

Revisão

Doença de Parkinson Prodrômica: O que sabemos e o que não sabemos

Flávio de Lima Filho ¹, Giovana de Souza Faria ¹, Artur Consulo Dionísio ¹, Luana Passos Oliveira ¹, Carolina Vieira Naia ¹, Júlio César Claudino dos Santos ^{2,*}

¹ Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Centro Universitário UNIFACVEST, UNIFACVEST, Lages, SC, Brazil.

* Correspondência: julio.santos@alu.ufc.br.

Resumo: A Doença de Parkinson (DP) prodrômica representa uma fase crítica que antecede o início clínico da doença, caracterizada por sintomas sutis e frequentemente não motores que precedem as manifestações motoras clássicas. Compreender essa fase prodrômica é essencial para o diagnóstico precoce, a intervenção e, potencialmente, a alteração do curso da doença. Esta revisão narrativa tem como objetivo elucidar o conhecimento atual sobre a fase prodrômica da DP, destacando biomarcadores conhecidos, predisposições genéticas e fatores ambientais que contribuem para a detecção precoce. Além disso, examina as limitações e lacunas em nossa compreensão, incluindo a variabilidade dos sintomas prodrômicos, os desafios na identificação de biomarcadores definitivos e a necessidade de estudos longitudinais. Ao sintetizar a literatura existente, esta revisão oferece uma visão abrangente sobre o que sabemos sobre a DP prodrômica e enfatiza as áreas que requerem mais pesquisas para melhorar a precisão diagnóstica precoce e desenvolver estratégias preventivas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Parkinson Prodrômico; Distúrbios do Movimento.

Citação: Lima Filho F, Faria GS, Dionísio AC, Oliveira LP, Naia CV, Santos JCC. Doença de Parkinson Prodrômica: O que sabemos e o que não sabemos. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025; Jan-Dec;03(1): bjcmr13.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr13>

Recebido: 8 Agosto 2024

Aceito: 28 Agosto 2024

Publicado: 3 Setembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa progressiva complexa que abrange uma variedade de sintomas clínicos, genéticos e epidemiológicos [1-3]. Sua etiologia está associada ao depósito de alfa-sinucleína nas células, gerando estresse oxidativo, mau funcionamento mitocondrial, lisossomal e endossomal, e essas alterações estão presentes tanto em indivíduos com predisposição genética para a doença, quanto em casos esporádicos de Parkinson [4]. Como a segunda doença neurodegenerativa mais comum, associada a um aumento significativo em sua prevalência nas últimas três décadas [5], o principal mecanismo da DP é a morte dos neurônios dopaminérgicos contidos na substância negra [6-7], levando aos sinais motores clássicos da doença, como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez e instabilidade postural [3, 4, 8, 9].

As sinucleinopatias, como a DP e a Demência com Corpos de Lewy, têm um curso lento e progressivo de alterações prodrômicas subclínicas como características que precedem a fase clínica dessas patologias, como distúrbio do sono REM, perda olfativa, depressão, associada ou não à ansiedade, disfunção autonômica e até exames de imagem que mostram hipercogenidade da substância negra [4, 10, 11]. Com isso, percebemos que certos marcadores prodrômicos podem ser usados para rastrear indivíduos com tendência ao desenvolvimento da Doença de Parkinson, e algumas linhas de estudo indicam que a fase pré-patológica precede a DP em cerca de 10-20 anos, e, portanto, quando identificamos sinais característicos que têm associação com uma maior probabilidade de desenvolvimento da própria doença. Essa fase latente de neurodegeneração seria de

grande valor no desenvolvimento de terapias neuroprotetoras que modifiquem a história natural da DP [10, 12-14].

Como mencionado anteriormente, a DP pode ser precedida pelo aparecimento de sintomas prodrômicos antes de se manifestar como parkinsonismo. No entanto, estudos recentes indicam que existem subtipos dentro da DP e até mesmo em seu pródromo, que diferem no tempo de progressão da doença, mecanismos patológicos e até mesmo na sua clínica [2, 15]. Fatores como proteína beta-amiloide e tau, idade, fatores ambientais como exercício físico e a presença de outras patologias, podem dividir o pródromo da DP em diferentes ramificações. Um exemplo disso é o distúrbio do sono REM, que possivelmente indica uma progressão da patologia com o subtipo de corpo-primeiro da alfa-sinucleína, em que a alfa-sinucleína se origina no sistema nervoso entérico, enquanto pessoas com mutações no gene LKRR2 têm predisposição para o subtipo cérebro-primeiro [2, 16]. Estudos também indicam que mutações nos genes GBA estão intimamente ligadas ao perfil de corpo-primeiro da DP [2, 16-18].

A DP está gradualmente evoluindo de um diagnóstico puramente clínico para um diagnóstico apoiado por biomarcadores identificados precocemente, possivelmente nos quais um diagnóstico pode ser alcançado nas fases iniciais, focando nos subtipos com diferentes prognósticos, levando ao tratamento individualizado dos pacientes [19, 20]. Se conseguirmos diagnosticar a Doença de Parkinson em seus estágios mais iniciais, a progressão da patologia e seus sintomas poderia ser retardada através de medidas neuroprotetoras apropriadas e direcionadas, iniciadas nos estágios mais eficazes para o tratamento [21, 22].

Este estudo visa destacar alguns dos novos pontos em relação aos pródromos da Doença de Parkinson, tanto fisiopatológicos quanto genéticos, pois, ao conseguir destacar indivíduos com sinais de alerta para o desenvolvimento da DP, podemos iniciar protocolos de prevenção e até mesmo de tratamento. Com isso, poderíamos melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, bem como, possivelmente, modificar a história natural da doença, aumentando a expectativa de vida das pessoas. Além disso, com novos biomarcadores para diagnóstico precoce, terapias individualizadas focadas no subtipo específico de cada paciente poderiam ser realizadas, com vistas a melhorar as perspectivas e os resultados do tratamento.

2. Metodologia

Realizamos uma busca no Medline e PubMed de março de 2024 a setembro de 2024 por artigos relevantes, utilizando as palavras-chave “Doença de Parkinson,” ou “Doença de Parkinson prodrômica,” ou “fisiopatologia da Doença de Parkinson” ou “tratamento da Doença de Parkinson,” ou “sintomas prodrômicos da Doença de Parkinson.” A busca inicial resultou em 68 registros e, após a seleção baseada nos resumos, um total de – artigos sobre etiologia, diagnóstico, fisiopatologia ou tratamento foram escolhidos e revisados, após a exclusão de artigos que seguiram o primeiro conjunto de critérios - exclusão de artigos não incluídos no período de busca de 2018-2024, bem como artigos que não estavam originalmente em inglês. Referências adicionais foram obtidas a partir desses artigos e dos autores desta revisão.

3. Resultados

3.1 Disfunção nigroestriatal pré-clínica na doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) resulta da destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra e da diminuição da dopamina nessa via [2, 4, 23]. O estresse oxidativo, bem como o depósito de elementos como a alfa-sinucleína, são conhecidos por alterar a neurofisiologia cerebral dessa via, e fatores genéticos e ambientais, além do próprio envelhecimento, são considerados fatores predisponentes para essa patologia [2, 4, 7, 23]. O estresse oxidativo é um fator chave para entender a destruição da substância negra, com a produção de espécies reativas de oxigênio eventualmente superando a ação

das enzimas antioxidantes, levando ao seu acúmulo [23]. As mitocôndrias são as organelas celulares que acumulam mais danos e sofrem mais devido às espécies reativas de oxigênio (EROs). Sendo a principal organela que regula a vida e a morte de uma célula, pode haver uma associação entre alterações nas mitocôndrias e a DP [23].

Os transportadores de dopamina (DAT) e o transportador vesicular de monoamina (VMAT) representam as principais defesas contra as espécies reativas de oxigênio (EROs), inserindo a dopamina em vesículas que são resistentes a esses elementos [24]. No entanto, é sabido que com o envelhecimento natural, a expressão de DAT sofre uma queda em seus níveis, gerando um aumento na degradação da dopamina pelas EROs, mas não tem interação com o VMAT, que acaba sofrendo devido à sua interação com a alfa-sinucleína no terminal pré-sináptico [23].

As disfunções lisossomais também foram associadas ao desenvolvimento da DP [25]. A enzima lisossomal glucocerebrosidase-hidroxilase (GCase) possui mutações patogênicas que podem levar ao desenvolvimento da DP, que é codificada pelo gene GBA [26]. Nesse sentido, foi apontado que o Ambroxol poderia ser uma terapia potencial para modificação da doença, pois aumenta a função enzimática da GCase, e já existem estudos clínicos nessa direção [25].

Vale mencionar a distinção entre o tipo intestino-primeiro e o tipo cérebro-primeiro, ou tipo SNP (sistema nervoso periférico) e tipo SNC (sistema nervoso central), respectivamente. Existem duas hipóteses para diferenciar a origem do acúmulo de alfa-sinucleína, que pode começar no sistema entérico e progredir retrogradamente para o sistema nervoso central, ou tomar o caminho oposto, do SNC para a periferia do corpo [27]. O tipo SNP tem maior chance de distúrbios do sono REM e menor taxa de mutações, enquanto o tipo SNC tem menor incidência de distúrbios do sono REM e maior taxa de mutações [27].

Atualmente, um dos maiores interesses é na identificação precoce não invasiva de alfa-sinucleína, uma vez que esse depósito precede o parkinsonismo por anos e para a avaliação da progressão da doença [25]. PET e SPECT têm sido usados em estudos para avaliar a progressão da DP [28]. No entanto, o desenvolvimento de métodos que especificamente almejam a alfa-sinucleína para diagnóstico precoce não invasivo ainda está longe de avançado [25].

3.2 Sintomas pré-motores na doença de Parkinson

Os sintomas pré-motores na DP podem preceder o início da doença motora por cerca de 3 décadas. Esses incluem distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares, geniturinários, termorregulatórios e do sono REM. Pode-se dizer que os pacientes com DP acabam tendo alterações autonômicas divididas em pelo menos alguns desses mencionados acima [10, 11, 29]. Em uma pesquisa com 400 indivíduos com DP, os autores encontraram uma prevalência de 77,7% de sintomas pré-motores e mostraram que a presença de sintomas não motores produz uma taxa de acerto de 71,2% para discriminar entre indivíduos com DP e controles saudáveis. Um sintoma muito característico, mas não universal, é a hiposmia, que afeta 70-80% dos pacientes [30]. É um sintoma mais relacionado ao tipo SNP-primeiro (sistema nervoso periférico), pois na fase prodrômica é mais comum aparecer nesses indivíduos, enquanto o tipo SNC-primeiro (sistema nervoso central) é mais comum aparecer mais tarde, com a evolução natural da doença [27].

As disfunções gastrointestinais variam desde alterações no início do trato gastro-digestivo, como sialorreia e disfagia, até alterações durante os movimentos intestinais, que estão presentes em até 88,9% dos pacientes antes do início dos sintomas motores do Parkinson [29, 31]. Estudos indicam que a presença de distúrbio de sialorreia pode estar presente em 32% a 74% dos pródromos da DP [32], associado ou não à disfagia, que é comumente progressiva com a progressão da doença, afetando de 11-81% de acordo com uma revisão sistemática [33].

A constipação é certamente um sintoma gastrointestinal comumente associado à DP e à sua fase prodrômica, tanto que foi incluída como critério no MDS-PD para avaliar a fase pré-motora da Doença de Parkinson. Cerca de 70% dos indivíduos com a doença sofrem desse sintoma [10, 29, 32]. A hipotensão ortostática também é outro sintoma associado tanto à fase prodrômica quanto ao parkinsonismo motor que já se instalou, tanto que faz parte dos critérios MDS-PD e é o primeiro sintoma cardiovascular da DP, afetando até 40% dos indivíduos [29]. Vale ressaltar que a HO acaba por reduzir a qualidade de vida e influenciar negativamente na progressão da DP, e as pessoas com HO talvez devam ser monitoradas de perto para possível progressão, como alguns estudos demonstraram [10, 29].

Disfunções no sistema urinário, principalmente noctúria e incontinência urinária, estão presentes em 27-85% dos pacientes com DP e em seu pródromo, classificadas principalmente como sintomas irritativos [34]. Disfunções sexuais ocorrem em aproximadamente 50% dos sintomas iniciais da DP [32], mas pacientes do sexo masculino apresentam sintomas como disfunção erétil, hipersexualidade e até disfunções no jato ejaculatório, enquanto as mulheres apresentam principalmente diminuição da lubrificação vaginal e incontinência durante o sexo [29].

O distúrbio do sono REM é um forte preditor de DP e Demência com Corpos de Lewy, e estudos mostram que pode preceder o parkinsonismo em até 10 anos [35]. Está presente em 25-58% dos pacientes com DP e em até 90% dos pacientes com Demência com Corpos de Lewy, e estudos de coorte indicam que até 80% dos indivíduos com distúrbios do sono REM podem desenvolver sinucleinopatias no futuro, associadas à neurodegeneração [36]. A hiperidrose também está associada às sinucleinopatias, que estão relacionadas ao aumento da discinesia e distúrbios do sono REM, mais presente no subtipo com maiores apresentações disautonômicas [37]. Pacientes que apresentam essa condição também sofrem mais de ansiedade e depressão no SNC [37].

3.3 Biomarcadores para a Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson começa em nível molecular e é conhecida por resultar da destruição de neurônios na substância negra e também do acúmulo de alfa-sinucleína no SNC [10, 11, 38, 39]. Outras proteínas, como a beta-amiloide e a Tau fosforilada, mutações em genes como LRRK2 e GBA, acabam diferenciando-se em subtipos distintos de apresentações da DP, bem como na apresentação de seus sintomas e em seu período prodrômico [10, 38, 39]. Mais de 100 genes ou locus genéticos foram ligados à DP. Aproximadamente 5-10% dos casos de DP são causados por monogenes, com o restante provavelmente causado por fatores ambientais e combinações de fatores genéticos suscetíveis [40].

Mutações associadas à forma autossômica recessiva da DP, como PINK-1, PRKN, PARK-2, GBA e DJ-1, resultam na perda da ação oxidativa mitocondrial, resultando na não-produção de suas proteínas finais [41, 42], indicando uma forte associação com o mau funcionamento mitocondrial dos neurônios na ausência dessas [23]. Mutações da DP autossômica dominante, como LRRK2 e SNCA, têm uma maior relação com uma ação tóxica de proteínas anormais resultantes, que acabam interrompendo a via normal de fosforilação mitocondrial, causando acúmulo de alfa-sinucleína [23].

Estudos indicam que mutações no GBA estão relacionadas ao distúrbio do sono REM na DP prodrômica, incluindo que esses indivíduos acabam tendo um período prodrômico mais curto, mas com uma progressão mais rápida para a DP estabelecida. O GBA também acaba ficando mais próximo do subtipo corpo-primeiro da Doença de Parkinson [10, 43]. A função alterada do GBA, em última análise, permite um aumento na concentração e deposição de alfa-sinucleína nas células [10, 43].

Mutações no LRRK2 acabam por apresentar um aumento nos sintomas cardinais, como marcha e discinesia, mas têm uma melhor evolução da demência e sintomas não motores, como distúrbio do sono REM ou disfunções autonômicas e hiposmia [10, 44]. As mutações no LRRK2 estão mais associadas ao desenvolvimento do “subtipo cére-

bro-primeiro”, com disfunção lisossomal ocorrendo e levando ao acúmulo de alfa-sinucleína [10, 44].

Mutações associadas ao PRKN estão ligadas ao desenvolvimento precoce da DP, alcançando 27,6% de ligação com formas autossômicas recessivas em pacientes jovens, particularmente em populações europeias [40]. Além disso, um estudo mostrou que quanto mais cedo a DP se desenvolve, maior é a prevalência de mutações ligadas a esse gene, com até 42,2% em pacientes com menos de 20 anos, 29% de 21 a 30 anos, 13% de 31 a 40 anos e apenas 4,4% de 41 a 60 anos [40, 45].

O SNCA é um gene associado à DP autossômica dominante e pode ser causado por diferentes tipos de mutações, como duplicação, triplicação e perda de parte dele [40]. Essa mutação apresenta uma gama de sintomas prodrômicos da DP, como hipotensão ortostática, distúrbios do sono REM e até manifestações psiquiátricas, mostrando uma boa resposta ao tratamento com Levodopa inicialmente [46]. Essa mutação acaba alterando o metabolismo celular dos neurônios dopaminérgicos, gerando alterações mitocondriais e déficits energéticos, bem como alterações no metabolismo lipídico [47].

3.4 Tratamento na fase prodrômica da Doença de Parkinson

A base para o tratamento da DP já está bem estabelecida com o uso de medicamentos que aumentam a concentração de dopamina na fenda sináptica há anos [48, 49]. Medicamentos que aumentam a vida útil da dopamina ou aumentam sua secreção pelo neurônio pré-sináptico são baseados principalmente no uso diário de Carbdopa/Levodopa, associado a terapias comportamentais e medicina integrativa para um melhor resultado final no tratamento dos sintomas [50-52].

Pode-se dizer que o tratamento atual envolve uma frente ampla para o tratamento de uma doença multifatorial com uma ampla gama de sintomas, focando principalmente em desacelerar ou reduzir a progressão da DP [53]. De acordo com Church et al. [53], o tratamento é baseado em 5 abordagens envolvendo reabilitação comportamental, terapia farmacológica, restauração cardiometabólica, manutenção e Estimulação Cerebral Profunda (ECP). Vale ressaltar que essas abordagens não precisam necessariamente ser usadas concomitantemente, mas podem ou não se complementar no tratamento da DP [53]. Agonistas da dopamina como a Apomorfina são medicamentos utilizados no tratamento precoce da DP e podem até ser usados como monoterapia na DP e no parkinsonismo [54]. Sua associação com Levodopa/Carbdopa leva a um aumento na concentração e duração dos medicamentos, e são amplamente utilizados [48]. No entanto, efeitos colaterais como compulsão e transtornos impulsivos podem ocorrer [53].

Inibidores da MAO-B, como Selegilina e Safinamida, bem como inibidores da COMT, são medicamentos utilizados em combinação com Levodopa/Carbdopa, pois acabam por diminuir a degradação da dopamina na fenda sináptica, prolongando o efeito dos dopaminérgicos [48, 53]. A Amantadina também é um medicamento que demonstrou um efeito benéfico em pacientes com discinesia motora e parkinsonismo [55]. A prática de exercício físico tem sido amplamente estudada para proteger contra a progressão da DP [56-58], e alguns estudos mostram que o exercício reduz marcadores pró-inflamatórios e ajuda a preservar os neurônios dopaminérgicos [59]. Além disso, o exercício aeróbico moderado - intenso acaba promovendo a antioxidação e a anti-inflamação no corpo dos pacientes [53].

Outro medicamento atualmente em estudo é a Vitamina D3, pois alguns estudos indicaram que a falta dessa vitamina implica em maior progressão da DP e maiores sintomas motores [60], e que indivíduos com um nível mais alto de vitamina D3 tiveram um melhor desempenho neurológico [61]. A suplementação com vitamina B1 e magnésio L-treonato em alguns estudos indicou melhor desempenho e funcionamento das células neurais [53].

Outra alternativa para o tratamento da DP é a ECP (Estimulação Cerebral Profunda), que direciona o tratamento diretamente para o globo pálido, tálamo e núcleo subtalâmico [62]. É um tratamento cirúrgico destinado a pacientes que são refratários ao uso de me-

dicamentos ou pacientes que sofrem com os distúrbios e efeitos colaterais dos medicamentos antiparkinsonianos [62]. Vale mencionar que a ECP é considerada um procedimento reversível, pois não há dano ao tecido cerebral, e à medida que a doença progride, a estimulação pode ser ajustada [62, 63].

4. Conclusão

A fase prodrômica da Doença de Parkinson (DP) apresenta uma janela crítica para intervenções precoces que podem atrasar ou até mesmo prevenir o aparecimento dos sintomas motores característicos. Embora o conhecimento sobre essa fase tenha avançado significativamente, ainda existem lacunas substanciais. A identificação de biomarcadores confiáveis e a compreensão dos mecanismos subjacentes são desafios essenciais. Estudos longitudinais e abordagens multidisciplinares são cruciais para melhorar a precisão diagnóstica e desenvolver estratégias preventivas eficazes. Este artigo destaca a necessidade de maior investimento em pesquisa para preencher essas lacunas, visando transformar o manejo clínico da DP e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Antecipar e intervir na fase prodrômica tem o potencial de revolucionar o tratamento da DP, tornando a detecção precoce e a prevenção uma realidade alcançável.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024;403(10423):283-292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8.
2. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024;403(10423):293-304. doi:10.1016/S0140-6736(23)01478-2.
3. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019;132(7):802-807. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
4. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):337-350. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.014.
5. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port*. 2019;32(10):661-670. doi:10.20344/amp.11978.
6. Ding XS, Gao L, Han Z, Eleuteri S, Shi W, Shen Y, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Ageing Res Rev*. 2023;91:102077. doi:10.1016/j.arr.2023.102077.
7. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):27. doi:10.1038/s41531-021-00156-z.
8. Chu Y, Hirst WD, Federoff HJ, Harms AS, Stoessl AJ, Kordower JH. Nigrostriatal tau pathology in parkinsonism and Parkinson's disease. *Brain*. 2024;147(2):444-457. doi:10.1093/brain/awad388.
9. Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Zhang X, Kotecha A, Murzin AG, et al. Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*. 2022;610(7933):791-795. doi:10.1038/s41586-022-05319-3.
10. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM, Heinzel S, Horsager J, Schaeffer E, et al. Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(6):349-361. doi:10.1038/s41582-021-00486-9.
11. Joza S, Hu MT, Jung KY, Kunz D, Stefani A, Dušek P, et al. Progression of clinical markers in prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicentre study. *Brain*. 2023;146(8):3258-3272. doi:10.1093/brain/awad072.
12. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):681-697. doi:10.3233/JPD-150685.
13. Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(5):785-791. doi:10.1007/s00702-020-02167-1.
14. Pajares M, Rojo AI, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9(7):1687. doi:10.3390/cells9071687.
15. Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):559-572. doi:10.1016/S1474-4422(21)00061-2.
16. Horsager J, Knudsen K, Sommerauer M. Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2022;164:105626. doi:10.1016/j.nbd.2022.105626.

17. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):89-102. doi:10.1016/S1474-4422(21)00330-6.
18. Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene Therapy for Parkinson's Disease Associated with GBA1 Mutations. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(s2). doi:10.3233/JPD-212739.
19. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385-397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
20. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2021;11(4):612. doi:10.3390/biom11040612.
21. Bang Y, Lim J, Choi HJ. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res.* 2021;44(6):588-604. doi:10.1007/s12272-021-01337-3.
22. Mestre TA, Fereshtehnejad SM, Berg D, Bohnen NI, Dujardin K, Erro R, et al. Parkinson's Disease Subtypes: Critical Appraisal and Recommendations. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):395-404. doi:10.3233/JPD-202472.
23. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019;18(6). doi:10.1111/accel.13031.
24. Exner N, Lutz AK, Haass C, Winklhofer KF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J.* 2012;31(14):3038-3062. doi:10.1038/emboj.2012.170.
25. Haider A, Elghazawy NH, Dawoud A, et al. Translational molecular imaging and drug development in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):11. doi:10.1186/s13024-023-00600-z.
26. Gan-Or Z, Liang C, Alcalay RN. GBA-Associated Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(8):44. doi:10.1007/s11910-018-0860-4.
27. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2). doi:10.3233/JPD-191721.
28. Zhu L, Ploessl K, Kung HF. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases. *Chem Soc Rev.* 2014;43(19):6683-6691. doi:10.1039/c3cs60430f.
29. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104700. doi:10.1016/j.nbd.2019.104700.
30. Kim JS, Park HE, Park IS, et al. Normal 'heart' in Parkinson's disease: is this a distinct clinical phenotype?. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):349-356. doi:10.1111/ene.13206.
31. Sung HY, Park HE, Kim HW. The Frequency and Severity of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Early Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2014;7(1):7-12.
32. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, et al.; PRoBaND Clinical Consortium. Autonomic Dysfunction in Early Parkinson's Disease: Results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(4):509-516. doi:10.1002/mdc3.12454.
33. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia.* 2016;31(3):434-441. doi:10.1007/s00455-016-9695-9.
34. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:8-16. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.10.024.
35. Joza S, Hu MT, Jung KY, Kunz D, Arnaldi D, Lee JY, et al.; International REM Sleep Behavior Disorder Study Group. Prodromal dementia with Lewy bodies in REM sleep behavior disorder: A multicenter study. *Alzheimers Dement.* 2024;20(1):91-102. doi:10.1002/alz.13386.
36. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis.* 2020;143:104996. doi:10.1016/j.nbd.2020.104996.
37. van Wamelen DJ, Leta V, Podlowska AM, et al. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2019;266(8):1736-1742. doi:10.1007/s00415-019-09325-w.
38. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al.; Parkinson's Progression Markers Initiative. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):407-417. doi:10.1016/S1474-4422(23)00109-6.
39. Rutledge J, Lehallier B, Zarifkar P, et al. Comprehensive proteomics of CSF, plasma, and urine identify DDC and other biomarkers of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):52. doi:10.1007/s00401-024-02706-0.
40. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel).* 2022;13(3):471. doi:10.3390/genes13030471.
41. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2015;9:91. doi:10.3389/finana.2015.00091.
42. Gegg ME, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction associated with glucocerebrosidase deficiency. *Neurobiol Dis.* 2016;90:43-50. doi:10.1016/j.nbd.2015.09.006.
43. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:95-121. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.

44. Domenicale C, Magnabosco S, Morari M. Modeling Parkinson's disease in LRRK2 rodents. *Neuronal Signal*. 2023;7(3). doi:10.1042/NS20220040.
45. Lesage S, Lunati A, Houot M, et al.; French Parkinson Disease Genetics Study Group. Characterization of Recessive Parkinson Disease in a Large Multicenter Study. *Ann Neurol*. 2020;88(4):843-850. doi:10.1002/ana.25787.
46. Liu H, Koros C, Strohäker T, et al. A Novel SNCA A30G Mutation Causes Familial Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021;36(7):1624-1633. doi:10.1002/mds.28534.
47. Barbuti PA, Ohnmacht J, Santos BF, et al. Gene-corrected p.A30P SNCA patient-derived isogenic neurons rescue neuronal branching and function. *Sci Rep*. 2021;11(1):21946. doi:10.1038/s41598-021-01505-x.
48. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360.
49. Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *J Integr Neurosci*. 2023;22(5):132. doi:10.31083/jjin2205132.
50. Jang Y, Koo JH, Kwon I, et al. Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Brain Res*. 2017;1655:186-193. doi:10.1016/j.brainres.2016.10.029.
51. Johansson H, Freidle M, Ekman U, et al. Feasibility Aspects of Exploring Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:2410863. doi:10.1155/2020/2410863.
52. Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):212-219. doi:10.3988/jcn.2015.11.3.212.
53. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021;11(4):612. doi:10.3390/biom11040612.
54. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs*. 2019;33(9):905-918. doi:10.1007/s40263-019-00661-z.
55. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(8):1237-1250. doi:10.1007/s00702-018-1869-1.
56. Ernst M, Folkerts AK, Gollan R, et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1). doi:10.1002/14651858.CD013856.pub2.
57. Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, et al. Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2021;41(2):189-205. doi:10.1055/s-0041-1725133.
58. Ashburn A, Pickering R, McIntosh E, et al. Exercise- and strategy-based physiotherapy-delivered intervention for preventing repeat falls in people with Parkinson's: the PDSAFE RCT. *Health Technol Assess*. 2019;23(36):1-150. doi:10.3310/hta23360.
59. Jang Y, Koo JH, Kwon I, et al. Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Brain Res*. 2017;1655:186-193. doi:10.1016/j.brainres.2016.10.029.
60. Ding H, Dhima K, Lockhart KC, et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology*. 2013;81(17):1531-1537. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a95818.
61. Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, et al. Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):547-555. doi:10.3233/JPD-130206.
62. Cernera S, Eisinger RS, Wong JK, et al. Long-term Parkinson's disease quality of life after staged DBS: STN vs GPi and first vs second lead. *NPJ Parkinsons Dis*. 2020;6:13. doi:10.1038/s41531-020-0115-3.
63. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1525-1538. doi:10.1007/s13311-020-00939-x.