIM, Tamara, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, 2014, 29.13: 1583-1590.
42. WOOTEN, G. F., et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004, 75.4: 637-639.
43. PARKINSON STUDY GROUP. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351.24: 2498-2508.
44. HUGHES, Andrew J., et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 1992, 55.3: 181-184.
45. WIRDEFELDT, Karin, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*, 2011, 26.1: 1.
46. POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 2008, 15: 14-20.
47. GANDHI, Sonia; WOOD, Nicholas W. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human molecular genetics*, 2005, 14.18: 2749-2755.
48. MARTÍNEZ-MARTÍN, P1, et al. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Movement disorders*, 1994, 9.1: 76-83.
49. REIJNDERS, Jennifer SAM, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2008, 23.2: 183-189.
50. EREKAT, Nour S. Apoptotic mediators are upregulated in the skeletal muscle of chronic/progressive mouse model of Parkinson's disease. *The Anatomical Record*, 2015, 298.8: 1472-1478.
51. FAHN, Stanley; COHEN, Gerald. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Annals of neurology*, 1992, 32.6: 804-812.
52. POSTUMA, Ronald B., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2015, 30.12: 1591-1601.
53. VON CAMPENHAUSEN, Sonja, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15.4: 473-490.
54. MCGEER, Patrick L.; MCGEER, Edith G. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2004, 10: S3-S7.
55. ABOU-SLEIMAN, Patrick M.; MUQIT, Miratul MK; WOOD, Nicholas W. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7.3: 207-219.
56. EMRE, Murat, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2007, 22.12: 1689-1707.
57. BROWN, R. G.; MARSDEN, C. D. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in neurosciences*, 1990, 13.1: 21-29.
58. DICKSON, Dennis W., et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, 2009, 8.12: 1150-1157.
59. DIAS, Vera; JUNN, Eunsung; MOURADIAN, M. Maral. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 2013, 3.4: 461-491.
60. DAWSON, Ted M.; DAWSON, Valina L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 2003, 302.5646: 819-822.