



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Interacción de
consecuencias motoras y
no
motoras en la enfermedad
de Parkinson y
hemiparkinson
experimental**

Alumno/a: Ana Belén Liébana Vilches

Junio, 2022



**UNIVERSIDAD
DE JAÉN**



Trabajo Fin de Grado

**Interacción de
consecuencias motoras y
no
motoras en la enfermedad
de Parkinson y
hemiparkinson
experimental**

Ana

Alumno/a: Ana Belén Liébana Vilches

Jaén, Junio, 2022

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
2. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson.....	4
3. Consecuencias motoras de la enfermedad de Parkinson.....	7
3.1. Bradicinesia.....	7
3.2. Rigidez.....	9
3.3. Temblor en reposo.....	10
3.4. Inestabilidad postural.....	12
3.5. Otros síntomas motores.....	13
4. Consecuencias no motoras de la enfermedad de Parkinson. Alteraciones del sistema nervioso autónomo.....	14
4.1. Disfunción autonómica.....	15
4.1.1. Disfunción cardiovascular.....	16
4.1.2. Disfunción gastrointestinal.....	17
4.1.3. Disfunción urinaria.....	17
4.2. Alteraciones sensitivas.....	18
4.2.1. Alteración del olfato.....	18
4.2.2. Trastornos visuales.....	19
4.2.3. Dolor.....	19
4.3. Trastornos del sueño.....	20
5. Ansiedad y depresión en la enfermedad de Parkinson. Otras consecuencias emocionales.....	21
5.1. Ansiedad y depresión.....	21
5.2. Otras consecuencias emocionales.....	23
5.2.1. Psicosis.....	23
5.2.2. Apatía.....	24
5.2.3. Demencia.....	25
6. Posibilidades terapéuticas.....	26
6.1. Posibilidades terapéuticas para síntomas motores.....	26
6.1.1. Tratamientos farmacológicos.....	26
6.1.2. Tratamientos neuroquirúrgicos.....	27
6.2. Posibilidades terapéuticas para síntomas no motores.....	28
6.3. Otras posibles terapias.....	29
7. Conclusión.....	30
8. Bibliografía.....	31

Resumen.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo resultado de una lesión dopaminérgica de la vía nigroestriatal. La EP presenta tanto una función como un contenido asimétrico de la dopamina (DA), que no solo se manifiesta en conductas motoras sino también en conductas no motoras. Los síntomas motores de la enfermedad incluyen los primarios que son el temblor, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural, y los secundarios como la micrografía, deterioro de la marcha o del habla y déficits del agarre de precisión. Por otro lado, en los no motores destacan la disfunción autonómica, las alteraciones sensitivas, la depresión, la ansiedad y otras consecuencias emocionales como la psicosis, la apatía y la demencia. Todos estos síntomas son responsables de reducir y empeorar la calidad de vida de los enfermos. Para ello, existen una serie de terapias y tratamientos dirigidos a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Estas terapias se centran en paliar tanto síntomas motores como no motores, y comprenden desde tratamientos farmacológicos y neuroquirúrgicos hasta la terapia génica o el ejercicio. En la presente revisión se analizan los aspectos más significativos de la patogenia y tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, dopamina, síntomas motores, síntomas no motores, depresión, ansiedad, tratamientos.

Abstract.

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder resulting from a nigrostriatal dopaminergic lesion. PD presents an asymmetric function and content of dopamine (DA), which not only is manifested in motor behaviors but also in non-motor behavior. The motor symptoms include the primary motor symptoms which are tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability, and secondary motor symptoms such as micrographs, gait or speech impairment and precision grip deficits. On the other hand, among non-motor symptoms we have to highlight autonomic dysfunction, sensory disorders, depression, anxiety and other emotional consequences like psychosis, apathy and dementia. All these symptoms are responsible of a reduced and deteriorated patient quality of life. In order to improve patient quality of life, there are several therapies and treatments. These therapies are focus on palliating both motor and non-motor symptoms, and they cover from pharmacological and neurosurgical treatments to gene therapy or exercise. In this review, the most significant aspects of the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease are analyzed.

Key words: Parkinson's disease, dopamine, motor symptoms, non-motor symptoms, depression, anxiety, treatments.

1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo frecuente, con un impacto significativo en la sociedad, individuos y familiares (Hawley y cols., 2014a; Jagadeesan y cols., 2017).

El nombre de la enfermedad se debe a James William Keys Parkinson. James Parkinson era un médico británico que pertenecía a la comunidad médica de Londres. En 1817, publicó una monografía bajo el título “Essay on the Shaking Palsy” (Ensayo sobre la parálisis agitante), en la que describe los síntomas más característicos y visibles de la enfermedad compartidos en seis pacientes (Lewis, 2012; Santibáñez, 2006).

La EP afecta a 1 o 2 de cada 1000 personas en cualquier momento de sus vidas, siendo más frecuente en los grupos de mayor edad. La EP afecta al 1% de la población mayor de 60 años. La prevalencia de la EP va aumentando con la edad (Fig. 1), pues así se mostró en un metaanálisis de datos mundiales (Pringsheim y cols., 2014; Tysnes & Storstein, 2017).

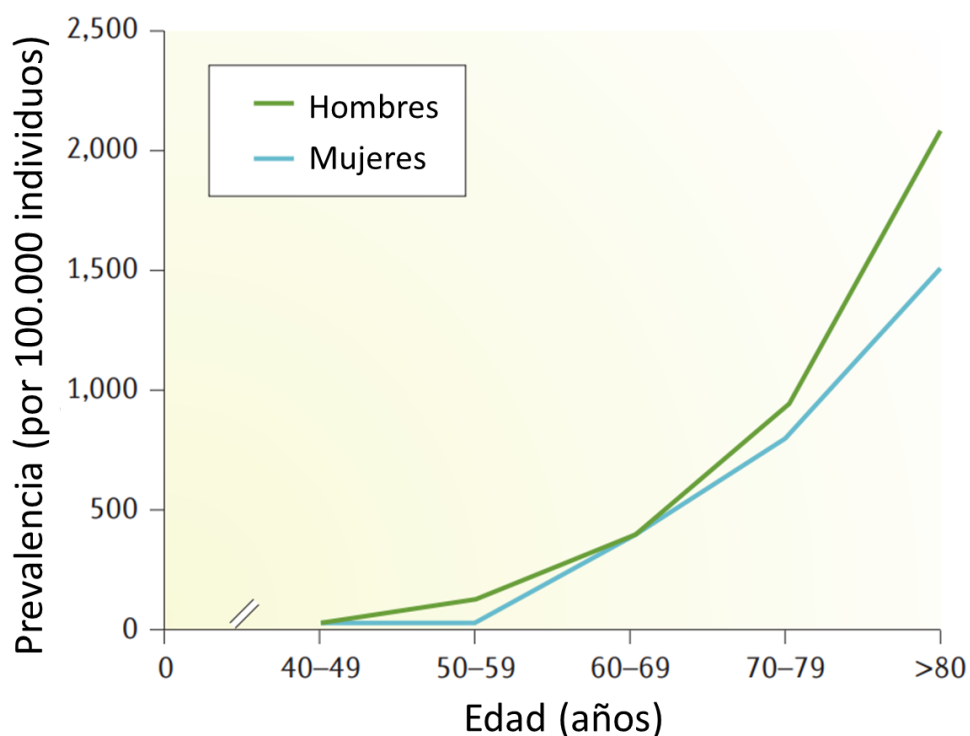


Figura 1. Prevalencia de la EP. Prevalencia de la EP en hombres y mujeres por 100.000 individuos en función de la edad. Se observa como el aumento de la edad se corresponde con un incremento de la prevalencia (Modificada de Poewe y cols., 2017).

La etiología de la EP no se conoce bien, pero en la mayoría de los casos puede que sea multifactorial, causada por la combinación de los factores genéticos y ambientales. Los factores de riesgo se clasifican en genéticos y no genéticos. El riesgo de sufrir EP puede verse incrementado como consecuencia de la exposición a sustancias químicas tóxicas o lesiones craneales. No obstante, diversos factores del estilo de vida se relacionan con un menor riesgo de desarrollar EP. Otro factor importante es el sexo biológico, puesto que las mujeres tienen una tasa de mortalidad más alta y una progresión más rápida de la enfermedad que los hombres. Además, la diferencia de sexo parece estar también implicada en diferentes mecanismos de la patogenia (Cerri y cols., 2019; Simon y cols., 2020; Jagadeesan y cols., 2017).

Esta enfermedad está caracterizada por alteraciones motoras y no motoras que afectan al desarrollo diario y calidad de vida del enfermo de Parkinson. Entre las condiciones motoras destacan la bradicinesia, la rigidez, el temblor y la inestabilidad postural, mientras que en las no motoras destacan una serie de alteraciones autonómicas, cognitivas y emocionales (Marín y cols., 2018; Patel y cols., 2014).

Distintos modelos de EP han permitido estudiar con detalle la enfermedad. Esto se debe en gran parte al uso de roedores, primates no humanos, especies no mamíferas y modelos basados en células, presentando cada uno distintas ventajas y desventajas (Chia y cols., 2020).

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson es una entidad neurodegenerativa, resultado de la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas, cuyo soma se encuentra en el tronco cerebral (Dujardin y Sgambato, 2020). Sin embargo, Ucar y cols. (2021) sugieren que anterior a la pérdida de cuerpos celulares dopaminérgicos tiene lugar la degeneración axonal.

El origen principal de la dopamina (DA) cerebral se encuentra en el mesencéfalo, particularmente en los grupos neuronales A8 y A10 que se corresponden con el área retrorrubral, pars compacta de la sustancia negra (SNpc) y el área Vento Tegmental (AVT). Ambas proyectan sus axones hacia el estriado (de ahí sus implicaciones motoras) y también, entre otras zonas, hacia la corteza prefrontal y áreas del sistema límbico como amígdala e hipocampo (de ahí sus

implicaciones cognitivas y en conductas emocionales) (Fig. 2) (Chinta y Andersen, 2005; Banegas y cols., 2022; Argandoña-Palacios y cols, 2021). Por otro lado, los grupos neuronales dopaminérgicos hipotalámicos A11, A12 y A13, cuyos axones proyectan hacia la médula espinal, podrían estar implicados en las respuestas autónomas neuroendocrinas presentes en la EP (Chinta y Andersen, 2005; Dahlström y Fuxe, 1964; Björklund y Dunnett, 2007; Segarra y cols. 2016). Es interesante el hecho de que, al menos en las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas, se haya demostrado la coexistencia de la DA con aminoácidos y/o neuropéptidos con carácter neurotransmisor (Björklund y Dunnett, 2007), lo que sugiere la participación neuroendocrina que ejercen tales neuronas.

Un aspecto interesante de la enfermedad de Parkinson es su carácter asimétrico, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad (Djaldetti y cols. 2006). Así, está bien demostrada la asimetría en el contenido y función de la DA en seres humanos y animales (Bracha y cols., 1987). Las ratas lesionadas unilateralmente, mediante la inyección unilateral de neurotóxicos que eliminan la DA de un lado del cerebro, rotan manifiestamente hacia el lado contrario al que presenta el hemisferio con mayor nivel de DA estriatal (Shapiro y cols., 1986). No obstante, la DA no sólo participa y exhibe su asimetría en la conducta motora, sino que también está implicada en el control neuroendocrino (Sandyk y cols., 1987) de hecho, como posteriormente veremos, las alteraciones autonómicas son también características de la enfermedad de Parkinson, mostrando asimetrías a diferentes niveles del sistema neuroendocrino (Gerendai y Halasz 2001). Pero además de alteraciones motoras y autonómicas, la EP se caracteriza por alteraciones emocionales y es bien sabido que en el procesamiento emocional la DA juega un importante papel, de manera que su deterioro en la EP repercute en consecuencias que implican, entre otros, a regiones cortico-límbicas relacionadas con tales procesos como corteza prefrontal, hipocampo o amígdala (Chinta y Andersen, 2005). Por otro lado, también se conoce que, en las neuronas dopaminérgicas, la DA coexiste con otros neurotransmisores de carácter peptídico (Merighi, 2002) que obviamente podrían ser también responsables de la patogenia de la EP.

Qué duda cabe de que el conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Parkinson ha avanzado en gran parte gracias al uso de modelos animales que reflejan esta patología, de los que quizá el más utilizado es el inducido mediante la lesión

unilateral de las neuronas dopaminérgicas a través de administración del neurotóxico 6-hidroxidopamina (Przedborski y Ischiropoulos, 2006). (Fig. 2).

Por último y como analizaremos en los siguientes capítulos, es necesario destacar el carácter global de la enfermedad que implica no solamente la interacción intra-hemisférica de múltiples estructuras cerebrales sino también la interacción inter-hemisférica entre tales estructuras y además la conexión de todas ellas con tejidos y funciones periféricas como la función cardíaca (Ramírez-Sánchez y cols., 2021).

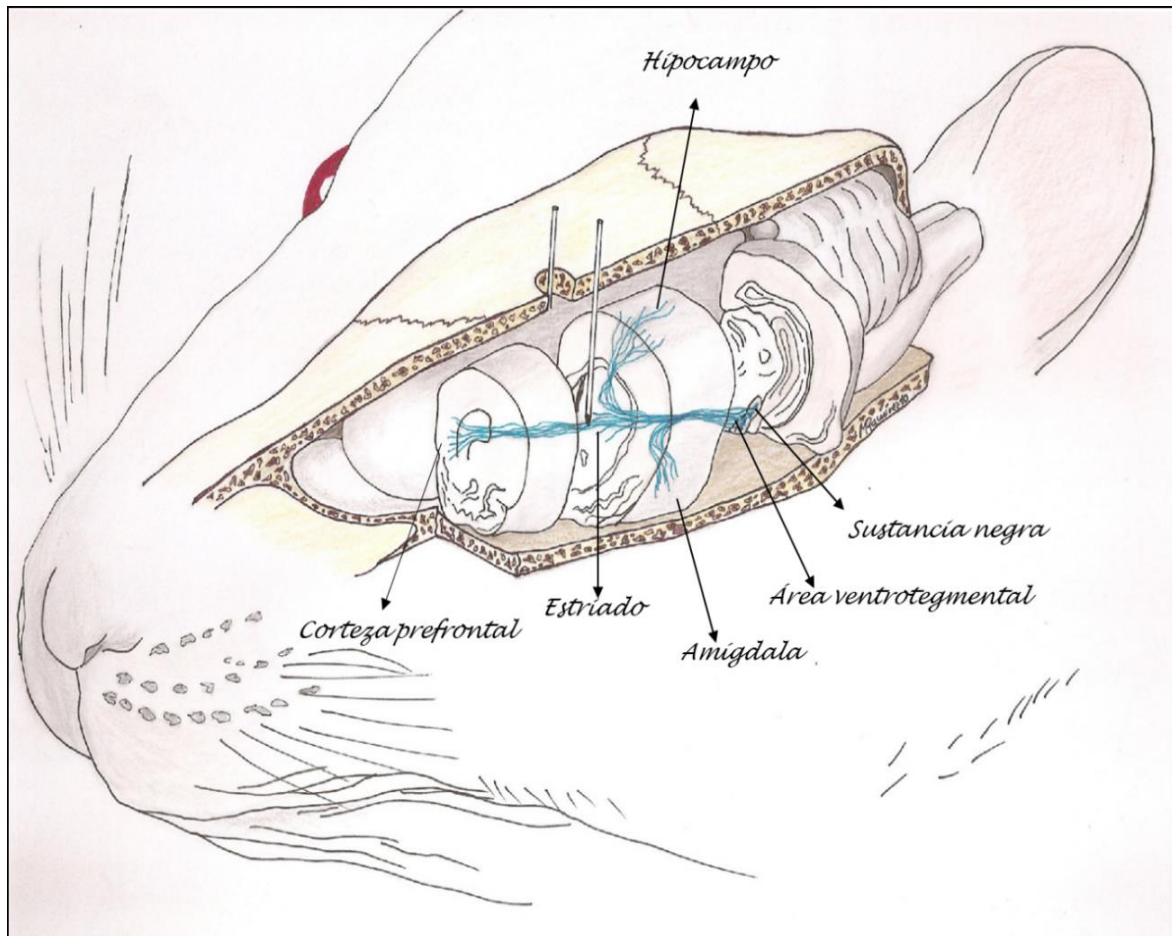


Figura 2. Representación tridimensional del sistema dopaminérgico cerebral. Se indican algunas vías dopaminérgicas que proyectan, desde la sustancia negra y área ventrotegmental mesencefálicas, al estriado, corteza prefrontal, amígdala e hipocampo, y cuyo deterioro podría participar en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Igualmente se representan las cánulas a través de las cuales se administra el neurotóxico 6-hidroxidopamina (6-OHDA) para desarrollar un modelo de hemiparkinson experimental. Una vez inyectada, la neurotoxina es captada por los sistemas de recaptación presentes en las terminaciones axónicas de las neuronas dopaminérgicas. Ya en el interior axonal, la 6-OHDA es transportada vía retrógrada al soma de la neurona. La neurotoxicidad de la 6-OHDA se basa en su potente efecto inhibitor sobre las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que finalmente, y de forma progresiva, produce la muerte por apoptosis de las neuronas dopaminérgicas (Deumens y cols., 2002; Berger y cols., 1991) (Modificado de Banegas y cols., 2022).

3. CONSECUENCIAS MOTORAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Patel y cols. (2014), exponen que las consecuencias motoras o síntomas motores clásicos de la EP son:

- Bradicinesia.
- Rigidez muscular.
- Temblor en reposo.
- Inestabilidad postural.

Los pacientes con EP presentan características motoras diferentes, lo que ha llevado siempre a clasificar la enfermedad en subtipos. Finalmente, bajo consenso se proponen dos subtipos principales de EP: uno con temblor predominante y otro sin dominio de temblor. Cabe destacar la existencia de un subgrupo que manifiestan un fenotipo indeterminado o mixto (Kalia & Lang, 2015).

Blesa y cols. (2021) exponen que la evolución inicial de la EP se puede dividir en tres períodos según el fenotipo motor y la gravedad de la degeneración nigroestriatal:

- 1) Período motor silencioso.
- 2) Período motor prodrómico.
- 3) Período manifestado (diagnóstico).

No solo los síntomas primarios reducen el bienestar diario de los pacientes sino también una serie de alteraciones motoras secundarias como la disfagia, distonía, entorpecimiento del habla, micrografía, trastornos de la marcha y deficiencias en el agarre de precisión (Raza y cols., 2019).

3.1. Bradicinesia.

James Parkinson fue el primero en hacer referencia al término bradicinesia, para describir una de las características principales de la EP (Berardelli, 2001). Berardelli (2001) define la bradicinesia como la lentitud de un movimiento realizado (Fig. 3.1), mientras que Patel y cols. (2014) la definen como la lentitud al iniciar un movimiento. En aquellas tareas en las que se encuentre implicada la motricidad fina, la lentitud será más evidente (Marín y cols., 2018).

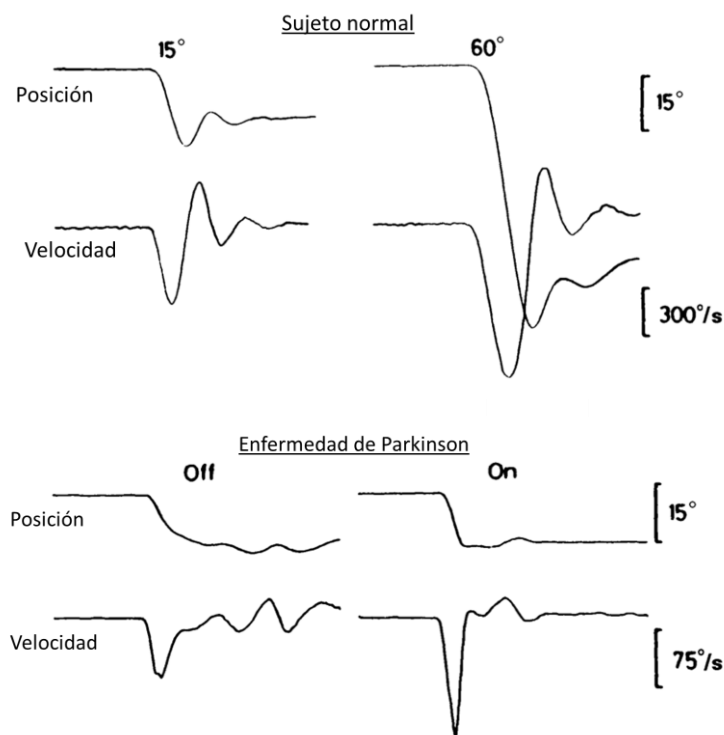


Figura 3.1. Movimientos rápidos realizados en una sola articulación en un sujeto normal y un enfermo de Parkinson. Los movimientos del sujeto con EP son más lentos que en el sujeto normal. Se aprecia comparando la amplitud de movimiento de 15° y 60° y velocidad de 300°/s del sujeto normal, con la velocidad de 75°/s y amplitud de 15° del sujeto con EP con terapia OFF/ON. (Modificada de Berardelli y cols., 2001).

Esta lentitud en sus reacciones o durante la realización de actividades, contribuye principalmente a la disminución del movimiento facial al presentar una expresión facial inmóvil o rígida, trastornos en el habla junto con la lenta capacidad de expresar emociones (Patel y cols., 2014; Marín y cols., 2018). De tal modo que, todo ello puede ser muy evidente con tan solo ver la expresión del paciente o al desvestirse para ser examinado (Lees y cols., 2009). No obstante, la enfermedad también se manifiesta en sialorrea por la dificultad para tragar, mengua en el parpadeo y braceo durante la marcha, entre otros (Marín y cols., 2018). Para muchos pacientes, la bradicinesia supone la condición más frustrante de la enfermedad (Patel y cols., 2014).

Asimismo, una marca distintiva de la EP son las alteraciones de los ganglios basales, abarcando dificultades para planificar, iniciar y ejecutar movimientos que requieran la realización de movimientos secuenciales y simultáneos (Jankovic, 2008; Marín y cols., 2018).

La razón por la que aparece la bradicinesia no ha sido aún desvelada con certeza. No obstante, la principal hipótesis vigente expone que es el resultado de una interrupción de la actividad natural de la corteza motora mediada por la reducción dopaminérgica (Jankovic, 2008).

En el análisis de Berardelli (2001), se sugiere que el déficit principal, como es la lentitud en los movimientos, es consecuencia de la movilización insuficiente de la fuerza muscular durante el inicio del movimiento, a pesar de que otros factores secundarios también puedan influir. En este mismo estudio, se concluye que la bradicinesia parkinsoniana se caracteriza por dos peculiaridades:

- 1) Los pacientes subestiman la fuerza muscular.
- 2) En ocasiones, el déficit mejora al proporcionar señales externas para guiar el movimiento.

Por consiguiente, la bradicinesia parece ser el resultado de la subestimación de los comandos de movimiento en los movimientos generados internamente.

3.2. Rigidez.

La rigidez se puede describir como una mayor resistencia experimentada durante la movilización pasiva de partes del cuerpo, como puede ser la flexión, extensión o rotación sobre una articulación y predominando especialmente en los músculos flexores. En la mayoría de las ocasiones, se acompaña por el fenómeno de “rueda dentada” cuando se superpone el temblor, pero también se puede manifestar como una hipertonia plástica. Esta puede aparecer tanto distal como proximal (Raza y cols., 2019; Jankovic, 2008; Jiménez y cols., 2006; Marín y cols., 2018).

Lee (1989) expone que existen una serie de factores que pueden llegar a contribuir al aumento de la resistencia que se detecta durante la manipulación pasiva de las extremidades de un paciente con Parkinson:

- 1) El paciente es incapaz de relajarse y eliminar con totalidad la activación voluntaria de los músculos.
- 2) Aumento de la rigidez de las extremidades como consecuencia de las características viscoelásticas alteradas de los músculos.
- 3) Co-activación anormal de grupos musculares agonistas-antagonistas.
- 4) Aumento de los reflejos de estiramiento.

Cabe destacar que indudablemente, el factor responsable de la rigidez parkinsoniana es el incremento de la actividad refleja.

Fijando nuestra atención en su asociación con el dolor, debemos destacar el típico dolor de hombro que forma parte de uno de los síntomas iniciales más frecuentes en esta enfermedad (Jankovic, 2008). Estos pacientes, se sienten rígidos y débiles debido a la tensión y contracción permanente de los músculos (Jiménez y cols., 2006). Dicha rigidez especialmente en la zona del cuello y del tronco, supone una flexión corporal (Marín y cols., 2018).

Los mecanismos fisiopatológicos de la rigidez parkinsoniana aún no se conocen completamente, de ahí que podamos encontrar diversas hipótesis. Entre algunos de los posibles mecanismos se contemplan los cambios de excitabilidad en las vías corticales y subcorticales que inducen a una mayor resistencia del huso muscular. Se piensa que el tronco encefálico juega un papel fundamental en el control motor de la postura, por lo que se sugiere que la degeneración de éste sea otro mecanismo factible de la fisiopatología de la rigidez. (Berardelli y cols., 1983; Bologna & Paparella, 2020).

3.3. Temblor en reposo.

Entre los distintos trastornos neurológicos es frecuente la presencia de temblor, como puede ser la manifestación de temblor esencial en la EP. El síntoma más frecuente y reconocible de la EP es el temblor en reposo, es decir, aquel que se produce en reposo. Es el primer síntoma en el 50-70% de los casos, y 3 de cada 4 pacientes con EP lo desarrollan. En cambio, Erro y Stamelou (2017) señalan que en torno a un 25% de los pacientes de EP no desarrollan temblor durante todo el curso de la enfermedad (Helmich y cols., 2013; Jankovic, 2008; Patel y cols., 2014).

El temblor se caracteriza por movimientos involuntarios alternantes sinusoidales de una o más partes del cuerpo, siendo especialmente el de reposo aquel que no se apoya completamente contra la gravedad. Presenta una frecuencia baja de 3-6 Hz junto con una amplitud variable. Inicialmente en el 75% de los casos suele ser unilateral, asimétrico y destacado en la parte distal de una extremidad, pasando después a ser más generalizado. Clásicamente se describe como un movimiento de

“contar monedas” (Raza y cols., 2019; Helmich y cols., 2013; Jankovic, 2008; Patel y cols., 2014; Marín y cols., 2018; Jiménez y cols., 2006).

Algunos factores como la ansiedad, estrés, cansancio, deambulación, actividad motora contralateral o la realización de una tarea mental pueden agudizar este temblor (Jiménez y cols., 2006).

Hallett (2012) hace mención al término de temblor reemergente, pero señala que es controvertido ya que clínicamente parece ser igual que el de reposo y sugiere sustituir el término de temblor de reposo por temblor clásico. Erro y Stamelou (2017) manifiestan que con el avance de la enfermedad aparecen otras formas de temblor conocidas como temblor de acción y temblor postural, pero también tiene lugar una reducción de la intensidad del temblor para favorecer la aparición de los síntomas bradicinéticos.

Helmich y cols. (2013) exponen tres hipótesis para la causa del temblor en la EP, basándose en otro estudio que propone las siguientes hipótesis:

- Hipótesis del marcapasos talámico: la presunción de esta hipótesis se basa en que el marcapasos del temblor se debe a las neuronas talámicas únicamente.
- Hipótesis del marcapasos de los ganglios basales: en este caso el marcapasos del temblor es el circuito de los ganglios basales.
- Hipótesis del regulador de intensidad: sugiere que los ganglios basales desencadenan episodios de temblores, mientras que el circuito cerebelo-talamo-cortical modula la amplitud del temblor.

Esta última hipótesis, coincide con la hipótesis que describe Hallet (2012) en su estudio para la causa del temblor.

Hallet (2012) correlaciona el temblor en los pacientes de EP con el agotamiento de la dopamina en el globo pálido y no en el cuerpo estriado, siendo, por lo tanto, una lesión separada de la degeneración de la vía nigroestriatal. Por otro lado, mediante resonancia magnética funcional los ganglios basales (globo pálido y putamen) son activos al comienzo del temblor; sin embargo, el circuito cerebeloso tiene actividad correlacionada con la magnitud del temblor en desarrollo (Fig. 3.3).

Finalmente, Hallet (2012) concluye con la hipótesis de que debe de existir una patología de los ganglios basales para que haya temblor, pero considerando que el temblor se produce de forma más directa por las vías del cerebelo (Fig. 3.3).

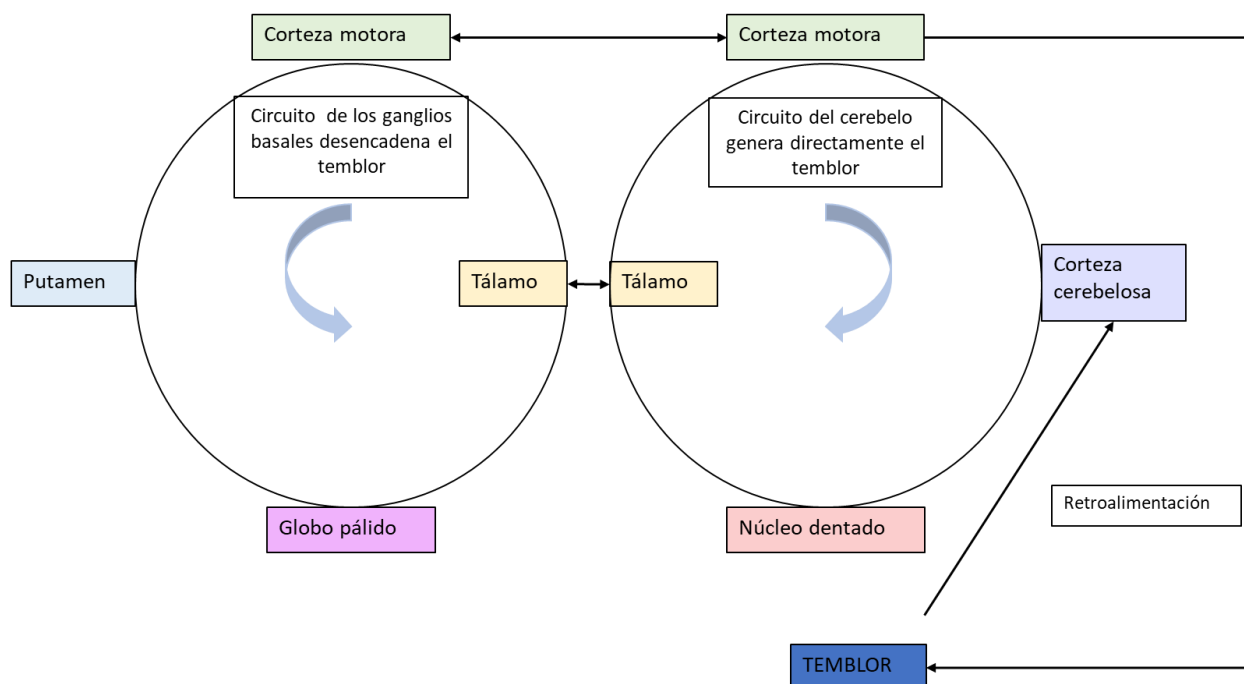


Figura 3.3. Ilustración de como el circuito de los ganglios basales puede desencadenar el temblor y el circuito del cerebelo impulsarlo directamente (Modificado de Hallet, 2012).

3.4. Inestabilidad postural.

La postura y el equilibrio son la base sobre la que se ejecutan la postura erguida y la marcha. La inestabilidad postural es la aparición gradual y tardía de alteraciones en el equilibrio y la coordinación, comprometiendo la capacidad de mantener o cambiar de postura (Kim y cols., 2012; Patel y cols., 2014; Jiménez y cols., 2006).

A pesar de su tardía aparición en la EP, marca el inicio de una discapacidad severa, siendo un síntoma muy incapacitante que altera la calidad de vida del paciente. Generalmente se manifiesta en las últimas etapas de la EP y es más común en los pacientes que presentan una progresión rápida de la enfermedad (Jankovic, 2008; Jiménez y cols., 2006; Crouse y cols., 2016; Bloem, 1992; Kim y cols., 2012).

La inestabilidad postural es una de las causas más comunes de caídas. Así se puede ver en un estudio, en el que se observa que el 51% de los pacientes con EP cayeron al menos una vez a diferencia del 15% del grupo control. De tal manera que la inestabilidad postural puede ser considerada una razón de riesgo de caídas (Bloem y cols. 1992; Gnädinger y cols., 2011).

La fisiopatología es bastante compleja, siendo las deficiencias posturales evaluadas mediante diversos sistemas cuantitativos de laboratorio o pruebas de observación clínica. Algunos investigadores plantean lesiones dopaminérgicas y no dopaminérgicas como responsables de déficits posturales y de equilibrio en la EP. Otras hipótesis involucran deficiencias noradrenérgicas en el locus coeruleus, además de colinérgicas y glutamatérgicas en el núcleo pedunculopontino (Kim y cols., 2012).

3.5. Otros síntomas motores.

Los síntomas motores secundarios como la micrografía, trastorno del habla o la marcha, se encuentran relacionados con síntomas motores elementales (Moustafa y cols., 2016).

Los déficits en la escritura se relacionan directamente con una reducción del tamaño de ésta, conocida como micrografía. En un estudio de 26 sujetos con la misma edad, siendo la mitad sujetos con EP y la otra mitad sujetos control, se pretendía conocer si los tamaños superiores a 1,5 cm causaban diferentes relaciones con la duración del accidente cerebrovascular de enfermos de Parkinson. Los resultados obtenidos mostraron que cuando el tamaño excede el valor de 1,5 cm tiene lugar una reducción progresiva, en el caso de los pacientes con EP. Por lo tanto, existe una propuesta de utilizar la escritura a mano como herramienta de diagnóstico temprana para la EP (Van Gemmert y cols., 2003; McLennan y cols., 1972; Rosenblum y cols., 2013; Moustafa y cols., 2016).

El trastorno del habla se puede relacionar con otros síntomas como puede ser la bradicinesia. La correlación de esta perturbación del habla con los síntomas de la marcha, se puede deber al requerimiento mutuo de la coordinación de diferentes efectos motores. El habla en la EP suele ser hipofónica (suave) y monótona. En ocasiones también se puede manifestar tartamudeo o el habla arrastrada e incomprensible conocida como disartria. En diversos estudios se han encontrado alteraciones en los movimientos de labios y mandíbulas de pacientes con EP y a mayor demanda lingüística más interrupciones se sucederán (Moustafa y cols., 2016; Robbins y cols., 1986; Connor y cols., 1989; Maner y cols., 2000; Anderson y cols., 1999).

El deterioro de la marcha es general entre los pacientes con EP, con arrastre de los pies, giro inestable o en bloque, etc. Esta alteración de la marcha a su vez, se puede ver afectada por la congelación, aunque dicha congelación no sólo afecte a las piernas sino también a brazos y párpados. Asimismo, el trastorno de la marcha se podría relacionar con la inestabilidad postural, la rigidez e incluso la bradicinesia; favoreciendo muchas de estas características, posibles caídas (Bloem y cols. 1992; Jankovic, 2008).

La presencia de déficits en el agarre de precisión también es común en la EP. El agarre de precisión se caracteriza por el agarre formado por el dedo índice y el pulgar con el objetivo de sujetar un objeto y también se puede utilizar como herramienta de diagnóstico (Napier, 1956; Fellows y cols., 1998; Moustafa y cols., 2016).

4. CONSECUENCIAS NO MOTORAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

En las últimas décadas se ha escrito mucho sobre el “descubrimiento” de las consecuencias no motoras de la EP, pero muchas de estas alteraciones ya fueron reconocidas y descritas anteriormente por el mismo James Parkinson (Pfeiffer, 2015).

El diagnóstico de la EP se inicia con la observación de las consecuencias motoras. Sin embargo, se conoce que estas manifestaciones motoras están precedidas por la fase pre-motora de la EP, en la que pueden comenzar muchas de las manifestaciones no motoras (Fig 4). Los síntomas no motores (SNM) son muy comunes entre los pacientes con EP, de hecho, lo podemos observar en el estudio de Witjas y cols. (2002) en el que todos los pacientes afirmaban haber sufrido al menos un tipo de SNM, manifestando el 28% de ellos que estos síntomas suponían un mayor grado de discapacidad que los síntomas motores. La edad, la gravedad de la enfermedad y los síntomas motores predominantes, contribuyen a la determinación del tipo y la gravedad de los SNM (Uc y cols., 2011; Pfeiffer, 2015; Sauerbier y cols., 2016; Adler & Beach, 2016).

En los SNM podemos incluir: disfunción autonómica, depresión, fobias sociales, baja presión sanguínea, miedo y ansiedad, ataques de pánico, pérdida de sentido del olfato, fatiga, trastornos del sueño, estreñimiento, etc (Fig 4). Los SNM aparecen

debido a la presencia de lesiones leves tanto de la vía mesolímbica como de la mesocortical y la afectación de los sistemas no dopaminérgicos (Janakiraman y cols., 2016; Jagadeesan y cols., 2017; Kalia & Lang, 2015).

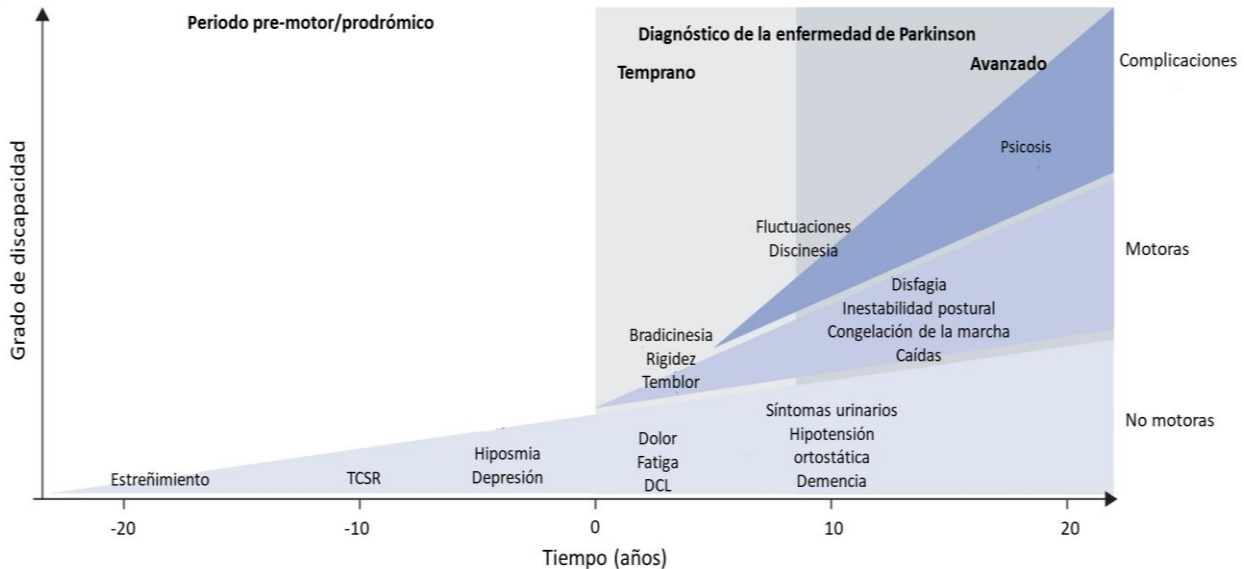


Figura 4. Síntomas clínicos y evolución temporal de la progresión de la enfermedad de Parkinson. En el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson existe un periodo pre-motor o prodrómico caracterizado por síntomas no motores, que puede comenzar hasta 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas motores de la enfermedad. La figura nos muestra el grado de discapacidad y los síntomas que aparecen durante la progresión de la enfermedad en el tiempo (diagnóstico temprano y avanzado) (Modificado de Kalia y Langs., 2015).

A continuación, llevaremos a cabo una breve descripción sobre algunos de los SNM más comunes, a excepción de la depresión y la ansiedad que, entre otros, serán descritos en el siguiente capítulo.

4.1. Disfunción autonómica.

La disfunción autonómica presenta cierta relevancia en la EP, al ser muy común y verse afectada en muchos de sus aspectos (Pfeiffer, 2015). Esta puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad y algunas de sus facetas como el estreñimiento puede hacerse evidente en años o incluso décadas antes de la disfunción motora (Pfeiffer 2015). En el estudio de Pablo-Fernandez y cols. (2017) se observa que un

desarrollo temprano de la disfunción autonómica presenta una estrecha asociación con una supervivencia menor y una peor progresión de la enfermedad.

La presencia de lesiones noradrenérgicas post-ganglionares del sistema simpático como consecuencia de la EP, parece conllevar la alteración autonómica con pérdida de noradrenalina en el sistema nervioso simpático (Segarra y cols., 2016; Sandyk y cols., 1987; Goldstein, 2003).

La disfunción autonómica en la EP cubre un amplio espectro que incluye disfunciones cardiovasculares, gastrointestinales, urológicas, sexuales y termorreguladoras (Pfeiffer, 2020).

4.1.1. Disfunción cardiovascular.

La disfunción autonómica cardiovascular en la EP se puede caracterizar tanto por lesiones pre-ganglionares como post-ganglionares, siendo la combinación de ambas, el precursor del desarrollo de la hipotensión ortostática en la EP. Esta anomalía cardíaca puede ocurrir hasta en el 80% de los enfermos de EP, provocando en la mayoría de los pacientes un impacto significativo sobre la calidad de vida en los casos más avanzados (Goldstein, 2000; Goldstein, 2003; Pfeiffer, 2020; Adler & Beach, 2016).

La hipotensión ortostática se define como la caída de entre 20 o 30 mmHg en la presión arterial sistólica al elevarse para ponerse de pie desde la posición supina. En la EP es el aspecto más ampliamente conocido, aunque muchos de sus pacientes serán asintomáticos. El síntoma más frecuente y clásico que sufren los pacientes es el mareo al ponerse de pie, apareciendo poco después de ponerse en pie o de forma más tardía. Otros pacientes pueden experimentar otros síntomas como visión borrosa o pensamientos confusos en lugar de mareo (Salawu y cols., 2010; Pfeiffer, 2015, 2020).

Los pacientes con EP también pueden experimentar hipertensión nocturna e hipotensión postprandial. Por un lado, fijando nuestra atención en la hipertensión nocturna en la EP, se ha demostrado que está relacionada con daños a nivel de órganos y mayor riesgo de accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares. Por otro lado, la hipotensión postprandial puede desarrollarse 15 minutos después de consumir alimentos ricos en hidratos de carbono y permanecer hasta 3 horas después (Fanciulli y cols., 2012; Schapira y cols., 2017; Pfeiffer, 2015).

4.1.2. Disfunción gastrointestinal.

La disfunción gastrointestinal tiene lugar a lo largo de todo el tracto gastrointestinal en la EP e incluye ciertos rasgos característicos como pueden ser: exceso de saliva, disfagia (dificultad para deglución), gastroparesia, estreñimiento, náuseas, sobre-crecimiento de bacterias en el intestino delgado. Algunos de estos síntomas fueron observados en la investigación de Edwards y cols. (1991), mediante el estudio de la prevalencia de síntomas gastrointestinales en enfermos de Parkinson y un grupo control. Posteriormente otros estudios acabarían confirmando dichos síntomas (Pfeiffer, 2015, 2020; Fasano y cols., 2015; Edwards y cols., 1991).

La causa de la disfunción gastrointestinal no se comprende bien y puede implicar cambios patológicos y bioquímicos tanto extrínsecos como intrínsecos (Schapira y cols., 2017).

Una saciedad temprana, reducción del apetito, distensión abdominal, náuseas, vómitos y pérdida progresiva de peso pueden aparecer en pacientes con EP como consecuencia de una gastroparesia (Pfeiffer, 2015).

La sialorrea puede causar babeo tanto de día como de noche. El babeo frecuente aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes con EP, y más del 20% babeo diurno. La sialorrea aumenta el riesgo de neumonía por aspiración, ya que el babeo tiene también un impacto social sobre la persona, como puede ser la vergüenza (Chen y cols., 2020).

En más del 80% de los pacientes con EP existe un aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal, de ahí que el estreñimiento sea una de las quejas más comunes entre estos pacientes. Asimismo, se asocia con un riesgo futuro de EP. Esto probablemente se deba a una patología con cuerpos de Lewy en el plexo mientérico y una denervación simpática colónica (Park & Stacy, 2009; Cersosimo & Benarroch, 2008; Uc y cols., 2011).

4.1.3. Disfunción urinaria.

La disfunción urinaria puede desarrollarse de manera temprana en la EP, pero se va haciendo más frecuente a medida que avanza la enfermedad. Los síntomas urinarios son muy comunes entre los enfermos de EP los podemos ver en el estudio de Campos-Sousa y cols. (2003) en el que se llevó a cabo la evaluación de la

prevalencia de síntomas del tracto urinario inferior en la EP. Para ello fueron examinados 61 pacientes con Parkinson y 74 sujetos en el grupo control. El 39,3% de los pacientes con EP presentaban síntomas urinarios en comparación del 10,8% del grupo control. El síntoma irritativo más frecuente entre los enfermos de Parkinson fue la nicturia, con frecuencia e incontinencia urinaria (Schapira y cols., 2017; Pfeiffer, 2015).

La disfunción urinaria en la EP incluye nicturia y aumento de la frecuencia y urgencia de la micción, así como vaciado incompleto de la vejiga (Pfeiffer, 2015; Park & Stacy, 2009).

Las vías dopaminérgicas nigroestriatales influyen en el reflejo de la micción. La disfunción de la vesícula en la EP, puede sugerir una asociación entre células del sistema dopaminérgico nigroestriatal con trastornos motores específicos. Las proyecciones dopaminérgicas de la médula espinal en el área ventrosegmental (AVT, grupo celular A10), la corteza límbica y el hipotálamo (grupo A11) pueden estar implicadas en la disfunción urinaria en la EP (Sakakibara y cols., 2015; Segarra y cols., 2016).

4.2. Alteraciones sensitivas.

4.2.1. Alteración del olfato.

La disfunción del olfato es una característica frecuente y temprana de la EP (Bohnen y cols., 2008). De ahí que sea un marcador precoz y sensible de la fase preclínica de la EP (Doty, 2012b). A pesar de que el deterioro del olfato sea común en la EP, la mayoría de los pacientes a menudo no son conscientes de la presencia del déficit (Fullard y cols., 2017). El desarrollo de anomalías del olfato en la EP se encuentra asociado a una progresión más grave y rápida de la enfermedad (Cavaco y cols., 2015).

La causa de este déficit es probable que sea por una patología en el bulbo olfatorio (Blesa y cols., 2021). El papel que juega la DA en la producción de la patología del sistema olfativo es enigmático, pues la sobreexpresión de células dopaminérgicas dentro de la capa glomerular del bulbo es una característica común de la EP y de la mayoría de los modelos animales de la EP (Doty, 2012a).

Entre los déficits olfatorios cabe destacar la hiposmia o anosmia, debido a que se desarrolla en más de un 90% de enfermos de Parkinson. La hiposmia es la reducción del sentido del olfato, mientras que la anosmia es la pérdida completa. La anosmia en la EP se asocia con una insuficiencia barorrefleja y denervación noradrenérgica del corazón y otros órganos. El desarrollo de la hiposmia puede reflejar la evolución de la distribución y propagación de cuerpos de Lewy en la EP desde la médula inferior como es descrito en el estudio de Braak y cols (2003).

4.2.2. Trastornos visuales.

En la clínica, es muy común que pacientes con EP manifiesten sufrir problemas de visión. De hecho, algunos estudios indican que más de un 78% de los enfermos de Parkinson sufren alteraciones visuales (Schapira y cols., 2017).

En el estudio de Safranow y cols. (2014), se observaron algunas anomalías que surgen del contexto de la EP como sensibilidad de contraste reducida, discriminación del color deteriorada, insuficiencia de convergencia, síndrome del ojo seco, mayor frecuencia de blefaritis seborreica y catarata nuclear y subcapsular posterior. Otras alteraciones también mencionadas por varios autores son la capacidad de reconocer rostros, la expresión facial emocional con mayor deterioro para las emociones negativas, percepción de movimiento (Weil y cols., 2016; Levin y cols.1991; Sprengelmeyer y cols., 2003; Suzuki y cols., 2006; Pfeiffer, 2015; Safranow, 2014).

No podemos olvidar mencionar las alucinaciones visuales, consideradas síntomas tardíos de la EP, aunque aparecen de forma más leve al inicio de la enfermedad. Los mecanismos fisiopatológicos no están aún claros, pero un estudio sugiere que las alucinaciones visuales en pacientes con EP parecen estar asociadas con un adelgazamiento de las capas internas de la retina y posiblemente, con una agudeza visual reducida. La cadena causal de las alucinaciones visuales es compleja y varía entre pacientes (Visser y cols., 2020; Diederich, 2021).

4.2.3. Dolor.

El dolor, a pesar de ser un síntoma frecuente en la EP, está poco estudiado (Nègre-Pagès y cols., 2008). Es importante tenerlo en cuenta ya que es angustiante y puede llegar a ser lo suficientemente intenso como para ensombrecer los síntomas

motores (Ford, 2010). El dolor en la EP se ha clasificado en cinco categorías (Pfeiffer, 2015):

- 1) Dolor músculo-esquelético.
- 2) Dolor radicular o neuropático.
- 3) Dolor relacionado con la distonía.
- 4) Dolor central o primario parkinsoniano.
- 5) Dolor acatísico (acatísia: imposibilidad de mantenerse quieto).

La mayoría de los pacientes desarrollan sobre todo dolor muscular y articular. Además, en todas sus categorías parece agravarse con la duración y severidad de la enfermedad y la depresión (Jagadeesan y cols., 2017).

Nègre-Pagès y cols. (2008), llevando a cabo una investigación con el objetivo de informar de la prevalencia de dolor crónico en pacientes con EP, encontraron que un 40% de los enfermos presentaban dolor crónico. De hecho, lo asocian, tanto con una mayor depresión, así como con mayores complicaciones motoras.

Algunos autores manifiestan que la degeneración cortical generalizada de cuerpos de Lewy afecta a áreas del sistema central del procesamiento del dolor, entre las que se incluye a la corteza insular, la amígdala, el hipotálamo y giro cingulado (Park & Stacy, 2009).

4.3. Trastornos del sueño.

La presencia de alteraciones del sueño, son muy frecuentes en pacientes con EP y tienen un importante impacto negativo sobre su calidad de vida. Las categorías de trastornos del sueño en enfermos de Parkinson abarcan el insomnio, trastornos de la somnolencia diurna, trastornos respiratorios y del movimiento relacionados con el sueño, etc. Esta heterogeneidad fenotípica del sueño podría reflejar la heterogeneidad de las alteraciones motoras de la EP (Stefani & Högl, 2019; Schrempf y cols., 2014).

La EP se encuentra influenciada por el ritmo circadiano, de tal manera que los pacientes están expuestos a experimentar alteraciones diurnas en sus síntomas motores y no motores. Se asocia con un cambio del sueño diurno y frecuentes despertares nocturnos (Bonuccelli y cols., 2000; Niwa y cols., 2011; Park & Stacy, 2009).

El trastorno de conducta del sueño REM es una parasomnia caracterizada por conductas de promulgación de sueños y pérdida de atonía muscular durante el sueño REM. Numerosos estudios han demostrado que este trastorno puede ser un factor importante de riesgo. En la EP, se asocia con un perfil cognitivo más deteriorado por lo que probablemente pueda existir una neurodegeneración más severa y generalizada (Jozwiak y cols., 2017; Lin & Chen, 2018; Blesa y cols., 2021).

5. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON OTRAS CONSECUENCIAS EMOCIONALES.

5.1. Ansiedad y depresión.

La depresión y la ansiedad son características comunes y clínicamente importantes de la EP. A menudo coexisten en pacientes con EP (Martínez-Martín & Damián, 2010; Burn y cols., 2011).

Ambas son multifactoriales con factores complejos y variables que probablemente contribuyen al inicio y mantenimiento de los síntomas (Burn y cols., 2011).

Las alteraciones depresivas en la EP contemplan depresión mayor y menor, y distimia (Tabla 5.1). La ansiedad puede presentarse a través de ataques de pánico, fobias o trastornos de ansiedad generalizados (Tabla 5.1) (Martínez-Martín & Damián, 2010; Pellicano y cols., 2007).

La microbiota intestinal parece jugar un papel subyacente en la ansiedad y la depresión. Actualmente se está centrando bastante atención en el papel del microbioma gastrointestinal en las distintas condiciones neuropsicológicas, ya que puede suponer una herramienta para comprender mejor la patogénesis de la EP y enfocar nuevas terapias (Luna & Foster, 2015; Foster & McVey Neufeld, 2013).

La depresión es una de las enfermedades psiquiátricas más comunes con etiología multifactorial. La depresión, al igual que el cambio de humor, es una retroalimentación natural, comúnmente diagnosticada como consecuencia de un nivel más bajo de señales en el cerebro de enfermos de EP que controlan el estado de ánimo (Socała y cols., 2021; Jagadeesan y cols., 2017).

Los signos de depresión incluyen: una visión negativa de uno mismo, del entorno y del futuro, pérdida de motivación, energía e intereses, falta de sueño y memoria y una disminución del hambre. No obstante, definir la depresión en personas con EP es complejo, debido a la superposición de los síntomas de la EP con los de los síndromes depresivos. Los síntomas centrales de la depresión en la EP son tristeza, estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, sentimientos de inutilidad y culpa (Jagadeesan y cols., 2017; Veazey y cols., 2005; Dujardin & Sgambato, 2020).

La ansiedad es una condición psicosocial frecuente relacionada con la EP, que contribuye a un aumento de la discapacidad y deterioro de la calidad de vida (Dissanayaka y cols., 2014; Lutz y cols., 2016).

La prevalencia de la ansiedad en pacientes con Parkinson abarca desde un 25% hasta un 43%. Asimismo, una mayor ansiedad se encuentra asociada con una etapa más avanzada y grave de la enfermedad (Reynolds y cols., 2017; Dissanayaka y cols., 2014).

Los principales síntomas de la ansiedad en la EP son incapacidad para relajarse, sentirse tenso, preocupación excesiva, inquietud. Sin embargo, también se han observado palpitaciones, dificultad en la respiración, sudoración, déficits de regulación emocional, irritabilidad, alteraciones para conciliar el sueño, etc. Cabe destacar que se asocia con un aumento subjetivo de síntomas motores que implican problemas en la marcha y discinesias (Weiss & Pontone, 2019; Dujardin & Sgambato, 2020).

Subtipos de ansiedad.

- Trastorno de ansiedad generalizado.
- Pánico.
- Fobias (fobias sociales, agorafobia).
- Trastornos fóbicos.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Trastornos de ansiedad no especificados.

Subtipos de depresión.

- Depresión mayor.
- Depresión menor.
- Distimia.

Tabla 5.1. Principales trastornos afectivos en la EP (Tomada de Martínez-Martín & Damián., 2010).

5.2. Otras consecuencias emocionales.

5.2.1. Psicosis.

La psicosis es parte del espectro de trastornos neuropsiquiátricos encontrados en pacientes con EP, por lo que es una característica común (Chang & Fox, 2016; Schneider y cols., 2017).

La psicosis en la EP comprende las alucinaciones visuales, en menor medida auditivas y otro tipo conocido como fenómenos alucinatorios menores. Los fenómenos alucinatorios menores abarcan ilusiones, alucinaciones pasajeras (sentir cómo algo está pasando en el campo visual exterior) y de presencia (sensación de que alguien está cerca), y delirios. Las alucinaciones visuales en la EP pueden ser bastante complejas a medida que avanza la enfermedad, generalmente suelen ser vívidas y bien formadas visualizando animales, personas u objetos o líneas (Fig. 5.2.1) (Schneider y cols., 2017; Chang & Fox, 2016; Dujardin & Sgambato, 2020).

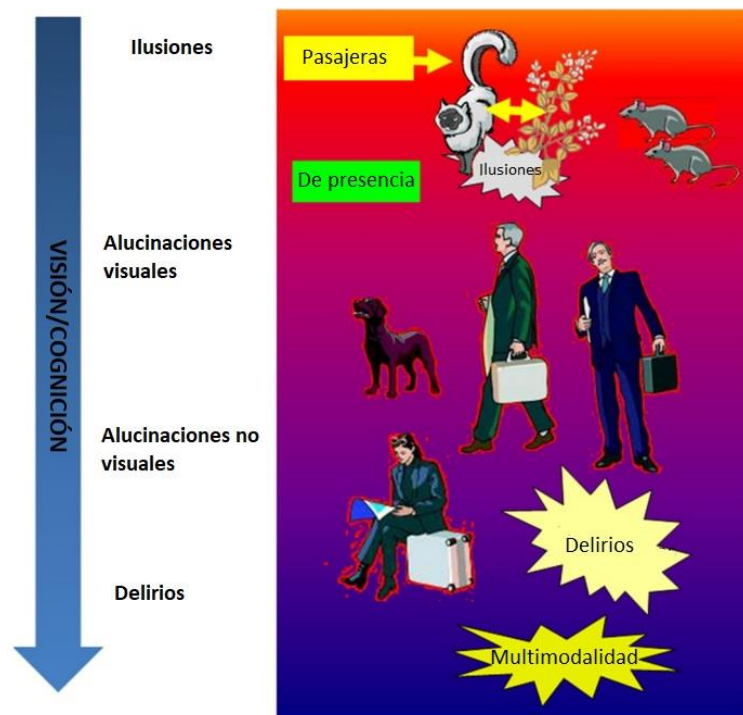


Figura 5.2.1. En el fondo naranja rojo (arriba de la figura) encontramos los tempranos síntomas experimentados: alucinaciones de pasaje, ilusiones (ilustradas al ver la rama de un árbol como un gato) y alucinaciones de presencia. En el fondo morado aparecen síntomas que suceden más tarde en la EP como son las alucinaciones visuales de animales o personas. En el fondo morado-azul se presenta la

pérdida del reconocimiento de las alucinaciones con el avance de la enfermedad, con la aparición de delirios y otras alucinaciones multimodales. La flecha azul de la izquierda representa el deterioro cognitivo, desde azul oscuro (cognición/visión intacta) a azul claro (cognición/visión deteriorada) (Modificada de Ffytche & Aarsland., 2017).

La fisiopatología de la psicosis es compleja y aún no es clara. No todos los pacientes desarrollarán todos los síntomas psicóticos, y parece que factores intrínsecos y extrínsecos contribuyen a su aparición. Su aparición se ha considerado tradicionalmente como un fenómeno inducido por fármacos dopaminérgicos, pero es evidente que también contribuyen algunos factores intrínsecos como cambios neuroquímicos y estructurales (Williams-Gray y cols., 2006; Zahodne & Fernandez, 2008).

5.2.2. Apatía.

La apatía es un trastorno neuropsiquiátrico que incluye un conjunto de manifestaciones conductuales, afectivas y cognitivas, como reducción del interés en la participación de las actividades diarias, pérdida de iniciativa, falta de perseverancia, indiferencia, etc. Conceptualmente, puede surgir de la contribución variable de cuatro componentes principales de comportamiento como son el síndrome de deficiencia de recompensa, angustia emocional, disfunción ejecutiva y fallo de autoactivación (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2017; Dujardin & Sgambato, 2020; Bono y cols., 2021). García-Ramos y cols. (2010) clasifica la apatía en tres subtipos diferentes:

- Apatía emocional.
- Apatía cognitiva.
- Apatía por déficit de autoactivación.

En la EP hasta un 40% de los pacientes sufren apatía y puede manifestarse desde etapas tempranas de la enfermedad. Existe una tendencia a aumentar su prevalencia y gravedad en etapas posteriores. La apatía generalmente acompaña a la depresión, pero en casi la mitad de los casos ocurre como un fenómeno aislado. Asimismo, se asocia con edad avanzada, peor función cognitiva, depresión, aumento de síntomas motores, discapacidad más severa y menor calidad de vida (Santangelo y cols., 2013; den Brok y cols., 2015; Weiss & Pontone, 2019). Las personas con EP pueden presentar (Mele y cols., 2020):

- Apatía pura.
- Apatía con depresión.
- Apatía con deterioro cognitivo.
- Apatía post-DBS.

En la fisiopatología de la apatía en la EP se han estudiado vías adrenérgicas, dopaminérgicas como la nigroestriatal y mesocortical-límbica, colinérgicas, la disfunción de la vía prefrontal dorsolateral y parte dorsal del núcleo caudado, todo ello debido a que existen variaciones dependiendo del paciente y tipo de apatía. Por lo tanto, la causa de la apatía no puede ser considerada como un único mecanismo (García-Ramos y cols., 2010).

5.2.3. Demencia.

La demencia asociada a la enfermedad del Parkinson se define como el deterioro cognitivo que ha alcanzado un estado de demencia y que aparece en el contexto de una EP preexistente. Se considera como el mayor predictor de calidad de vida en la EP (Eichhorn & Oertel, 2001; García-Ptacek & Kramberger, 2016).

Sezgin y cols. (2019), en una revisión sistemática de varios estudios sobre la prevalencia de la demencia en la EP, revelan una prevalencia comprendida entre un 24% y 31%. Cabe destacar que es un problema común y está asociado con una morbilidad y mortalidad significativas (Docherty & Burn, 2010).

Las manifestaciones clínicas de la demencia en la EP consisten en el deterioro cognitivo, cambios de comportamiento, síntomas autonómicos y trastornos del ciclo sueño-vigilia. Es un síndrome disejecutivo caracterizado por deterioro en la planificación, pensamiento abstracto, flexibilidad mental y apatía; que presenta un deterioro prominente y temprano de las funciones visuoespaciales y de atención, memoria episódica parcialmente deteriorada y funciones básicas del lenguaje preservadas (Sezgin y cols., 2019; Hanagasi y cols., 2017).

En cuanto a los dominios cognitivos deteriorados de la demencia en la EP podemos incluir la atención, memoria, funciones visuoespaciales, lenguaje. También es común encontrar otros síntomas neuropsiquiátricos y de comportamiento como pueden ser la bradifenia, apatía, psicosis, alucinaciones y depresión (Weiss & Pontone, 2019; Emre y cols., 2007; Robottom & Weiner, 2009).

La base biológica de la demencia en la EP sigue siendo problemática. Diversos estudios sugieren que la degeneración de los cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y estructuras límbicas parece ser el principal cambio patológico asociado con la demencia en el Parkinson. También se plantea una contribución del déficit colinérgico al deterioro cognitivo (Emre, 2003).

6. POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS.

Ninguno de los tratamientos investigados hasta la fecha ha sido un tratamiento de fondo clínicamente probado. Actualmente, el enfoque de las estrategias terapéuticas de la EP se basan generalmente en el alivio de los diferentes síntomas tanto motores como no motores y algunas estrategias neuroprotectoras. (Vijiaratnam y cols., 2021; Valadas y cols., 2014; Hughes & Burn, 2006).

6.1. Posibilidades terapéuticas para síntomas motores.

6.1.1. Tratamientos farmacológicos.

Las principales terapias para los síntomas motores durante muchos años han sido los tratamientos farmacológicos, en particular terapias dopaminérgicas y no dopaminérgicas. Actualmente estas terapias continúan basándose en el reemplazo de DA (Dong y cols., 2016; Aminoff, 1994; Kulisevsky y cols., 2018).

Por un lado, en las terapias dopaminérgicas se incluyen los fármacos levo-dopa, levo-dopa más inhibidores de la dopa-descarboxilasa (DDC-I), inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT), inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B y agonistas de la DA (Dong y cols., 2016).

La levo-dopa (L-dopa) es un precursor químico de la DA y es considerada el fármaco más eficaz para tratar los síntomas motores de la EP, ya que la L-dopa atraviesa la barrera hematoencefálica mientras que la DA no lo hace. Este fármaco corrige el déficit de DA en la EP y disminuye considerablemente los síntomas motores (Hisahara & Shimohama, 2011; di Stefano & Marinelli, 2021).

Los agonistas de la DA son compuestos químicos que se unen a los receptores de DA en ausencia del neurotransmisor endógeno DA. Su efecto farmacológico se basa en la activación directa de los receptores de DA, y actualmente se consideran fármacos de primera elección en enfermos de EP nuevos y jóvenes con el objetivo de retrasar el inicio del tratamiento con L-dopa (Hisahara & Shimohama, 2011; Borovac, 2016).

La monoaminoxidasa tipo B y la COMT son enzimas que participan en el metabolismo de la DA. Sus inhibidores se usan en el tratamiento clínico de la EP. Por un lado, en los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B cabe señalar la selegilina y la rasagilina, fármacos eficaces en las primeras etapas de la EP y con muy pocos efectos secundarios. La selegilina no sólo retrasa la necesidad clínica de L-dopa, sino que también provoca una leve y significativa mejora en el rendimiento motor. La rasagilina es cinco veces más potente que la selegilina y aporta leves beneficios sintomáticos como monoterapia y terapia adyuvante en pacientes con EP. Por otro lado, inhibidores de la COMT conocidos como entacapone, opicapona y tolcapona prolongan la duración de la acción de la levo-dopa además de mejoras motoras (Rivest y cols., 1999; Jankovic & Poewe, 2012; Finberg, 2018).

6.1.2. Tratamientos neuroquirúrgicos.

Los métodos neuroquirúrgicos son otras posibles terapias para tratar los síntomas motores, sobre todo en estadios avanzados de la EP. Entre estas alternativas encontramos la cirugía lesional, el trasplante neural y la estimulación cerebral profunda. También la implantación directa o indirecta de líneas celulares modificadas. (Bjarkam y cols., 2001; Hughes & Burn, 2006).

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o el globo pálido interno se ha convertido en una terapia alternativa para la EP. Presenta una considerable eficacia en enfermos con complicaciones motoras tempranas y no pierde su actividad con el paso de los años (Malek, 2019; Habets y cols., 2018; Dong y cols., 2016).

Las cirugías que causan lesiones o ablativas constituyen una destrucción selectiva de un volumen o tejido cerebral con el objetivo de interrumpir las redes neuronales desadaptativas. Esta terapia se ha usado desde 1900 para la EP y otras alteraciones del movimiento. Entre las técnicas utilizadas se incluyen: termoablación

por radiofrecuencia, ablación térmica por ultrasonido enfocado de alta intensidad guiada por resonancia magnética y terapia térmica intersticial con láser (Okun & Vitek, 2004; Sharma y cols., 2020).

El principal objetivo del trasplante neural consiste en reconstruir la vía nigroestriatal normal y restaurar la DA estriatal. Se basa en un trasplante neural de tejido embrionario mesencefálico ventral. Durante unos años esta técnica fue parcialmente olvidada, pero en los últimos años ha resurgido (Borlongan & Sanberg, 2002; Mehta y cols., 1997).

6.2. Posibilidades terapéuticas para síntomas no motores.

Los síntomas no motores son un desafío para el médico ya que debe diferenciar la contribución de la medicación, la progresión del trastorno y el estado emocional del paciente con EP, debido a que la medicación puede desembocar en adicción, hipomanía, hiperactividad nocturna, etc (Church, 2021; Zhang y cols., 2021).

Church (2021) enumera en su estudio una serie de fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos que son utilizados para el tratamiento de los distintos síntomas no motores en la EP. Para la depresión menciona antidepresivos estándar como los ISRS y IRSN, mientras que para la ansiedad incluye los ISRS y la buspirona. Compuestos de benzodiazepinas para el pánico y la preocupación. Para la sialorrea gotas de atropina o toxina botulínica entre otros. En el estreñimiento hay varios fármacos bloqueadores de la DA, de ahí que se deba reducir y controlar su ingesta. En definitiva, una larga lista de fármacos con el objetivo de reducir los síntomas y mejorar el bienestar del paciente.

Entre los distintos fármacos enumerados por Church en su estudio, se encuentran algunos antidepresivos que se emplean especialmente para la depresión, pero también para otros síntomas. Entre los antidepresivos que podrían ser válidos para el tratamiento de la EP encontramos nortriptilina, venlafaxina, paroxetina o citalopram, aunque estos dos últimos con resultados contradictorios (Peña y cols., 2016).

6.3. Otras posibles terapias.

La terapia génica proporciona una vía de tratamiento potente e interesante para la EP, al proporcionar una intervención mucho más exacta y específica a diferencia de la estimulación cerebral profunda o ablación. Por lo que la terapia génica puede llegar a convertirse en un futuro, en uno de los tratamientos más importantes para la EP (Axelsen & Woldbye, 2018).

El ejercicio es medicina para la EP, al proporcionar beneficios y mejora de los síntomas. Por un lado, el ejercicio aeróbico mejora la función cerebral como se puede observar en modelos animales de EP. En modelos humanos, son los ejercicios de alta intensidad los relacionados con la mejora de la función cerebral. Podemos ver como el ciclismo activo asistido proporciona beneficios terapéuticos a la EP, en especial a una mejora de los síntomas motores debido a que el ejercicio mejora la eficacia de los fármacos antiparkinsonianos. No obstante, se necesitan más estudios concluyentes para examinar posibles beneficios neuroprotectores y los efectos del ciclismo activo como un tratamiento auxiliar al manejo médico de la EP (Alberts & Rosenfeldt, 2020; Miner y cols., 2020).

La neuroquímica cerebral puede verse alterada por la microbiota intestinal, por lo que mantener una microbiota intestinal saludable presenta cierto potencial. Los probióticos, prebióticos y simbióticos han presentado ciertos beneficios sobre la EP, pero estas conclusiones aún no son evidentes debido al condicionamiento de datos. Muchos autores sugieren un análisis futuro de estos elementos y sus posibles relaciones (Gazerani, 2019).

La música y la danza son recursos no invasivos que presentan múltiples ventajas para la rehabilitación de enfermos de Parkinson. No sólo contribuyen a estimular la función motora, sino también a procesos cognitivos. Promueven una mejora de la cadencia y velocidad, mayor estabilidad, etc (Pereira y cols., 2018).

Terrens y cols. (2018) expone en su estudio que la fisioterapia acuática probablemente proporcione mejoras en algunas de las condiciones motoras como el equilibrio y la calidad de vida en la EP. Sin embargo, al igual que con otras propuestas de terapias, los datos no son suficientes aún para llegar a conclusiones definitivas.

7. CONCLUSIÓN.

Concluimos manifestando que la enfermedad de Parkinson es por tanto una enfermedad neurodegenerativa con carácter asimétrico ocasionada como consecuencia de una lesión de las neuronas dopaminérgicas que proyectan sus axones tanto hacia el estriado dando lugar a las consecuencias motoras, como hacia otras zonas que resultan en las condiciones no motoras. La EP se ha caracterizado siempre por la presencia de síntomas motores en los que se han basado generalmente su diagnóstico, pero también se debe señalar la presencia de otros síntomas no motores que pueden aparecer incluso antes de algunos síntomas motores. Tradicionalmente la mayor parte de las terapias se han centrado siempre en paliar los síntomas motores de la enfermedad mediante el uso de fármacos, pero actualmente se han desarrollado otra serie de estrategias con el fin de tratar no sólo los síntomas motores sino también los no motores.

8. BIBLIOGRAFÍA.

Adler CH, Beach TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Aug;31(8):1114-9. doi: 10.1002/mds.26605. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27030013; PMCID: PMC4981515.

Alberts JL, Rosenfeldt AB. The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S21-S27. doi: 10.3233/JPD-202100. PMID: 32925109; PMCID: PMC7592674.

Aminoff MJ. Treatment of Parkinson's disease. *West J Med.* 1994 Sep;161(3):303-8. PMID: 7975571; PMCID: PMC1011414.

Anderson JM, Hughes JD, Rothi LJ, Crucian GP, Heilman KM. Developmental stuttering and Parkinson's disease: the effects of levodopa treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Jun;66(6):776-8. doi: 10.1136/jnnp.66.6.776. PMID: 10329754; PMCID: PMC1736378.

Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades [Non-motor disorders in Parkinson's disease: introduction and general features]. *Rev Neurol.* 2010 Feb 8;50 Suppl 2:S1-5. Spanish. PMID: 20205136.

Axelsen TM, Woldbye DPD. Gene Therapy for Parkinson's Disease, An Update. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(2):195-215. doi: 10.3233/JPD-181331. PMID: 29710735; PMCID: PMC6027861.

Banegas I, Prieto I, Segarra AB, Vives F, Martínez-Cañamero M, Durán R, Luna JD, de Gasparo M, Domínguez-Vías G, Ramírez-Sánchez M. Asymmetric Interaction of Neuropeptidase Activities between Cortico-Limbic Structures, Plasma and Cardiovascular Function after Unilateral Dopamine Depletions of the Nigrostriatal System. *Biomedicines.* 2022 Jan 29;10(2):326. doi: 10.3390/biomedicines10020326. PMID: 35203536; PMCID: PMC8869292.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001 Nov;124(Pt 11):2131-46. doi: 10.1093/brain/124.11.2131. PMID: 11673316.

Berardelli A, Sabra AF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Jan;46(1):45-53. doi: 10.1136/jnnp.46.1.45. PMID: 6842199; PMCID: PMC1027262.

Berger K, Przedborski S, Cadet JL. Retrograde degeneration of nigrostriatal neurons induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine injection in rats. *Brain Res Bull.* 1991 Feb;26(2):301-7. doi: 10.1016/0361-9230(91)90242-c. PMID: 1826461.

Bjarkam CR, Sørensen JC, Sunde NA, Geneser FA, Ostergaard K. New strategies for the treatment of Parkinson's disease hold considerable promise for the future management of neurodegenerative disorders. *Biogerontology.* 2001;2(3):193-207. doi: 10.1023/a:1011565207964. PMID: 11708721.

Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007 May;30(5):194-202. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.006. Epub 2007 Apr 3. PMID: 17408759.

Blesa J, Foffani G, Dehay B, Bezard E, Obeso JA. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: which happens first? *Nat Rev Neurosci.* 2022 Feb;23(2):115-128. doi: 10.1038/s41583-021-00542-9. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34907352.

Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94 Suppl:S41-5. doi: 10.1016/0303-8467(92)90018-x. PMID: 1320515.

Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol.* 2008 Jul;15(7):685-91. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02148.x. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18435767.

Bologna M, Paparella G. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward. *Clin Neurophysiol.* 2020 Aug;131(8):1971-1972. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.013. Epub 2020 May 29. PMID: 32507558.

Bono AD, Twaite JT, Krch D, McCabe DL, Scorpio KA, Stafford RJ, Borod JC. Mood and emotional disorders associated with parkinsonism, Huntington disease, and other movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2021;183:175-196. doi: 10.1016/B978-0-12-822290-4.00015-3. PMID: 34389117.

Bonuccelli U, Del Dotto P, Lucetti C, Petrozzi L, Bernardini S, Gambaccini G, Rossi G, Piccini P. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000 Jan-Feb;23(1):28-33. doi: 10.1097/00002826-200001000-00006. PMID: 10682228.

Borlongan CV, Sanberg PR. Neural transplantation for treatment of Parkinson's disease. *Drug Discov Today.* 2002 Jun 15;7(12):674-82. doi: 10.1016/s1359-6446(02)02297-3. PMID: 12110244.

Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med.* 2016 Mar 24;89(1):37-47. PMID: 27505015; PMCID: PMC4797835.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9. PMID: 12498954.

Bracha HS, Shults C, Glick SD, Kleinman JE. Spontaneous asymmetric circling behavior in hemi-parkinsonism; a human equivalent of the lesioned-circling rodent behavior. *Life Sci.* 1987 Mar 16;40(11):1127-30. doi: 10.1016/0024-3205(87)90576-5. PMID: 3821375.

Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Brown RG; PROMS-PD Study Group. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379-86. doi: 10.1002/mds.24041. Epub 2011 Dec 11. PMID: 22162098.

Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Jun;61(2B):359-63. doi: 10.1590/s0004-282x2003000300007. Epub 2003 Jul 28. PMID: 12894267.

Cavaco S, Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Teixeira-Pinto A, Bastos Lima A. Abnormal Olfaction in Parkinson's Disease Is Related to Faster Disease Progression. *Behav Neurol.* 2015;2015:976589. doi: 10.1155/2015/976589. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26136625; PMCID: PMC4468273.

Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):501-515. doi: 10.3233/JPD-191683. PMID: 31282427; PMCID: PMC6700650.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1065-75. doi: 10.1002/mds.22051. PMID: 18442139.

Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs.* 2016 Jul;76(11):1093-118. doi: 10.1007/s40265-016-0600-5. Erratum in: *Drugs.* 2016 Sep;76(13):1319. Dosage error in article text. PMID: 27312429.

Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020 Feb;134:104700. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104700. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31809788.

Chia SJ, Tan EK, Chao YX. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 2;21(7):2464. doi: 10.3390/ijms21072464. PMID: 32252301; PMCID: PMC7177377.

Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 May;37(5):942-6. doi: 10.1016/j.biocel.2004.09.009. Epub 2004 Dec 2. PMID: 15743669.

Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2021 Apr 20;11(4):612. doi: 10.3390/biom11040612. PMID: 33924103; PMCID: PMC8074325.

Connor NP, Abbs JH, Cole KJ, Gracco VL. Parkinsonian deficits in serial multiarticulate movements for speech. *Brain.* 1989 Aug;112 (Pt 4):997-1009. doi: 10.1093/brain/112.4.997. PMID: 2775998.

Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Rev Neurosci.* 2016 Jul 1;27(5):549-55. doi: 10.1515/revneuro-2016-0002. PMID: 26966928.

Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia.* 1964 Jul 15;20(7):398-9. doi: 10.1007/BF02147990. PMID: 5856530.

De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1;74(8):970-976. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1125. PMID: 28655059; PMCID: PMC5710320.

den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015 May;30(6):759-69. doi: 10.1002/mds.26208. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25787145.

Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol.* 2002 Jun;175(2):303-17. doi: 10.1006/exnr.2002.7891. PMID: 12061862.

Di Stefano A, Marinelli L. Advances in Parkinson's Disease Drugs. *Biomolecules.* 2021 Nov 5;11(11):1640. doi: 10.3390/biom11111640. PMID: 34827638; PMCID: PMC8615848.

Diederich NJ. Ursachen visueller Halluzinationen bei der Parkinson-Krankheit [Causes of visual hallucinations in Parkinson's disease]. *Nervenarzt.* 2022 Apr;93(4):392-401. German. doi: 10.1007/s00115-021-01165-2. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34342675; PMCID: PMC9010390.

Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA, Byrne GJ. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):967-75. doi: 10.1002/mds.25937. PMID: 25043800.

Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Sep;5(9):796-802. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70549-X. PMID: 16914408.

Docherty MJ, Burn DJ. Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010 Jul;10(4):292-8. doi: 10.1007/s11910-010-0113-7. PMID: 20428976.

Dong J, Cui Y, Li S, Le W. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(4):339-55. doi: 10.2174/1570159x14666151120123025. PMID: 26585523; PMCID: PMC4876590.

Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis.* 2012 Jun;46(3):527-52. doi: 10.1016/j.nbd.2011.10.026. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22192366; PMCID: PMC3429117.

Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012 May 15;8(6):329-39. doi: 10.1038/nrneurol.2012.80. PMID: 22584158.

Dujardin K, Sgambato V. Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease: What Do We Know About the Role of Dopaminergic and Non-dopaminergic Systems? *Front Neurosci.* 2020 Jan 29;14:25. doi: 10.3389/fnins.2020.00025. PMID: 32063833; PMCID: PMC7000525.

Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1991;6(2):151-6. doi: 10.1002/mds.870060211. PMID: 2057006.

Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001 Nov;16(6):1176-7. doi: 10.1002/mds.1211. PMID: 11748757.

Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2003 Sep;18 Suppl 6:S63-71. doi: 10.1002/mds.10565. PMID: 14502658.

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Kerczyn A, Lees A,

Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 1837. doi: 10.1002/mds.21507. PMID: 17542011.

Erro R, Stamelou M. The Motor Syndrome of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:25-32. doi: 10.1016/bs.irn.2017.01.004. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28554410.

Fanciulli A, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in α -synucleinopathies. *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):231-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03819.x. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22834919.

Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015 Jun;14(6):625-39. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1. PMID: 25987282.

Fellows SJ, Noth J, Schwarz M. Precision grip and Parkinson's disease. *Brain.* 1998 Sep;121 (Pt 9):1771-84. doi: 10.1093/brain/121.9.1771. PMID: 9762964.

Ffytche DH, Aarsland D. Psychosis in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:585-622. doi: 10.1016/bs.irn.2017.04.005. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28802934.

Finberg JPM. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2019 Apr;126(4):433-448. doi: 10.1007/s00702-018-1952-7. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30386930.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S98-103. doi: 10.1002/mds.22716. PMID: 20187254.

Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.

Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):515-525. doi: 10.1007/s12264-017-0170-x. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831680; PMCID: PMC5636737.

Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016 Sep;29(5):261-70. doi: 10.1177/0891988716654985. PMID: 27502301.

García-Ramos R, Villanueva C, del Val J, Matías-Guío J. Apatía en la enfermedad de Parkinson [Apathy in Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2010 Jan-Feb;25(1):40-50. Spanish. PMID: 20388460.

Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 23;20(17):4121. doi: 10.3390/ijms20174121. PMID: 31450864; PMCID: PMC6747430.

Gerendai I, Halász B. Asymmetry of the neuroendocrine system. *News Physiol Sci*. 2001 Apr;16:92-5. doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.2.92. PMID: 11390957.

Gnäding M, Mellinghoff HU, Kaelin-Lang A. Parkinson's disease and the bones. *Swiss Med Wkly*. 2011 Feb 16;141:w13154. doi: 10.4414/smw.2011.13154. PMID: 21328097.

Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2000 Sep 5;133(5):338-47. doi: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00009. PMID: 10979878.

Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003 Nov;2(11):669-76. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00555-6. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2004 Jan;3(1):68. PMID: 14572735.

Habets JGV, Heijmans M, Kuijf ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Dec;33(12):1834-1843. doi: 10.1002/mds.115. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30357911; PMCID: PMC6587997.

Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S85-6. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70027-X. PMID: 22166464.

Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017 Mar 15;374:26-31. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.012. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28088312.

Hawley, J. S., Armstrong, M. J., & Weiner, W. J. *Parkinson's Disease*. Oxford University Press USA. 2014.

Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Sep;13(9):378. doi: 10.1007/s11910-013-0378-8. PMID: 23893097.

Hisahara S, Shimohama S. Dopamine receptors and Parkinson's disease. *Int J Med Chem*. 2011;2011:403039. doi: 10.1155/2011/403039. Epub 2011 Jun 13. PMID: 25954517; PMCID: PMC4411877.

Hughes G, Burn D. Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Prescriber*. 2006;17(21):56–63. <http://dx.doi.org/10.1002/psb.439>

Jagadeesan AJ, Murugesan R, Vimala Devi S, Meera M, Madhumala G, Vishwanathan Padmaja M, Ramesh A, Banerjee A, Sushmitha S, Khokhlov AN, Marotta F, Pathak S. Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta Biomed*. 2017 Oct 23;88(3):249-262. doi: 10.23750/abm.v88i3.6063. PMID: 29083328; PMCID: PMC6142835.

Janakiraman U, Manivasagam T, Thenmozhi AJ, Essa MM, Barathidasan R, SaravanaBabu C, Guillemain GJ, Khan MA. Influences of Chronic Mild Stress Exposure on Motor, Non-Motor Impairments and Neurochemical Variables in Specific Brain Areas of MPTP/Probenecid Induced Neurotoxicity in Mice. *PLoS One*. 2016 Jan 14;11(1):e0146671. doi: 10.1371/journal.pone.0146671. Retraction in: *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236885. PMID: 26765842; PMCID: PMC4713092.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045. PMID: 18344392.

Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012 Aug;25(4):433-47. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283542fc2. PMID: 22691758.

Jiménez MA, Van Kan GA, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. SE. Tratado de geriatría para residentes. La Villa y Corte de Madrid, España: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología; 2006.

Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, Latreille V, Panisset M, Chouinard S, Bourgouin PA, Gagnon JF. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*. 2017 Aug 1;40(8):zsx101. doi: 10.1093/sleep/zsx101. PMID: 28645156; PMCID: PMC5806543.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.

Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):97-112. doi: 10.1007/s40263-012-0012-3. PMID: 23076544.

Kulisevsky J, Oliveira L, Fox SH. Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2018 Aug;31(4):439-447. doi: 10.1097/WCO.0000000000000579. PMID: 29746402.

Lee RG. Pathophysiology of rigidity and akinesia in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1989;29 Suppl 1:13-8. doi: 10.1159/000116448. PMID: 2653833.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2055-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X. Erratum in: *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):684. PMID: 19524782.

Lewis PA. James Parkinson: the man behind the shaking palsy. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(3):181-7. doi: 10.3233/JPD-2012-012108. PMID: 23938225.

Lin YQ, Chen SD. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep Med*. 2018 Apr;44:38-44. doi: 10.1016/j.sleep.2018.01.006. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29530367.

Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:35-41. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.007. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25448230.

Lutz SG, Holmes JD, Ready EA, Jenkins ME, Johnson AM. Clinical Presentation of Anxiety in Parkinson's Disease: A Scoping Review. *OTJR (Thorofare N J)*. 2016 Jul;36(3):134-47. doi: 10.1177/1539449216661714. Epub 2016 Jul 31. PMID: 27618849.

Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019 Jul-Aug;67(4):968-978. doi: 10.4103/0028-3886.266268. PMID: 31512617.

Maner KJ, Smith A, Grayson L. Influences of utterance length and complexity on speech motor performance in children and adults. *J Speech Lang Hear Res*. 2000 Apr;43(2):560-73. doi: 10.1044/jslhr.4302.560. PMID: 10757704.

Marín, D. S., Carmona, H., Ibarra, M., & Gámez, M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*. 2018. *Salud*, 50(1), 79–92. <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>

Martínez-Martín P, Damián J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 May;6(5):243-5. doi: 10.1038/nrneurol.2010.49. PMID: 20445560.

McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, Schwab RS. Micrographia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1972 Feb;15(2):141-52. doi: 10.1016/0022-510x(72)90002-0. PMID: 5010101.

Mehta V, Spears J, Mendez I. Neural transplantation in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1997 Nov;24(4):292-301. doi: 10.1017/s0317167100032959. PMID: 9398975.

Mele B, Van S, Holroyd-Leduc J, Ismail Z, Pringsheim T, Goodarzi Z. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ*

Open. 2020 Sep 9;10(9):e037632. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037632. PMID: 32907903; PMCID: PMC7482451.

Merighi A. Costorage and coexistence of neuropeptides in the mammalian CNS. *Prog Neurobiol.* 2002 Feb;66(3):161-90. doi: 10.1016/s0301-0082(01)00031-4. PMID: 11943450.

Miner DG, Aron A, DiSalvo E. Therapeutic effects of forced exercise cycling in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2020 Mar 15;410:116677. doi: 10.1016/j.jns.2020.116677. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31954353.

Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, Frank MJ, Jahanshahi M. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Sep;68:727-740. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27422450.

Napier Jr. The prehensile movements of the human hand. *J Bone Joint Surg Br.* 1956 Nov;38-B(4):902-13. doi: 10.1302/0301-620X.38B4.902. PMID: 13376678.

Nègre-Pagès L, Rezagui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O; DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008 Jul 30;23(10):1361-9. doi: 10.1002/mds.22142. PMID: 18546344.

Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2011 Dec 7;165(2):195-200. doi: 10.1016/j.autneu.2011.07.010. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21871844.

Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit.* 2014 Nov 11;20:2243-9. doi: 10.12659/MSM.890861. PMID: 25387009; PMCID: PMC4238794.

Okun MS, Vitek JL. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies. *Mov Disord.* 2004 Apr;19(4):375-89. doi: 10.1002/mds.20037. PMID: 15077235.

Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:657-678. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.025. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28802937.

Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009 Aug;256 Suppl 3:293-8. doi: 10.1007/s00415-009-5240-1. PMID: 19711119.

Patel D, Sharma K, Chauhan CS, Jadon G, Patel T. A chronic, progressive neurological disorder. Parkinson's disease- mechanisms and treatment. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2014, 4(1),84-91.

Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Feb;3(1):145-52. doi: 10.2147/nedt.2007.3.1.145. PMID: 19300544; PMCID: PMC2654529.

Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M, Eimil M, Martínez-Castrillo JC, Navas I, Posada IJ, Prieto C, Ruíz-Huete C, Vela L, Venegas B; en nombre del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurologia (Engl Ed)*. 2016 Mar 19:S0213-4853(16)00055-4. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.002. Epub ahead of print. PMID: 27004670.

Pereira APS, Marinho V, Gupta D, Magalhães F, Ayres C, Teixeira S. Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients With Parkinson Disease: A Review of Evidence. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019 Jan;32(1):49-56. doi: 10.1177/0891988718819858. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30558462.

Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26372623.

Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1464-1479. doi: 10.1007/s13311-020-00897-4. PMID: 32789741; PMCID: PMC7851208.

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE,NER CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90. doi: 10.1002/mds.25945. Epub 2014 Jun 28. PMID: 24976103.

Przedborski S, Ischiropoulos H. Reactive oxygen and nitrogen species: weapons of neuronal destruction in models of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2005 May-Jun;7(5-6):685-93. doi: 10.1089/ars.2005.7.685. PMID: 15890013.

Ramírez-Sánchez, M.; Prieto, I.; Segarra, A.B.; Banegas, I.; Martínez-Cañamero, M.; Domínguez-Vías, G.; de Gasparo, M. Brain Asymmetry: Towards an Asymmetrical Neurovisceral Integration. *Symmetry* 2021, 13, 2409.

Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.* 2019 Jun 1;226:77-90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30980848.

Reynolds GO, Hanna KK, Nearing S, Cronin-Golomb A. The relation of anxiety and cognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2017 Sep;31(6):596-604. doi: 10.1037/neu0000353. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28425730; PMCID: PMC5578881.

Rivest J, Barclay CL, Suchowersky O. COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1999 Aug;26 Suppl 2:S34-8. doi: 10.1017/s031716710000007x. PMID: 10451758.

Robbins JA, Logemann JA, Kirshner HS. Swallowing and speech production in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1986 Mar;19(3):283-7. doi: 10.1002/ana.410190310. PMID: 3963773.

Robottom BJ, Weiner WJ. Dementia in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2009;84:229-44. doi: 10.1016/S0074-7742(09)00412-7. PMID: 19501721.

Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurol Urodyn.* 2016 Jun;35(5):551-63. doi: 10.1002/nau.22764. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25810035.

Salawu FK, Danburam A, Olokoba AB. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Niger J Med.* 2010 Apr-Jun;19(2):126-31. doi: 10.4314/njm.v19i2.56496. PMID: 20642073.

Sandyk R, Iacono RP, Bamford CR. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci.* 1987 Jun;8(3):227-34. doi: 10.1007/BF02337479. PMID: 2887537.

Santangelo G, Trojano L, Barone P, Errico D, Grossi D, Vitale C. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol.* 2013 Jan 1;27(4):501-13. doi: 10.3233/BEN-129025. PMID: 23242365; PMCID: PMC5213807.

Santibáñez, R. James Parkinson (1755-1824) y su parálisis agitante. *Revista ecuatoriana de neurología.* 2006; 15(2-3):127-128.

Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S41-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.027. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26459660.

Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017 Aug;18(8):509. PMID: 28592904.

Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2017 Dec;7(6):365-376. doi: 10.2217/nmt-2017-0028. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29160144.

Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):211-21. doi: 10.3233/JPD-130301. PMID: 24796235.

Segarra AB, Banegas I, Prieto I, Ramirez-Sanchez M. Asimetría cerebral y dopamina: más allá de las implicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson y hemiparkinsonismo experimental [Brain asymmetry and dopamine: beyond motor implications in Parkinson's disease and experimental hemiparkinsonism]. *Rev Neurol.* 2016 Nov 1;63(9):415-421. Spanish. PMID: 27779302.

Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol.* 2019 Apr;39(2):274-282. doi: 10.1055/s-0039-1678579. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925619.

Shapiro RM, Glick SD, Hough LB. Striatal dopamine uptake asymmetries and rotational behavior in unlesioned rats: revising the model? *Psychopharmacology (Berl).* 1986;89(1):25-30. doi: 10.1007/BF00175184. PMID: 3090589.

Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1525-1538. doi: 10.1007/s13311-020-00939-x. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33118132; PMCID: PMC7851282.

Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381.

Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Wlaź P. The role of microbiota-gut-brain axis in

neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450312.

Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Voitalla D, Büttner T, Kuhn W, Przuntek H. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2003;41(8):1047-57. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00295-6. Erratum in: *Neuropsychologia.* 2003;41(12):1712-3. PMID: 12667540.

Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):121-128. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31234200; PMCID: PMC6879568.

Suzuki A, Hoshino T, Shigemasu K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain.* 2006 Mar;129(Pt 3):707-17. doi: 10.1093/brain/awl011. Epub 2006 Jan 16. PMID: 16415306.

Terrens AF, Soh SE, Morgan PE. The efficacy and feasibility of aquatic physiotherapy for people with Parkinson's disease: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018 Dec;40(24):2847-2856. doi: 10.1080/09638288.2017.1362710. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28793808.

Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017 Aug;124(8):901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28150045.

Uc, E. Y., Tippin, J., Chou, K. L., Erickson, B. A., Doerschug, K. C., & Jimmeh Fletcher, D. M. Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *US Neurology*, 2011; 07(02), 113. <https://doi.org/10.17925/usn.2011.07.02.113>

Ucar B, Kajtez J, Foidl BM, Eigel D, Werner C, Long KR, Emnéus J, Bizeau J, Lomora M, Pandit A, Newland B, Humpel C. Biomaterial based strategies to reconstruct the nigrostriatal pathway in organotypic slice co-cultures. *Acta Biomater.* 2021 Feb;121:250-262. doi: 10.1016/j.actbio.2020.11.035. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242639.

Valadas JS, Vos M, Verstreken P. Therapeutic strategies in Parkinson's disease: what we have learned from animal models. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Mar;1338:16-37. doi: 10.1111/nyas.12577. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25515068.

Van Gemmert AW, Adler CH, Stelmach GE. Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003

Nov;74(11):1502-8. doi: 10.1136/jnnp.74.11.1502. PMID: 14617705; PMCID: PMC1738235.

Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005 Summer;17(3):310-23. doi: 10.1176/jnp.17.3.310. PMID: 16179652.

Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021 Jul;20(7):559-572. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2. PMID: 34146514.

Visser F, Apostolov VI, Vlaar AMM, Twisk JWR, Weinstein HC, Berendse HW. Visual hallucinations in Parkinson's disease are associated with thinning of the inner retina. *Sci Rep.* 2020 Dec 3;10(1):21110. doi: 10.1038/s41598-020-77833-1. PMID: 33273513; PMCID: PMC7712774.

Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain.* 2016 Nov 1;139(11):2827-2843. doi: 10.1093/brain/aww175. PMID: 27412389; PMCID: PMC5091042.

Weiss HD, Pontone GM. "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract.* 2019 Aug;9(4):354-359. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000644. PMID: 31583191; PMCID: PMC6745743.

Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs.* 2006;20(6):477-505. doi: 10.2165/00023210-200620060-00004. PMID: 16734499.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology.* 2002 Aug 13;59(3):408-13. doi: 10.1212/wnl.59.3.408. PMID: 12177375.

Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging.* 2008;25(8):665-82. doi: 10.2165/00002512-200825080-00004. PMID: 18665659; PMCID: PMC3045853.

Zhang JF, Wang XX, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu YC. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry.* 2021 Feb 9;12:635494. doi: 10.3389/fpsy.2021.635494. PMID: 33633615; PMCID: PMC7900512.