



UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA

UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

Corso di Laurea Triennale in Scienze e Tecniche Psicologiche (L-24)

TESI DI LAUREA

**IL CERVELLO NEL PARKINSON: LE DIFFERENZE NEURODEGENERATIVE
TRA I SUOI SOTTOTIPI.**

**UNA META-ANALISI BASATA SULLA RISONANZA MAGNETICA
STRUTTURALE.**

DOCENTE RELATORE: *Jordi Manuello*

STUDENTE: *Festi Giulia*

Matricola: 23 D03 538

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

*A mio nonno, che ha affrontato questa terribile malattia con incredibile tenacia.
A mia nonna, per essergli sempre restata accanto con amore forte e incondizionato.
A mia mamma e a mio zio, per la loro costante presenza, il supporto e la forza condivisa
lungo questo doloroso cammino.*

*A tutte le persone che lottano ogni giorno contro il Parkinson
e a chi si prende cura di loro con devozione,
affinché i progressi di domani possano trasformare la sofferenza in cura.*

Sommario

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 – LA MALATTIA DEL PARKINSON E I SUOI SOTTOTIPI	3
1.1 SINTOMI MOTORI.....	4
1.2 SINTOMI NON MOTORI	5
1.3 FATTORI DI RISCHIO	6
1.4 APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA MALATTIA DI PARKINSON	7
1.4.1 COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO DOPAMINERGICO	8
1.4.2 TERAPIE AVANZATE	9
1.5 CLASSIFICAZIONE CLINICA DEI PARKINSONISMI	10
1.5.1 PARKINSON’S DISEASE (PD)	10
1.5.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP).....	11
1.5.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA)	11
1.5.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)	12
CAPITOLO 2 – I METODI	13
2.1 RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE	13
2.2 VOXEL BASED MORPHOMETRY (VBM)	15
2.3 LA META-ANALISI	16
2.3.1 LA META-ANALISI BASATA SULLE COORDINATE.....	16
2.3.2 ANATOMICAL LIKELIHOOD ESTIMATION (ALE)	17
2.3.3 Bayes fACtor mOdeliNg (BACON)	18
2.4 DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI	19
2.4.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	20
2.4.2 NUMERO DI ESPERIMENTI E FOCI	21
2.5 ESTRAZIONE DELLE COORDINATE STEREOTASSICHE	21
2.6 ANALISI MEDIANTE BACON	22
CAPITOLO 3 – I RISULTATI.....	24
3.1 MALATTIA DI PARKINSON (PD)	24
3.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP).....	25
3.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA).....	26
3.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)	27
3.5 SINTESI DEI RISULTATI	28
CAPITOLO 4 – DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	31
4.1 MALATTIA DI PARKINSON (PD)	31
4.1.1 PATTERN TEMPORALE	32
4.1.2 PATTERN PARIETALE.....	33

4.1.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)	34
4.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP).....	35
4.2.1 PATTERN CINGOLATO	36
4.2.2 PATTERN CORTICALE DISTRIBUITO	36
4.2.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)	38
4.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA).....	39
4.3.1 PATTERN CEREBELLARE	39
4.3.2 PATTERN CORTICALE POSTERIORE.....	40
4.3.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)	41
4.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)	43
4.4.1 PATTERN FRONTO-PARIETALE E PRECUNEALE	43
4.4.2 PATTERN CEREBELLARE	44
4.4.3 PATTERN INSULARE.....	45
4.4.4 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)	46
4.5 CONFRONTO GENERALE TRA LE DIVERSE TIPOLOGIE DI PARKINSONISMO	47
CONCLUSIONI	50
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUZIONE

La comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base delle malattie neurodegenerative rappresenta una delle sfide cliniche e scientifiche più complesse della neurologia contemporanea. Tra queste condizioni, la malattia di Parkinson (PD) costituisce la seconda patologia neurodegenerativa più frequente al mondo e il disturbo neurologico con la crescita più rapida in termini di prevalenza e impatto sociosanitario. Sebbene il Parkinson sia stato storicamente identificato come un disordine del movimento caratterizzato da bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale, la prospettiva clinica attuale riconosce la patologia come un disturbo sistemico e multisistemico, arricchito da un variegato spettro di sintomi non motori (cognitivi, affettivi e autonomici).

Accanto alla forma classica, il quadro diagnostico si complica per la presenza dei cosiddetti parkinsonismi atipici, tra cui la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), l'Atrofia Multisistemica (MSA) e la Sindrome Corticobasale (CBS). Tali patologie, pur condividendo alcune manifestazioni motorie con la PD, presentano aspetti eziopatogenetici differenti, un decorso clinico marcatamente più rapido e una scarsa o assente risposta alla terapia dopaminergica con levodopa. La diagnosi differenziale precoce tra queste forme rimane particolarmente complessa: i margini di sovrapposizione sintomatologica nelle prime fasi comportano tassi di errore diagnostico significativi anche presso centri altamente specializzati.

In questo contesto, il *neuroimaging* in vivo e nello specifico la Risonanza Magnetica Strutturale (sMRI) associata alla *Voxel-Based-Morphometry* (VBM), offre uno strumento fondamentale per identificare in modo quantitativo e non invasivo i *pattern* strutturali di atrofia cerebrale e di perdita neuronale. Tuttavia, la marcata eterogeneità metodologica e campionaria tra i singoli studi di *neuroimaging* rende indispensabile l'utilizzo di metodologie quantitative di sintesi della letteratura. Se le tecniche consolidate di meta-analisi basata sulle coordinate, come l'algoritmo *Anatomical Likelihood Estimation* (ALE), permettono di identificare le aree di convergenza delle alterazioni, esse mostrano dei limiti nel determinare la reale specificità di un *pattern* anatomico rispetto a condizioni cliniche affini.

Il presente lavoro di tesi si propone di superare tali limitazioni attraverso l'applicazione di BACON (*Bayes fACtor mOdeliNg*), un innovativo approccio di meta-analisi bayesiana che implementa l'inferenza inversa su dati di *neuroimaging* strutturale. A partire da un dataset selezionato di 62 esperimenti e 581 foci estratti da studi VBM, lo studio mira a quantificare il

grado di evidenza a favore della specificità anatomica dei *pattern* di atrofia della sostanza grigia nei quattro principali disordini parkinsoniani (PD, PSP, MSA, CBS).

L'elaborato si articola in quattro sezioni. Il capitolo 1 delinea il quadro clinico, eziopatogenetico, diagnostico e terapeutico della malattia di Parkinson e descrive i profili distintivi dei parkinsonismi atipici (PSP, MSA, CBS). Il capitolo 2 approfondisce i principi metodologici della risonanza magnetica strutturale, della VBM e delle tecniche meta-analitiche, dettagliando il funzionamento dell'algoritmo BACON e i criteri di selezione del campione.

Il capitolo 3 espone i risultati quantitativi e i *cluster* di convergenza specifici emersi dall'analisi BACON per ciascun sottotipo. Il capitolo 4 discute l'interpretazione neurofunzionale dei *pattern* identificati, confrontando i risultati con la letteratura scientifica e in particolare con lo studio di Ellis et al. (2023).

CAPITOLO 1 – LA MALATTIA DEL PARKINSON E I SUOI SOTTOTIPI

La malattia del Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica, progressiva e molto complessa che rappresenta una delle più comuni cause di disabilità neurologica nella popolazione anziana. Ad oggi è riconosciuta come la seconda malattia neurodegenerativa più diffusa, dopo la malattia di Alzheimer (Kalia & Lang, 2015).

Questa condizione è stata descritta per la prima volta da *James Parkinson* nel 1817, nella sua opera “*An Essay on the Shaking Palsy*”, in cui, analizzando 6 pazienti, ha riportato le caratteristiche tipiche di quella che viene definita paralisi tremante, i cui sintomi principali erano i movimenti tremolanti involontari e la ridotta forza muscolare (Parkinson, 2002). Nonostante abbia individuato i sintomi principali della malattia, in quest’opera vengono tralasciati alcuni aspetti importanti come l’immobilità facciale, la rigidità muscolare e la lentezza nello svolgere i movimenti (Pallis C. A., 1971).

Sebbene inizialmente l’attenzione fosse rivolta esclusivamente alle alterazioni motorie, oggi la malattia è considerata complessa in quanto coinvolge molteplici sistemi neurologici. Infatti, le conoscenze attuali indicano che la malattia è caratterizzata da una precoce perdita dei neuroni dopaminergici nella *pars compacta* della *substantia nigra*. Ciò determina una riduzione di dopamina nei gangli della base, ovvero strutture cerebrali responsabili del movimento volontario, e, di conseguenza, l’insorgenza di un disturbo del movimento caratterizzato dai classici sintomi parkinsoniani come bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale (Kalia & Lang, 2015).

Per molti anni la malattia del Parkinson è stata associata ai suoi sintomi motori tipici, legati ai corpi di Lewy e alla perdita di neuroni dopaminergici: infatti, si riteneva che fosse un semplice disturbo del movimento. In passato si pensava che la malattia fosse causata principalmente da fattori ambientali. Solo successivamente, evolvendo le conoscenze scientifiche, si è compreso come il quadro clinico di questa patologia sia molto più complesso e possa includere anche sintomi non motori come disturbi cognitivi, alterazioni del sonno, depressione, ansia e disfunzioni autonome (Kalia & Lang, 2015).

La ricerca ha evidenziato come l’origine della malattia non possa essere attribuita ad un unico fattore causale. Grazie alle nuove evidenze è noto che la patologia è causata da un’articolata

interazione tra genetica, ambiente e fattori biologici complessi che si manifesta sotto forma di un'ampia gamma di sintomi (Kalia & Lang, 2015).

1.1 SINTOMI MOTORI

I sintomi motori classici della malattia inizialmente erano stati descritti da James Parkinson nel XIX secolo e solo successivamente approfonditi e sistematizzati da Jean-Martin Charcot, che contribuì in modo significativo alla definizione clinica della patologia. Infatti, riteneva che il termine individuato da Parkinson, ovvero “paralisi agitante”, fosse inappropriato. Fu proprio Charcot a denominare la patologia come “Malattia di Parkinson” (Pallis C. A., 1971).

Allo stesso tempo, l'idea che un'infezione del sistema nervoso potesse causare una sindrome con sintomi di tremore, rigidità e ipocinesia è stata documentata solo nel 1917, durante l'epidemia di encefalite letargica. Quest'ultima è una malattia neurologica acuta che ha causato un contagio mondiale ed è caratterizzata da febbre, sonnolenza estrema e disturbi motori (Pallis C. A., 1971).

È proprio in questo periodo che avviene una distinzione importante. La malattia di Parkinson viene definita come la specifica malattia neurodegenerativa descritta inizialmente da James Parkinson; il parkinsonismo viene descritto come la sindrome clinica caratterizzata da tremore, rigidità e lentezza dei movimenti e che può essere causata sia dalla malattia di Parkinson che da altre (Pallis C. A., 1971).

Il tremore è uno dei segni clinici principali che si presenta come sintomo iniziale nel 70% della casistica. Generalmente colpisce gruppi muscolari distali, cioè muscoli situati più lontano dal centro del corpo o dal punto di attacco di un arto, come quelli della mano, dell'avambraccio o del piede. A volte il tremore è più evidente nella deambulazione e può aumentare con la presenza di stress emotivo, agitazione o affaticamento (Pallis C. A., 1971).

La rigidità è comune in tutte le forme di parkinsonismo ed è uno dei sintomi più invalidanti. Si manifesta come resistenza al movimento passivo stimolato da un esterno. Ciò può portare a delle alterazioni posturali, tipicamente di postura flessa. Di conseguenza, questi aspetti contribuiscono a fenomeni come l'anteropulsione, definita come la tendenza involontaria a spostarsi avanti, e la marcia festinante, una camminata a piccoli passi sempre più rapidi (Pallis C. A., 1971).

Dal punto di vista del paziente è importante l'ipocinesia, che spesso è meno evidente all'osservatore rispetto al tremore. Riguarda una lentezza generale nei movimenti, sia

nell'iniziarli che nell'esecuzione. Nei casi più gravi questo sintomo è correlato in modo significativo al *freezing* della marcia, in cui i pazienti sperimentano la sensazione di “avere i piedi incollati al pavimento” (Pallis C. A., 1971).

Inoltre, in molti casi si lamenta una sensazione di debolezza, definita apparente in quanto non è correlata ad una vera perdita di forza muscolare: il vero problema principale è la lentezza (Pallis C. A., 1971).

Attualmente, per la diagnosi della malattia è necessaria la manifestazione di bradicinesia, definita come rallentamento nell'esecuzione dei movimenti volontari, associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: rigidità muscolare, tremore a riposo, alterazioni della postura e della deambulazione (Kalia & Lang, 2015). Tali sintomi si possono manifestare in maniera molto eterogenea e differenziata tra i pazienti sia per quanto riguarda la gravità che la progressione clinica.

1.2 SINTOMI NON MOTORI

Oltre alle manifestazioni motorie, la malattia di Parkinson è caratterizzata da numerosi sintomi non motori, che possono insorgere già nelle fasi iniziali del decorso clinico e contribuire in modo significativo al peggioramento della qualità della vita dei pazienti. Una parte di questi sintomi può precedere l'esordio dei sintomi motori definendo quella che è chiamata fase premotoria della malattia, che può estendersi anche per diversi anni prima della diagnosi clinica ufficiale (Kalia & Lang, 2015).

Durante questo periodo possono emergere diversi sintomi non motori. Le evidenze neuropatologiche suggeriscono che, già in questa fase, il processo neurodegenerativo sia attivo e coinvolge, oltre ai neuroni dopaminergici della *substantia nigra*, altre aree del sistema nervoso centrale e periferico, contribuendo alla comparsa del quadro sintomatologico non motorio (Kalia & Lang, 2015).

Nei pazienti con malattia di Parkinson sono frequenti irritabilità, tendenza a lamentarsi, pensieri ossessivi e depressione: un ruolo importante nell'insorgenza di questi sintomi lo ha il farmaco, che può influenzare in modo significativo l'atteggiamento e il comportamento della persona (Pallis C. A., 1971).

Comuni sono le alterazioni oculari, in cui un segno caratteristico è il riflesso gabellare persistente: picchiettando ripetutamente tra le sopracciglia, il paziente continua a battere le

palpebre. Associato a ciò, possono manifestarsi delle crisi oculogire, episodi in cui gli occhi si bloccano verso l'alto o lateralmente (Pallis C. A., 1971).

Anche l'apparato digerente può essere intaccato. La masticazione può risultare difficoltosa ed è spesso correlata alla disfagia, incapacità o difficoltà a deglutire correttamente la saliva. Altri sintomi comuni sono reflusso e stipsi. Tutte queste difficoltà contribuiscono in modo significativo ad una frequente perdita di peso, in quanto mangiare diventa molto faticoso a causa di tutti i sintomi che possono emergere (Pallis C. A., 1971).

1.3 FATTORI DI RISCHIO

La malattia di Parkinson sembra essere più frequente in Europa, Nord America e Sud America; anche l'etnia sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo della patologia (Kalia & Lang, 2015). Analizzando i dati, la malattia di Parkinson è stata considerata come il disturbo neurologico con la crescita più rapida al mondo, sia per quanto riguarda la prevalenza che la mortalità (Atterling Brolin et al., 2025).

Un fattore di rischio cruciale è il sesso: gli uomini vengono colpiti maggiormente rispetto alle donne, in scala 3:2. Un altro determinante è l'età: prevalenza e incidenza aumentano in modo esponenziale con l'avanzare degli anni, raggiungendo il picco massimo dopo gli 80. Questo fenomeno intacca in modo distintivo la salute pubblica: ci si aspetta, infatti, un aumento del 50% dei casi di Parkinson entro il 2030 (Kalia & Lang, 2015). Tra il 1990 e il 2021, la prevalenza della patologia correlata all'età è aumentata del 60%, raggiungendo 11,8 milioni di casi globali. Questo aumento esponenziale evidenzia l'importanza dell'analisi dei fattori di rischio. Ciò permetterebbe di fare maggiore prevenzione, aumentare la consapevolezza e personalizzare le terapie (Atterling Brolin et al., 2025).

I fattori ambientali hanno una posizione importante nel rischio di sviluppare questa malattia. Una delle cause principali è l'esposizione ai pesticidi, definite come sostanze usate per limitare la presenza di organismi indesiderati. L'interesse a questa materia è aumentato nel 1983, quando è stata scoperta MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), una potente neurotossina che causava una rapida insorgenza di parkinsonismo a seguito della somministrazione endovenosa (Atterling Brolin et al., 2025).

Per questo motivo è stata ipotizzata una possibile relazione causale tra contatto con i pesticidi e l'insorgenza della malattia, ma non si è riuscito a dimostrare in modo definitivo un effettivo

collegamento a causa della complessità della patologia e di tutti i fattori che interagiscono tra loro (Atterling Brolin et al., 2025).

Anche l'inquinamento atmosferico può interferire con la malattia. Con questo fattore si intende una miscela di gas e particelle sospese nell'aria che porta a numerosi effetti negativi sulla salute cardiovascolare, respiratoria e neurologica. Queste sostanze possono raggiungere il cervello tramite flusso sanguigno o il nervo olfattivo e, in questo modo, andare a favorire lo sviluppo dei sintomi tipici del Parkinson (Atterling Brolin et al., 2025).

Altri fattori di rischio possono essere precedenti traumi cranici, residenza in aree rurali, uso di beta-bloccanti e consumo di acqua proveniente dai pozzi (Kalia & Lang, 2015).

L'importanza della genetica è dimostrata dal fatto che avere parenti affetti da questa patologia aumenta il rischio di svilupparla. La scoperta dell'importanza del patrimonio genetico è avvenuta con la scoperta di forme ereditarie causate da mutazioni di singoli geni. Il primo gene associato al Parkinson ereditario è stato SNCA, responsabile della codifica della proteina alfa-sinucleina. Altri geni importanti sono LRRK2, che è presente nella forma ereditaria più comune; PRKN, associato alla forma recessiva più frequente; GBA, considerato il più importante fattore genetico di rischio per il Parkinson (Kalia & Lang, 2015).

Grazie allo sviluppo degli studi, ad oggi è chiaro che il Parkinson è una malattia multi-causale determinata dall'interazione tra genetica e ambiente. È proprio su questo che bisogna lavorare, perché una comprensione più approfondita di questi fattori e delle loro interazioni può contribuire a chiarire meccanismi responsabili della malattia, individuare nuovi biomarcatori diagnostici e sviluppare trattamenti sempre più personalizzati (Kalia & Lang, 2015).

1.4 APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA MALATTIA DI PARKINSON

L'introduzione della levodopa negli anni Sessanta ha rappresentato una svolta nel trattamento della malattia di Parkinson. Successivamente sono stati sviluppati altri farmaci dopaminergici, tra cui gli agonisti della dopamina e gli inibitori delle monoamino ossidasi di tipo B (MAO-B). Il trattamento farmacologico della malattia di Parkinson si basa principalmente sull'impiego di farmaci dopaminergici, che agiscono sui sintomi motori, mirando a compensare il deficit di dopamina conseguente alla degenerazione dei neuroni dopaminergici (Rizek et al., 2016).

La levodopa rappresenta tuttora il trattamento più efficace per il controllo dei sintomi motori della malattia di Parkinson. Una volta attraversata la barriera ematoencefalica, viene convertita

in dopamina, compensando il deficit dopaminergico conseguente alla degenerazione dei neuroni della substantia nigra (Poewe et al., 2017).

La risposta clinica a questo trattamento è positiva in circa l'80% dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (PD), dove i sintomi tipici di bradicinesia e rigidità migliorano, mentre la risposta al tremore è più variabile. Al contrario, nei parkinsonismi atipici la risposta alla levodopa è scarsa o transitoria; prima di abbandonare la terapia, è però consigliato di testare la levodopa per diversi mesi a dosaggi elevati (Rizek et al., 2016).

Non esistono indicazioni univoche sulla scelta del trattamento iniziale; la decisione terapeutica dipende da diversi fattori, tra cui l'età del paziente, la gravità dei sintomi, le comorbidità, le preferenze individuali e il rapporto tra benefici ed effetti indesiderati (Rizek et al., 2016).

L'età di esordio della malattia rappresenta uno dei principali fattori da considerare nella scelta del trattamento iniziale. Nei pazienti con esordio precoce, l'impiego degli agonisti della dopamina può essere preso in considerazione per ridurre il rischio di complicanze motorie associate alla levodopa. Tuttavia, tale scelta deve essere bilanciata con il maggiore rischio di effetti collaterali neuropsichiatrici associati agli agonisti dopaminergici e con le caratteristiche cliniche del paziente. Con la progressione della malattia, gli agonisti dopaminergici possono non garantire più un controllo sintomatico adeguato; per questo motivo nella pratica clinica la levodopa viene frequentemente introdotta nei primi anni di terapia, in associazione alla terapia iniziale oppure in sua sostituzione, in base all'evoluzione clinica del paziente (Rizek et al., 2016).

Nei pazienti con esordio tardivo, la levodopa rappresenta generalmente la prima scelta di trattamento, in quanto garantisce un controllo dei sintomi motori superiore rispetto ad altri farmaci dopaminergici ed è più tollerata rispetto agli agonisti della dopamina, che sono più frequentemente associati ad effetti collaterali come allucinazioni e sonnolenza. Tuttavia, l'impiego prolungato della levodopa, soprattutto a dosaggi elevati, può favorire l'esordio di fluttuazioni motorie e discinesie (Rizek et al., 2016).

1.4.1 COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO DOPAMINERGICO

L'uso di farmaci dopaminergici comporta il rischio di complicanze comportamentali e neuropsichiatriche. Tra le principali troviamo i disturbi del controllo degli impulsi, la sindrome da disregolazione dopaminergica e *punding*, rischi da sospensione improvvisa (Rizek et al., 2016).

I disturbi del controllo degli impulsi si riscontrano nel 5% dei pazienti parkinsoniani non trattati e fino al 20% dei casi trattati con dopamino-agonisti. Tra i fattori che determinano l'esposizione ad un maggiore rischio di sviluppare questo effetto troviamo la giovane età, tratti di personalità orientati alla ricerca di novità, familiarità per dipendenze e l'uso specifico di agonisti della dopamina (Rizek et al., 2016).

La sindrome da disregolazione dopaminergica è una forma di dipendenza caratterizzata da un uso compulsivo di farmaci dopaminergici a breve durata d'azione. Ciò porta a gravi ripercussioni sul funzionamento sociale e lavorativo. Il *punding*, invece, consiste nell'attuare comportamenti stereotipati, ripetitivi e privi di uno scopo finale come, ad esempio, riordinare continuamente oggetti (Rizek et al., 2016).

È fondamentale non interrompere mai in modo brusco la terapia antiparkinsoniana altrimenti ciò implicherebbe delle gravi complicanze come l'acinesia acuta o la sindrome neurolettica maligna. Inoltre, gli agonisti della dopamina non devono essere sospesi rapidamente, altrimenti si favorisce l'insorgenza della sindrome da astinenza da dopamino-agonisti (Rizek et al., 2016).

1.4.2 TERAPIE AVANZATE

Oltre al trattamento farmacologico, per la gestione del paziente affetto da Parkinson, si promuove un approccio interventistico multidisciplinare. La fisioterapia è fondamentale per contrastare disturbi motori e della deambulazione; la logopedia è suggerita per migliorare il volume e la prosodia della voce; infine, la terapia occupazionale, che è fondamentale per l'adattamento all'ambiente domestico e per il mantenimento dell'autonomia nelle attività quotidiane (Rizek et al., 2016).

Nelle fasi avanzate della malattia, l'efficacia del trattamento orale con levodopa tende a ridursi. Dato che l'obiettivo principale è garantire una stimolazione dopaminergica continua, sono state sviluppate e introdotte nuove strategie terapeutiche, tra cui la Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) e l'infusione intestinale continua di gel Levodopa/Carbidopa (LCIG) (Rizek et al., 2016).

La DBS è l'intervento con il più alto livello di evidenza scientifica per la riduzione delle fluttuazioni motorie durante le fasi avanzate della malattia. I principali bersagli di questa terapia sono il nucleo subtalamico, che consente una riduzione del dosaggio del farmaco, e il globo pallido interno, che porta ad un profilo favorevole sull'umore (Rizek et al., 2016).

Per i pazienti che presentano controindicazioni alla DBS o che rifiutano l'intervento neurochirurgico, viene presentata una valida alternativa ovvero la LCIG. Il gel viene somministrato nel digiuno tramite una sonda endoscopica percutanea (PEG-J) collegata ad una pompa infusoriale portatile, in modo tale da garantire un apporto continuo del farmaco durante le ore di veglia. Questa tecnica ha il vantaggio clinico di garantire un assorbimento più rapido e costante del farmaco: in questo modo si riducono le fluttuazioni motorie e le discinesie, migliorando la qualità della vita e l'autonomia del paziente (Rizek et al., 2016).

1.5 CLASSIFICAZIONE CLINICA DEI PARKINSONISMI

Il termine parkinsonismo indica una sindrome neurologica caratterizzata principalmente da bradicinesia, rigidità e tremore a riposo. Sebbene la causa più frequente sia la malattia di Parkinson (*Parkinson's disease*, PD), esistono altre forme di parkinsonismo definite atipiche, tra cui l'atrofia multisistemica (*Multiple System Atrophy*, MSA), la sindrome corticobasale (*Corticobasal Syndrome*, CBS) e la paralisi sopranucleare progressiva (*Progressive Supranuclear Palsy*, PSP). Queste patologie condividono alcune manifestazioni cliniche con la PD, ma si distinguono per i meccanismi neuropatologici, la progressione della malattia e la risposta ai trattamenti farmacologici (Ellis et al. 2023).

1.5.1 PARKINSON'S DISEASE (PD)

La malattia di Parkinson rappresenta la forma classica e più diffusa del parkinsonismo ed è caratterizzata da un accumulo di proteina α -sinucleina nei corpi di Lewy. In condizioni fisiologiche, questa proteina contribuisce alla corretta regolazione della trasmissione sinaptica mentre, nella malattia, tende ad aggregarsi in forma anomala, determinando la progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici (Ellis et al., 2023).

Le principali manifestazioni cliniche della patologia comprendono tremore a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale, quest'ultima compare generalmente nelle fasi più avanzate della malattia. Una caratteristica distintiva della PD è l'esordio asimmetrico dei sintomi, che inizialmente interessano solo un lato del corpo, più frequentemente a carico di un arto superiore o inferiore (Ellis et al., 2023).

La risposta al trattamento con levodopa è generalmente buona, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, rappresentando un importante elemento distintivo rispetto ai parkinsonismi atipici. La progressione della malattia è relativamente lenta e l'aggravamento dei sintomi può estendersi nell'arco di diversi decenni (Ellis et al., 2023).

1.5.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP)

La paralisi sopranucleare progressiva è il sottotipo più comune tra i parkinsonismi atipici. Viene classificata come tauopatia, in quanto caratterizzata da un accumulo della proteina Tau. Normalmente, questa proteina contribuisce alla stabilità e alla funzionalità neuronale; tuttavia, quando si accumula in forma anormale, favorisce il decorso dei processi neurodegenerativi (Ellis et al. 2023).

Il segno clinico distintivo della PSP è la paralisi sopranucleare dello sguardo verticale, che si manifesta con una progressiva difficoltà a dirigere gli occhi verso l'alto e, soprattutto, verso il basso. Tale deficit è frequentemente associato a cadute precoci, che compaiono generalmente entro il primo anno dall'esordio della malattia, spesso dovute ad instabilità posturale con tendenza alla retropulsione (Ellis et al. 2023).

I pazienti mostrano spesso una *facies fissata*, caratterizzata da una riduzione della mimica facciale e da un'espressione di stupore dovuta alla retrazione delle palpebre. A questi sintomi si aggiungono disfagia, disartria, rallentamento cognitivo ed esecutivo, che rappresentano uno degli aspetti più caratteristici della patologia (Ellis et al. 2023).

Analogamente agli altri parkinsonismi atipici, la risposta alla terapia con levodopa è generalmente scarsa o assente (Ellis et al. 2023).

1.5.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA)

L'atrofia multisistemica è un parkinsonismo atipico caratterizzato dalla degenerazione di alcune strutture del sistema nervoso centrale, tra cui il sistema nervoso autonomo, responsabile del controllo delle funzioni involontarie dell'organismo. Il coinvolgimento di tale sistema determina una precoce e grave disfunzione autonoma che include ipotensione ortostatica, problemi urinari e disfunzione erettile. Dal punto di vista neuropatologico, la MSA è caratterizzata da un accumulo di proteina α -sinucleina nelle cellule gliali, a differenza della malattia di Parkinson in cui gli aggregati si accumulano principalmente nei neuroni (Ellis et al., 2023)

In base alle manifestazioni cliniche, la MSA viene distinta in due sottotipi. La MSA-P (*Parkinsonian*), è caratterizzata dalla prevalenza di sintomi parkinsoniani tipici, quali bradicinesia e rigidità. La MSA-C (*Cerebellar*), presenta invece una predominanza di sintomi cerebellari quali atassia, problemi di equilibrio e della coordinazione. L'atassia consiste in un

deficit della coordinazione dei movimenti volontari, non attribuibile alla debolezza muscolare (Ellis et al., 2023)

Come negli altri parkinsonismi atipici, la risposta alla terapia con levodopa è generalmente scarsa (Ellis et al., 2023).

1.5.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)

La sindrome corticobasale rappresenta una delle forme più rare di parkinsonismo atipico e presenta una marcata e progressiva neurodegenerazione della corteccia cerebrale e dei gangli della base. Come la PSP, anche la CBS è classificata come una tauopatia, in quanto associata all'accumulo patologico della proteina tau (Ellis et al., 2023).

La caratteristica clinica principale della CBS è la marcata asimmetria dei sintomi, con un interessamento nettamente prevalente di un arto rispetto all'altro. Tra le manifestazioni tipiche di questa patologia, vi è la sindrome dell'arto alieno, nella quale il paziente percepisce un arto come estraneo al proprio corpo oppure lo vede eseguire movimenti involontari complessi, come sbottonarsi la camicia. Un altro segno caratteristico è l'aprassia, definita come l'incapacità di eseguire movimenti volontari appresi, nonostante l'integrità della forza muscolare e della comprensione del compito (Ellis et al., 2023).

Nel corso della progressione della malattia possono inoltre comparire dei deficit cognitivi, in particolare a carico delle funzioni esecutive e visuospaziali, oltre a disturbi del linguaggio (Ellis et al., 2023). Esattamente come gli altri parkinsonismi atipici la risposta al trattamento con levodopa è generalmente scarsa o assente (Ellis et al., 2023).

La diagnosi differenziale delle sindromi parkinsoniane è tra le sfide più complesse della neurologia contemporanea: i margini di errore clinico nelle fasi iniziali rimangono significativi. Infatti, anche nei centri specializzati, la probabilità di sbagliare è di 1 su 4 perché inizialmente i sintomi si somigliano molto, anche se si differenziano poi nel decorso e nelle cure attuate (Heim et al., 2017). Proprio per questo motivo, l'individuazione delle specifiche aree di atrofia e delle differenze sintomatologiche tra i vari sottotipi del Parkinson risulta fondamentale non solo per impostare una corretta presa in carico terapeutica, ma anche per definire traiettorie prognostiche più accurate per ciascun paziente. In questo senso, l'impiego delle tecniche di *neuroimaging* strutturale offre un contributo decisivo per la classificazione dei vari parkinsonismi.

CAPITOLO 2 – I METODI

Nel corso degli anni, le tecniche di *neuroimaging* in vivo sono state sviluppate e perfezionate per comprendere meglio le basi neurobiologiche delle malattie neurodegenerative. Questi strumenti hanno permesso di superare i limiti delle tradizionali valutazioni cliniche, consentendo di osservare in maniera sempre più dettagliata le modificazioni strutturali e funzionali associate ai processi patologici a livello cerebrale.

In particolare, nell’ambito dei parkinsonismi, le metodiche di neuroimaging hanno assunto un ruolo fondamentale nello studio dei cambiamenti neuroanatomici associati alle diverse forme della malattia, permettendo di identificare alterazioni che possono riflettere fenomeni come la perdita neuronale, l’atrofia cerebrale e altre modificazioni del tessuto nervoso. Tra queste, la risonanza magnetica strutturale rappresenta una delle principali tecniche utilizzate grazie alla capacità di fornire informazioni dettagliate sull’organizzazione anatomica del cervello e sulle variazioni volumetriche delle diverse strutture cerebrali.

Tuttavia, la crescente quantità di dati prodotti dagli studi di *neuroimaging* ha reso necessario lo sviluppo di metodologie quantitative in grado di integrare e sintetizzare le informazioni proveniente da numerose ricerche indipendenti. In questo contesto, le tecniche di meta-analisi basate sulle coordinate hanno permesso di individuare *pattern* cerebrali ricorrenti nella letteratura scientifica, mentre approcci più recenti, come il metodo BACON (Costa et al., 2021), hanno consentito di valutare anche la specificità dei *pattern* di alterazione associati a differenti condizioni patologiche.

Il presente capitolo descrive quindi i principali strumenti metodologici alla base del presente studio, introducendo inizialmente la risonanza magnetica strutturale e la tecnica di *Voxel-Based Morphometry* (VBM), per poi approfondire le metodologie di meta-analisi basate sulle coordinate, con particolare attenzione all’algoritmo ALE e al metodo BACON, utilizzato nella presente analisi.

2.1 RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE

La risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) rappresenta una delle principali tecniche di *neuroimaging* utilizzate nello studio delle malattie neurodegenerative, poiché consente di identificare alterazioni anatomiche cerebrali associate ai processi di neurodegenerazione. Tradizionalmente, la valutazione delle alterazioni cerebrali nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici si basava sull’utilizzo della risonanza

magnetica convenzionale (cRMI), prevalentemente acquisita tramite sistemi a 1.5 Tesla ed interpretata attraverso l'ispezione visiva da parte dello specialista. Tuttavia, nelle fasi iniziali della malattia, la sensibilità della cRMI risultava limitata, poiché le alterazioni strutturali potevano essere difficilmente individuabili, ma risultavano più evidenti nelle fasi più avanzate della patologia, in quanto caratterizzate da alterazioni e *pattern* di atrofia specifici (Heim et al., 2017).

Per superare questi limiti, sono stati introdotti dei sistemi ad alto campo magnetico, dai 3.0 Tesla fino a raggiungere i 12.0 Tesla nei contesti avanzati, che hanno permesso un miglioramento della qualità delle immagini acquisite. L'aumento del rapporto segnale-rumore e il miglioramento della risoluzione spaziale hanno permesso di ottenere immagini più nitide e dettagliate, con un maggiore contrasto tra sostanza bianca e grigia, favorendo l'identificazione di alterazioni anatomiche più sottili. Questi sviluppi hanno consentito di affiancare alla valutazione qualitativa delle immagini un'analisi quantitativa delle alterazioni cerebrali. Un'ulteriore evoluzione della tecnica è rappresentata dall'integrazione di diverse modalità di acquisizione, in cui viene usato un approccio multimodale con sistemi automatizzati di analisi basati su algoritmi di *Machine Learning*, che permettono sia l'elaborazione di grandi quantità di dati che una diagnosi differenziale (Heim et al., 2017).

In particolare, nel contesto della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi atipici, la risonanza magnetica strutturale permette di rilevare le modificazioni del volume cerebrale, indicative di atrofia cerebrale, alterazioni dell'intensità del segnale e aumento della deposizione di ferro, che tende ad accumularsi a livello della *substantia nigra*. Queste alterazioni rappresentano marcatori indiretti della neurodegenerazione, in quanto non mostrano direttamente il processo biologico, bensì possono riflettere processi patologici come la perdita neuronale, la proliferazione della microglia e l'attivazione degli astrociti. È fondamentale sottolineare che la risonanza magnetica non visualizza direttamente queste modificazioni cellulari, ma ne evidenzia le conseguenze strutturali e tissutali, rendendole osservabili attraverso le immagini che vengono acquisite (Heim et al., 2017).

La risonanza magnetica strutturale si basa sull'acquisizione di immagini del cervello mediante diverse sequenze, tra le cui principali rientrano quelle in T1 e T2 pesate. Le immagini pesate in T1 sono ampiamente utilizzate negli studi di *neuroimaging* poiché permettono di acquisire una rappresentazione anatomica dettagliata a livello cerebrale e consentono di ottenere un'analisi delle variazioni volumetriche delle strutture nervose. Le sequenze pesate in T2, invece, sono

maggiormente sensibili alle modificazioni del tessuto cerebrale; possono quindi evidenziare alterazioni associate ai processi neurodegenerativi (Heim et al., 2017).

Nonostante la risonanza magnetica strutturale permetta di individuare importanti alterazioni associate alla neurodegenerazione, l'interpretazione visiva delle immagini non sempre permette di rilevare modificazioni sottili o di quantificarle in modo oggettivo. Per questo motivo, negli ultimi anni sono stati sviluppati dei metodi automatizzati di analisi delle immagini, tra cui vi è la *Voxel-Based Morphometry* (VBM), che consentono di identificare differenze regionali di volume cerebrale attraverso un approccio quantitativo.

2.2 VOXEL BASED MORPHOMETRY (VBM)

La *Voxel Based Morphometry* (VBM) è una tecnica di analisi delle immagini di risonanza magnetica strutturale che consente di confrontare, in modo automatico e oggettivo, le differenze locali di volume della sostanza grigia tra due o più gruppi di soggetti. Il termine *voxel* indica la più piccola unità tridimensionale dell'immagine di risonanza magnetica, corrispondente al *pixel* nelle immagini bidimensionali. A differenza delle tradizionali metodiche di analisi, basate sulla valutazione di specifiche strutture anatomiche selezionate a priori, la VBM permette di esaminare l'intero cervello senza limitarsi a regioni di interesse predefinite, offrendo un'analisi sistematica delle differenze morfologiche cerebrali (Ashburner & Friston, 2000).

L'analisi mediante VBM si articola in tre fasi principali: la normalizzazione delle immagini in uno spazio di riferimento comune, la segmentazione della sostanza grigia seguita dall'applicazione di un filtro di *smoothing* e, infine, l'analisi statistica *voxel per voxel*, che consente di individuare eventuali differenze significative tra i gruppi esaminati. Al termine di questo processo viene generata una mappa parametrica statistica (SPM), che evidenzia le regioni cerebrali nelle quali il volume della sostanza grigia differisce in modo significativo tra i diversi gruppi analizzati (Ashburner & Friston, 2000).

Grazie al suo approccio quantitativo e completamente automatizzato, la VBM è ampiamente utilizzata nello studio delle alterazioni cerebrali associate a numerose patologie neurologiche e neuropsichiatriche, poiché consente di rilevare modificazioni anatomiche che potrebbero non essere evidenti attraverso la sola ispezione visiva delle immagini di risonanza magnetica. Per queste caratteristiche, la VBM rappresenta una delle metodiche di risonanza magnetica strutturale maggiormente utilizzate per identificare i *pattern* di atrofia cerebrale nelle malattie neurodegenerative, inclusi i vari parkinsonismi (Ashburner & Friston, 2000; Ellis et al., 2023).

2.3 LA META-ANALISI

In termini generali, la meta-analisi è una metodologia statistica che consente di combinare i risultati quantitativi ottenuti da studi indipendenti condotti sullo stesso argomento ed ha l'obiettivo di fornire una sintesi complessiva delle evidenze disponibili. A seconda del contesto di applicazione, questo metodo può assumere finalità differenti ed essere applicata tramite diversi approcci (Fox et al., 2014).

Nella sua accezione classica viene applicata per integrare dati provenienti da studi condotti su campioni di dimensioni ridotte che, singolarmente, non hanno raggiunto un'adeguata significatività statistica. In questo caso, combinando i risultati di tali studi, l'obiettivo diventa ampliare la numerosità campionaria, migliorare la potenza statistica ed ottenere stime più affidabili degli effetti osservati. Nel contesto specifico del *neuroimaging*, invece, il lavoro meta-analitico assume una funzione in parte differente. In questo ambito, infatti, non viene utilizzata esclusivamente per incrementare la dimensione del campione, ma rappresenta uno strumento di sintesi delle evidenze e di *data mining*, volto ad integrare risultati già statisticamente significativi ottenuti da studi differenti. Questo approccio permette di individuare *pattern* di alterazione cerebrale ricorrenti, incrementare il potere predittivo delle analisi e favorire lo sviluppo di modelli interpretativi dell'organizzazione strutturale e funzionale del cervello (Fox et al., 2014).

Nel campo del *neuroimaging* sono stati sviluppati diversi approcci meta-analitici, la cui applicazione dipende dalla tipologia di dati riportati negli studi originali. In questo lavoro la tecnica utilizzata è stata una meta-analisi basata sulle coordinate, in quanto consente di integrare risultati di studi differenti e di individuare le regioni cerebrali in cui le alterazioni vengono riscontrate con maggiore frequenza.

2.3.1 LA META-ANALISI BASATA SULLE COORDINATE

Le metodologie di meta-analisi basata sulle coordinate (CBMA) costituiscono una famiglia di strumenti relativamente recente, molto potente e in rapida evoluzione, sviluppata per sintetizzare ed estrarre le informazioni dalla letteratura di *neuroimaging*. Questi lavori si fondano sull'adozione diffusa di un metodo di analisi sull'intero encefalo riferito ad uno spazio coordinato standard (Fox et al., 2014).

Le prime applicazioni della CBMA erano orientate principalmente all'identificazione di regioni cerebrali in cui diversi studi riportavano risultati convergenti, permettendo di definire dei

pattern spaziali condivisi associati a specifici processi cognitivi o condizioni patologiche. Nel corso degli anni, però, il suo utilizzo si è ampliato, assumendo un ruolo centrale nello studio dell'organizzazione strutturale e funzionale del cervello. Le nuove applicazioni di questa metodologia permettono di generare mappe cerebrali aggregate, identificare *pattern* di co-attivazione tra regioni differenti e contribuire alla definizione di modelli relativi alla connettività funzionale cerebrale. Inoltre, questi approcci consentono di analizzare la relazione tra le aree cerebrali e le funzioni ad esse associate, fornendo una rappresentazione più generale e condivisa dell'organizzazione cerebrale (Fox et al, 2014).

Uno degli aspetti più rilevanti della CBMA è la possibilità di evidenziare proprietà emergenti, ovvero informazioni che non erano direttamente osservabili nei singoli studi originali, ma che diventano identificabili attraverso l'integrazione di numerosi risultati. In questo modo, dati raccolti originariamente per rispondere a specifiche domande sperimentali possono essere utilizzati per esplorare aspetti più ampi a livello cerebrale (Fox et al., 2014).

Proprio per questi motivi, le meta-analisi basate sulle coordinate rappresentano uno strumento fondamentale per sintetizzare le conoscenze nel campo del *neuroimaging*, consentendo di identificare i *pattern* di alterazione cerebrale riportati con maggiore coerenza e frequenza nella letteratura scientifica.

2.3.2 ANATOMICAL LIKELIHOOD ESTIMATION (ALE)

Tra le diverse metodologie appartenenti alla famiglia delle CBMA, una delle più utilizzate nel *neuroimaging* è l'*Anatomical Likelihood Estimation* (ALE), sviluppata per individuare le aree cerebrali in cui i risultati di studi indipendenti convergono in modo statisticamente significativo, in modo tale da consentire di individuare *pattern* di alterazione cerebrale riproducibili (Fox et al., 2014).

L'analisi prende come punto di partenza le coordinate stereotassiche, espresse in una dimensione tridimensionale (x, y, z), che identificano la posizione di specifiche aree cerebrali all'interno di uno spazio anatomico standardizzato. Queste coordinate sono riportate in ciascuno studio e sono generalmente espresse negli spazi di riferimento *Talairach*, costituito a partire dall'atlante anatomico di un singolo cervello, o *Montreal Neurological Institute* (MNI), ottenuto dalla media anatomica di numerose scansioni di risonanza magnetica. Ogni coordinata non viene considerata come un punto esatto, ma viene modellata tramite una distribuzione di probabilità tridimensionale di tipo gaussiano, che tiene dunque conto dell'incertezza legata alla localizzazione anatomica riportata nei diversi studi (Fox et al., 2014).

Successivamente, le distribuzioni di probabilità associate ai singoli foci vengono integrate per creare una mappa riassuntiva, chiamata mappa ALE, in cui ogni *voxel* rappresenta la probabilità di convergenza dei risultati riportati dai diversi studi in quella specifica area cerebrale. Infine, per essere sicuri che queste convergenze siano reali e non dovute al caso, la mappa viene confrontata con un modello statistico casuale (Fox et al., 2014).

Grazie a questo approccio, l'ALE consente di sintetizzare in maniera oggettiva i risultati di numerosi studi indipendenti, individuando le regioni cerebrali che mostrano una convergenza consistente delle alterazioni anatomiche riportate in letteratura.

2.3.3 Bayes fACtor mOdeliNg (BACON)

Sebbene le metodologie di meta-analisi basate sulle coordinate, come l'ALE, permettano di identificare le regioni cerebrali in cui diversi studi indipendenti mostrano una convergenza significativa, esse forniscono principalmente informazioni relative alla presenza di un *pattern* di alterazione condiviso, senza indicare necessariamente quanto tale schema sia specifico per una determinata condizione. Questo limite di mancanza di specificità è particolarmente rilevante nello studio delle malattie neurologiche, caratterizzate spesso dalla presenza di *pattern* di alterazione anatomica parzialmente sovrapponibili (Costa et al., 2021).

Per affrontare questa problematica ed effettuare valutazioni mirate è stato sviluppato un nuovo metodo, ovvero BACON (Bayes fACtor mOdeliNg), uno strumento basato sulla statistica bayesiana finalizzato all'analisi dell'inferenza inversa nei dati di *neuroimaging*, applicabile sia a studi di risonanza magnetica funzionale, sia a studi di risonanza magnetica strutturale basati sulla VBM. L'obiettivo principale di BACON è stimare, attraverso l'analisi di un *pattern* di *voxel*, qual è la probabilità che il modello di alterazione osservato sia specificamente associato ad una particolare condizione: in questo modo si supera il limite delle analisi basate esclusivamente sull'inferenza diretta (Costa et al., 2021).

L'approccio implementato da BACON si basa sul calcolo del Fattore di Bayes, un indice statistico che permette di quantificare il grado di evidenza a favore di una specifica ipotesi rispetto ad un'ipotesi alternativa, e sulla probabilità a posteriori della specificità anatomica a partire da mappe meta-analitiche generate tramite l'algoritmo ALE. A differenza delle procedure frequentiste tradizionali, che si basano principalmente sulla possibilità di rifiutare o meno un'ipotesi nulla, l'approccio bayesiano consente di ottenere una stima della probabilità associata alle diverse ipotesi prese in considerazione. In questo modo, BACON permette di generare delle mappe in cui ogni *voxel* rappresenta il grado di evidenza che una determinata

alterazione cerebrale sia specificamente associata alla condizione analizzata (Costa et al., 2021).

Per effettuare l'inferenza inversa, BACON richiede la costruzione di due *dataset* distinti: il primo comprende gli studi relativi alla condizione di interesse ("*IS A*"), mentre il secondo raccoglie i dati riferiti a tutte le altre condizioni ("*IS NOT A*"). A partire dalle mappe ALE generate per questi due insiemi di dati, il software calcola il Fattore di Bayes e la probabilità a posteriori, confrontando il pattern di alterazione della condizione di interesse con quello delle condizioni alternative, producendo una mappa di probabilità *voxel* per *voxel* (Costa et al., 2021).

L'utilizzo di questo *software* rappresenta un'estensione delle tradizionali procedure di CBMA, integrando l'analisi della convergenza spaziale, ottenuta tramite ALE, con una valutazione della specificità dei *pattern* cerebrali osservati, basati sul Fattore di Bayes. Nel contesto delle patologie neurodegenerative, questo approccio può risultare particolarmente utile in quanto consente di distinguere le alterazioni maggiormente caratteristiche di una determinata condizione da quelle condivise con altre patologie, fornendo una stima quantitativa della loro specificità.

2.4 DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

Il presente studio si inserisce nell'ambito delle metodologie di meta-analisi basate sulle coordinate applicate allo studio delle alterazioni neuroanatomiche associate alle sindromi parkinsoniane, considerando sia la *Parkinson's Disease* (PD), che rappresenta la forma più comune di parkinsonismo, sia le principali forme di parkinsonismo atipico, quali la *Progressive Supranuclear Palsy* (PSP), la *Multiple System Atrophy* (MSA) e la *Corticobasal Syndrome* (CBS). L'obiettivo principale è stato quello di identificare eventuali *pattern* di alterazione strutturale cerebrale caratteristici dei diversi sottotipi di parkinsonismo attraverso l'applicazione del metodo BACON.

La selezione degli studi inclusi nell'analisi è stata effettuata a partire dalla letteratura identificata nella revisione meta-analitica condotta da Ellis et al. (2023), intitolata "*Large-scale activation likelihood estimation meta-analysis of parkinsonian disorders*", che ha rappresentato il riferimento iniziale per la costruzione del *database*.

Sebbene il presente lavoro prenda come punto di partenza questa revisione sistematica per la selezione degli studi, l'approccio metodologico adottato differisce da quello utilizzato dagli autori. Infatti, Ellis et al. hanno applicato una meta-analisi di tipo ALE finalizzata

all'identificazione delle aree di convergenza delle alterazioni anatomiche tra gli studi inclusi. Nel presente studio, invece, le coordinate estratte sono state successivamente analizzate mediante BACON, che integra le mappe ALE con un approccio bayesiano di inferenza inversa. Ciò ha consentito di ottenere una stima quantitativa della specificità dei *pattern* di alterazione cerebrale per ciascun sottotipo di parkinsonismo, distinguendo le alterazioni caratteristiche di una determinata patologia da quelle condivise con le altre sindromi parkinsoniane. Proprio per questo motivo, come verrà illustrato nei capitoli successivi, questo approccio ha consentito di distinguere le alterazioni maggiormente caratteristiche di ciascun tipo di parkinsonismo da quelle condivise con le altre forme della malattia.

In particolare, l'analisi è stata limitata agli studi che utilizzavano la risonanza magnetica strutturale associata alla tecnica di *Voxel-Based Morphometry* (VBM). Questa scelta è stata effettuata per evitare di combinare risultati provenienti da metodiche differenti e consentire una valutazione più coerente delle alterazioni anatomiche della sostanza grigia associate alle diverse sindromi parkinsoniane.

Gli studi inclusi sono stati successivamente suddivisi sulla base della diagnosi clinica dei partecipanti, considerando separatamente i diversi gruppi patologici: *Parkinson's Disease* (PD), *Progressive Supranuclear Palsy* (PSP), *Multiple System Atrophy* (MSA) e *Corticobasal Syndrome* (CBS).

2.4.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Gli studi sono stati inclusi nell'analisi quando soddisfacevano specifici criteri metodologici e clinici. In particolare, sono stati considerati ammissibili gli articoli che presentavano:

- Campioni costituiti da pazienti con diagnosi clinica di *Parkinson's Disease* (PD) o di una sindrome parkinsoniana atipica (PSP, MSA o CBS);
- Presenza di un gruppo di controllo composto da soggetti sani;
- Acquisizione di immagini mediante risonanza magnetica strutturale associata alla tecnica di *Voxel-Based Morphometry*;
- Risultati riportati mediante coordinate stereotassiche tridimensionali, espresse nello spazio di riferimento *Talairach* o *Montreal Neurological Institute* (MNI);
- Analisi effettuate sull'intero cervello, con esclusione degli studi basati esclusivamente su regioni di interesse definite a priori.

Le coordinate riportate negli studi originali erano espresse sia nello spazio *Talairach* che nello spazio *Montreal Neurological Institute* (MNI). Per garantire l'omogeneità delle analisi meta-analitiche, tutte le coordinate sono state convertite nello spazio di riferimento *Talairach* prima dell'elaborazione mediante BACON.

Sono stati esclusi gli studi basati esclusivamente su tecniche di *neuroimaging* funzionale, gli studi che utilizzavano la tomografia ad emissione di positroni (PET), gli studi privi di coordinate stereotassiche, quelli basati esclusivamente su analisi di regioni di interesse e le analisi che non permettevano una distinzione chiara tra i diversi sottotipi diagnostici.

2.4.2 NUMERO DI ESPERIMENTI E FOCI

Tabella 1: numero di esperimenti e foci analizzati per ogni sottotipo diagnostico.

Sottotipo	Esperimenti	Foci
PD	31	214
MSA	13	152
PSP	10	141
CBS	8	74

In totale sono stati inclusi 62 esperimenti, dai quali sono stati estratti 581 foci utilizzati per le successive analisi tramite BACON.

2.5 ESTRAZIONE DELLE COORDINATE STEREOTASSICHE

Per ciascuno studio incluso sono state estratte le coordinate stereotassiche tridimensionali (x, y, z) corrispondenti alle alterazioni significative della sostanza grigia riportate dagli autori.

Le coordinate sono state ricavate dai risultati delle analisi VBM relative al confronto tra pazienti e soggetti sani, considerando le differenze strutturali associate a ciascun sottotipo diagnostico. In particolare, sono state raccolte sia le coordinate relative ad una riduzione del volume della sostanza grigia, indicativa di atrofia, sia quelle relative ad eventuali aumenti volumetrici riportati negli studi inclusi. Ciononostante, al momento dell'analisi è stato deciso di tenere esclusivamente i *dataset* indicativi di atrofia, poiché i dati contenenti gli aumenti volumetrici risultavano estremamente limitati.

I dati estratti sono stati organizzati separatamente per ciascun gruppo diagnostico, generando *dataset* distinti per:

- PD vs controlli sani;

- PSP vs controlli sani;
- MSA vs controlli sani;
- CBS vs controlli sani.

Questi *dataset* sono stati successivamente utilizzati per le analisi meta-analitiche mediante il *software* BACON.

2.6 ANALISI MEDIANTE BACON

Per ciascun sottotipo di parkinsonismo è stata condotta un'analisi indipendente mediante BACON. In ciascuna analisi sono stati costruiti due *dataset*: il primo costituito dagli studi relativi al sottotipo di interesse e il secondo comprendente gli studi relativi agli altri sottotipi di parkinsonismo. Quindi, a partire dalle mappe ALE generate dai rispettivi *dataset*, BACON ha calcolato il Fattore di Bayes e la probabilità a posteriori *voxel* per *voxel*, producendo mappe di specificità anatomica per ogni condizione clinica considerata. Per l'identificazione delle aree cerebrali maggiormente specifiche per ciascun sottotipo di parkinsonismo, le mappe di probabilità ottenute tramite BACON sono state analizzate considerando esclusivamente i *voxel* con valori di probabilità a posteriori compresi tra 0.999 e 1. L'adozione di questa soglia ha permesso di evidenziare unicamente le regioni caratterizzate dal più elevato grado di evidenza a favore della specificità anatomica della condizione analizzata.

In questo modo, l'analisi non si limita a identificare le regioni cerebrali frequentemente coinvolte nei diversi studi, ma permette di valutare quanto tali *pattern* di alterazione siano specificamente associati a ciascun sottotipo di parkinsonismo rispetto ai *pattern* di alterazione osservati negli altri sottotipi di parkinsonismo inclusi nell'analisi.

L'utilizzo di questo approccio permette quindi di superare il limite delle tradizionali meta-analisi basate esclusivamente sulla convergenza spaziale, fornendo informazioni aggiuntive sulla specificità dei *pattern* neuroanatomici associati alle diverse forme di parkinsonismo.

Le mappe di probabilità ottenute tramite BACON sono state successivamente visualizzate attraverso il *software* Mango (*Multi-image Analysis GUI*), utilizzato per l'esplorazione e l'identificazione dei principali picchi di effetto. Il *software* ha inoltre consentito l'estrazione delle coordinate stereotassiche dei picchi e l'identificazione delle corrispondenti regioni anatomiche associate ai diversi sottotipi di parkinsonismo.

In questo senso, il presente lavoro non si limita a replicare la meta-analisi di Ellis et al. (2023), ma propone un'analisi più selettiva, basata esclusivamente su studi di risonanza magnetica

strutturale con VBM e sull'impiego di un approccio bayesiano che consente di quantificare la specificità delle alterazioni neuroanatomiche associate ai diversi sottotipi di parkinsonismo.

CAPITOLO 3 – I RISULTATI

Il presente capitolo illustra i risultati ottenuti dall'analisi condotta mediante il metodo BACON, applicato agli studi di *neuroimaging* strutturale inclusi nel presente studio, con l'obiettivo di identificare le regioni cerebrali caratterizzate da una convergenza delle alterazioni strutturali riportate nei diversi sottotipi di parkinsonismo analizzati.

Per ciascun sottotipo diagnostico sono stati considerati i primi otto *cluster* identificati dall'analisi, ordinati in base alla loro estensione volumetrica espressa in numero di *voxel*, così da focalizzare l'analisi sulle regioni di maggiore estensione. In particolare, per ciascun *cluster* vengono riportati il valore medio della mappa BACON (*Mean*), la dimensione espressa in numero di *voxel* e la relativa localizzazione anatomica. Sono stati considerati i *cluster* che soddisfacevano il criterio di soglia adottato durante l'analisi, corrispondente ad un valore di 0,999. Nei casi in cui non è stato possibile riportare tutti gli otto *cluster*, ciò è dovuto all'assenza di un'etichetta anatomica corrispondente nell'atlante utilizzato dal *software* MANGO, che non ha consentito di attribuire una localizzazione anatomica precisa alla regione identificata.

I risultati verranno presentati separatamente per ciascun sottogruppo diagnostico, al fine di evidenziare le specifiche regioni cerebrali associate a ciascuna condizione. Per ogni analisi vengono riportati i *cluster* di convergenza identificati, le relative coordinate dei picchi espresse nello spazio stereotassico di *Talairach*, la localizzazione anatomica delle regioni coinvolte e i principali parametri derivati dall'analisi BACON.

Il capitolo si concentra sulla descrizione dei risultati ottenuti, mentre la loro interpretazione neuroanatomica e funzionale, così come il confronto con i risultati riportati nello studio di Ellis et al. saranno affrontati nel successivo capitolo dedicato alla discussione dei dati ottenuti.

3.1 MALATTIA DI PARKINSON (PD)

Tabella 2: Cluster significativi identificati dall'analisi BACON nella Parkinson's Disease (PD).

Cluster	Coordinate	Area anatomica	Mean BACON	Voxels
<i>Cluster 1</i>	42 -62 48	Lobulo parietale superiore destro	0,9998252	15445
<i>Cluster 2</i>	21 6 -36	<i>Uncus</i> destro	0,9997336	4263
<i>Cluster 3</i>	54 -56 10	Giro temporale medio destro	0,9995437	879
<i>Cluster 4</i>	-64 -36 -8	Giro temporale medio sinistro	0,9997158	871
<i>Cluster 5</i>	61 -17 -26	Giro fusiforme destro	0,9996151	799
<i>Cluster 6</i>	-42 -30 34	Lobo parietale inferiore sinistro	0,9996426	771

<i>Cluster 7</i>	-43 5 -38	Giro temporale medio sinistro	0,9996853	654
<i>Cluster 8</i>	-36 -64 24	Giro temporale medio sinistro	0,9997112	317

Nell'analisi relativa al sottogruppo dei pazienti affetti dalla *Parkinson's Disease* (PD), i *cluster* identificati dall'analisi BACON risultano distribuiti prevalentemente a livello delle regioni parietali e temporali con un coinvolgimento di entrambi gli emisferi. Inoltre, la localizzazione dei *cluster* evidenzia la presenza di alcune regioni coinvolte bilateralmente, sebbene con distribuzioni e dimensioni differenti.

Il *cluster 1*, localizzato nel lobulo parietale superiore destro (42, -62, 48), rappresenta il *cluster* di maggiore estensione, comprendendo 15.445 *voxel*. Il secondo *cluster* per dimensione è il *cluster 2*, localizzato a livello dell'*uncus* destro (21, 6, -36) e costituito da 4.263 *voxel*.

Gli altri *cluster* presentano dimensioni inferiori e interessano prevalentemente le regioni temporali e parietali. Il *cluster 3* è localizzato nel giro temporale medio destro (54, -56, 10) mentre il *cluster 4* interessa il giro temporale medio sinistro (-64, -36, -8). Il *cluster 5* è localizzato nel giro fusiforme destro (61, -17, -26), mentre il *cluster 6* interessa il lobo parietale inferiore sinistro (-42, -30, 34). Infine, i *cluster 7* e *8* sono localizzati nel giro temporale medio sinistro, rispettivamente alle coordinate -43, 5, -38 e -36, -64, 24.

Nel complesso, il *pattern* identificato nel sottogruppo PD mostra una prevalenza di coinvolgimento delle regioni temporali e parietali, con la presenza di *cluster* sia nell'emisfero destro che in quello sinistro.

3.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP)

Tabella 3: Cluster significativi identificati dall'analisi BACON nella Progressive Supranuclear Palsy (PSP).

<i>Cluster</i>	<i>Coordinate</i>	<i>Area anatomica</i>	<i>Mean BACON</i>	<i>Voxels</i>
<i>Cluster 1</i>	0 52 6	Regioni frontali interemisferiche	0,9996973	3348
<i>Cluster 2</i>	-17 -5 -28	<i>Uncus</i> sinistro	0,9997031	1418
<i>Cluster 3</i>	46 -78 12	Giro occipitale medio destro	0,9998624	1417
<i>Cluster 5</i>	-8 8 36	Giro cingolato sinistro	0,9995016	1000
<i>Cluster 6</i>	-38 42 28	Giro frontale medio sinistro	0,9997393	909
<i>Cluster 8</i>	18 -37 67	Giro postcentrale destro	0,9998104	672

Nel sottogruppo relativo alla *Progressive Supranuclear Palsy* (PSP), l'analisi BACON ha identificato un *pattern* di coinvolgimento distribuito in diverse regioni cerebrali, con una

presenza di alterazioni sia nell'emisfero destro che quello sinistro. Le aree evidenziate comprendono regioni frontali, occipitali, cingolate e postcentrali, oltre alla regione interemisferica e all'*uncus* sinistro.

Il *cluster* 1, localizzato nelle regioni frontali interemisferiche (0, 52, 6), rappresenta il *cluster* di maggiore estensione, comprendendo 3.348 *voxel*. Seguono il *cluster* 2, localizzato nell'*uncus* sinistro (-17, -5, -28), con un'estensione di 1.418 *voxel*, e il *cluster* 3, localizzato nel giro occipitale medio destro (46, -78, 12), costituito da 1.417 *voxel*.

Il *cluster* 5, localizzato nel giro cingolato sinistro (-8, 8, 36), presenta un'estensione di 1.000 *voxel*, mentre il *cluster* 6 interessa il giro frontale medio sinistro (-38, 42, 28) e comprende 909 *voxel*. Infine, il *cluster* 8, localizzato nel giro postcentrale destro (18, -37, 67) presenta un'estensione di 672 *voxel*.

Nel loro insieme, i risultati mostrano un coinvolgimento distribuito di diverse regioni cerebrali, con una rappresentazione bilaterale e l'interessamento di aree appartenenti principalmente al lobo frontale, occipitale e parietale, oltre alla corteccia cingolata e all'*uncus*.

3.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA)

Tabella 4: Cluster significativi identificati dall'analisi BACON nella Multiple System Atrophy (MSA).

<i>Cluster</i>	<i>Coordinate</i>	<i>Area anatomica</i>	<i>Mean BACON</i>	<i>Voxels</i>
<i>Cluster</i> 1	-52 -58 -24	<i>Tuber</i> cerebellare sinistro	0,9998185	5510
<i>Cluster</i> 3	-32 -96 -4	Giro occipitale inferiore sinistro	0,9998091	2322
<i>Cluster</i> 4	38 -82 -18	<i>Declive</i> cerebellare destro	0,9997002	1222
<i>Cluster</i> 5	12 -36 -22	<i>Culmen</i> cerebellare destro	0,9996475	900
<i>Cluster</i> 6	-40 -63 48	Lobo parietale superiore sinistro	0,9997063	492
<i>Cluster</i> 8	-20 -70 30	<i>Cuneus</i> sinistro	0,9996726	271

Nel sottogruppo relativo ai pazienti con diagnosi di *Multiple System Atrophy* (MSA), l'analisi BACON ha evidenziato un pattern caratterizzato principalmente dal coinvolgimento delle strutture cerebellari, associato ad alterazioni a livello di alcune regioni corticali posteriori. I *cluster* identificati interessano sia l'emisfero cerebellare sinistro che quello destro, mentre le aree corticali coinvolte sono localizzate nella parte sinistra del cervello.

Il *cluster* 1, localizzato a livello del *tuber* cerebellare sinistro (-52, -58, -24), rappresenta il *cluster* di maggiore estensione, comprendendo 5.510 *voxel*. Il *cluster* 3, localizzato nel giro occipitale inferiore sinistro (-32, -96, -4), presenta un'estensione di 2.322 *voxel*.

Un ulteriore coinvolgimento cerebellare è rappresentato dal *cluster* 4, localizzato nel *declive* cerebellare destro (38, -82, -18), costituito da 1.222 *voxel*, e dal *cluster* 5, localizzato nel *culmen* cerebellare destro (12, -36, -22), con un'estensione di 900 *voxel*. Il *cluster* 6 interessa il lobo parietale superiore sinistro (-40, -63, 48), comprendendo 492 *voxel*. Infine, il *cluster* 8 è localizzato nel *cuneus* sinistro (-20, -70, 30) ed è rappresentato da 271 *voxel*.

Nel complesso, i risultati mostrano una prevalenza delle alterazioni a livello cerebellare, con il coinvolgimento di diverse porzioni del cervelletto distribuite bilateralmente. A questo si associa la presenza di *cluster* localizzati in regioni corticali posteriori dell'emisfero sinistro, comprendenti il giro occipitale inferiore, il lobo parietale superiore e il *cuneus*. La componente cerebellare rappresenta quindi l'elemento maggiormente caratterizzante del *pattern* osservato nella MSA.

3.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)

Tabella 5: Cluster significativi identificati dall'analisi BACON nella Corticobasal Syndrome (CBS).

<i>Cluster</i>	Coordinate	Area anatomica	<i>Mean</i> BACON	<i>Voxels</i>
<i>Cluster</i> 1	-6 -45 -56	<i>Precuneus</i> sinistro	0,999751	1665
<i>Cluster</i> 2	12 -89 -24	<i>Uvula</i>	0,999686	983
<i>Cluster</i> 3	38 -2 50	Giro frontale medio destro	0,9997104	477
<i>Cluster</i> 4	24 -16 54	Regione subgirale del lobo frontale destro	0,9995658	391
<i>Cluster</i> 5	-28 -14 46	Giro frontale medio sinistro	0,9995028	320
<i>Cluster</i> 6	-64 -32 22	Lobo parietale inferiore sinistro	0,9996043	316
<i>Cluster</i> 7	50 -64 -32	<i>Pyramis</i>	0,9995361	289
<i>Cluster</i> 8	44 -30 18	Insula destra	0,9994406	289

Nel sottogruppo relativo alla *Corticobasal Syndrome* (CBS), i *cluster* identificati risultano distribuiti in diverse regioni corticali e cerebellari, con un coinvolgimento sia dell'emisfero destro sia di quello sinistro. Le aree maggiormente rappresentate comprendono regioni frontali e parietali, alle quali si associano il *precuneus*, l'insula e alcune strutture cerebellari.

Il *cluster* 1, localizzato a livello del *precuneus* sinistro (-6, -45, -56), rappresenta il cluster di maggiore estensione, comprendendo 1.665 *voxel*, seguito dal *cluster* 2, localizzato a livello dell'*uvula* (12, -89, -24), costituito da 983 *voxel*.

Il *cluster* 3 interessa il giro frontale medio destro (38, -2, 50), con un'estensione di 477 *voxel*, mentre il *cluster* 4 è localizzato nella regione subgirale del lobo frontale destro (24, -16, 54), comprendendo 391 *voxel*. Il *cluster* 5 interessa il giro frontale medio sinistro (-28, -14, 46), con 320 *voxel*. Il *cluster* 6, localizzato a livello del lobo parietale inferiore sinistro (-64, -32, 22) presenta un'estensione di 316 *voxel*.

Infine, il *cluster* 7 è localizzato a livello del *pyramis* cerebellare destro (50, -64, -32), comprendendo 289 *voxel*, mentre il *cluster* 8 interessa l'insula destra (44, -30, 18), con un'estensione di 289 *voxel*.

Nel complesso, il *pattern* identificato nel sottogruppo CBS mostra il coinvolgimento di regioni frontali e parietali, con una distribuzione bilaterale delle aree frontali e l'interessamento di regioni quali il *precuneus* e l'insula. Inoltre, sono presenti due *cluster* a livello cerebellare, localizzati rispettivamente nell'*uvula* e nel *pyramis*. La distribuzione dei *cluster* evidenzia pertanto un coinvolgimento di differenti regioni corticali e cerebellari, con il *cluster* 1 che presenta la maggiore estensione dell'intero *pattern* identificato.

3.5 SINTESI DEI RISULTATI

Nel complesso, l'analisi BACON ha evidenziato una distribuzione differenziata dei *cluster* nei quattro sottotipi di parkinsonismo analizzati. Nel sottogruppo con malattia di Parkinson (PD), i *cluster* di maggiore estensione risultano prevalentemente localizzati a livello delle regioni parietali e temporali, con un coinvolgimento bilaterale degli emisferi e una maggiore estensione del *cluster* localizzato nel lobulo parietale superiore destro.

Nel sottogruppo con paralisi sopranucleare progressiva (PSP), i *cluster* risultano distribuiti in diverse regioni corticali, comprendendo aree frontali, occipitali, cingolate e postcentrali, con un coinvolgimento di entrambi gli emisferi.

Nell'atrofia multisistemica (MSA), emerge invece una marcata rappresentazione delle strutture cerebellari, accompagnata dal coinvolgimento di regioni corticali, occipitali e parietali.

Infine, nella sindrome corticobasale (CBS), i *cluster* risultano principalmente distribuiti nelle regioni frontali e parietali, con il coinvolgimento del *precuneus*, dell'insula e di alcune strutture cerebellari.

Nel complesso, i risultati mostrano quindi una distribuzione anatomica eterogenea dei *cluster* nei diversi sottotipi analizzati, con alcune caratteristiche distintive a livello della prevalente localizzazione delle regioni coinvolte. L'interpretazione neuroanatomica e funzionale di tali distribuzioni e il confronto con i risultati riportati in letteratura saranno approfonditi nel successivo capitolo di discussione.

Figura 1: Distribuzione delle alterazioni volumetriche della sostanza grigia nei parkinsonismi (sezioni assiali).

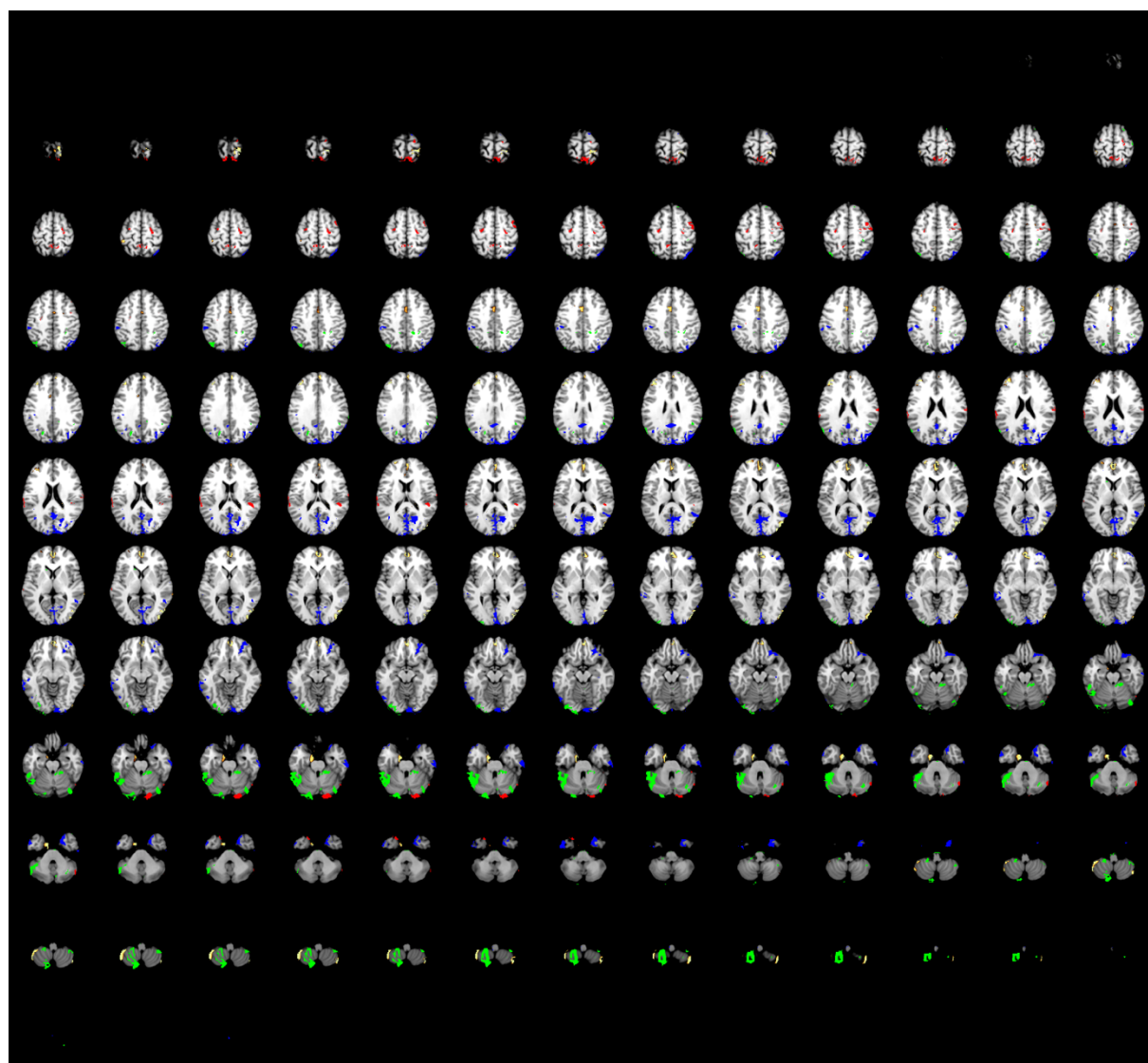
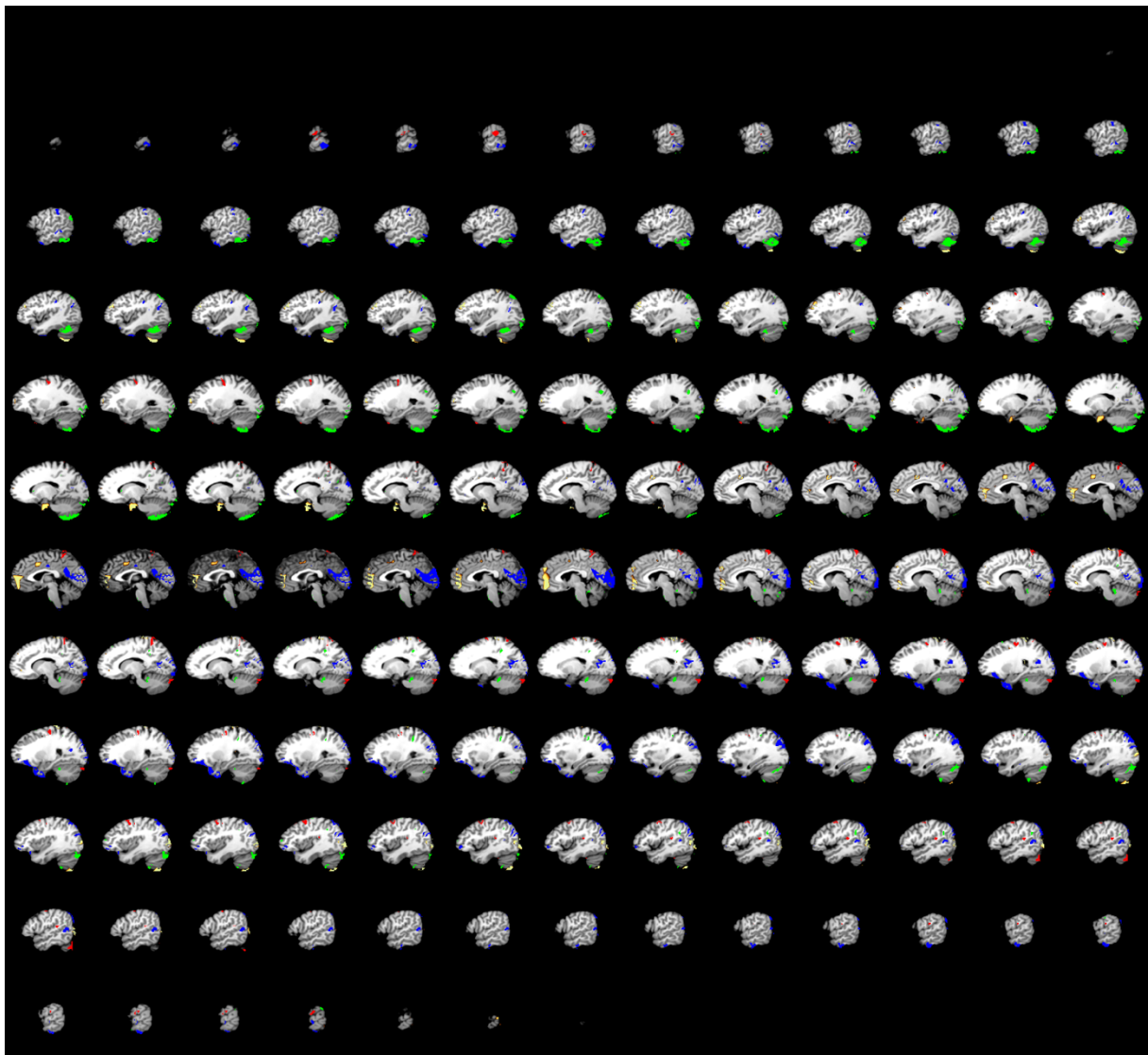


Figura 2: Distribuzione delle alterazioni volumetriche della sostanza grigia nei parkinsonismi (sezioni sagittali).



CAPITOLO 4 – DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Il presente capitolo è dedicato all'interpretazione dei risultati ottenuti mediante l'analisi BACON applicata agli studi di *neuroimaging* strutturale inclusi nel lavoro. L'obiettivo della discussione è quello di approfondire ed evidenziare il significato dei *pattern* di alterazione strutturale identificati nei diversi sottotipi di parkinsonismo analizzati, considerando le caratteristiche neuroanatomiche e cliniche proprie di ciascuna condizione.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una distribuzione differenziata dei *cluster* nei sottogruppi di malattia di Parkinson (PD), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), atrofia multisistemica (MSA) e sindrome corticobasale (CBS), suggerendo la presenza di *pattern* anatomici distinti tra le diverse condizioni. Tali risultati saranno discussi alla luce delle conoscenze disponibili in letteratura, con particolare attenzione alla coerenza con i principali *pattern* neurodegenerativi descritti per ciascun sottotipo.

In particolare, i risultati ottenuti verranno poi confrontati con quelli riportati da Ellis et al., al fine di evidenziare eventuali concordanze o discrepanze tra il presente studio e le evidenze precedentemente descritte. Le possibili differenze saranno considerate anche in relazione alle caratteristiche metodologiche degli studi inclusi, alle modalità di analisi utilizzate e alle specificità del campione considerato.

4.1 MALATTIA DI PARKINSON (PD)

Nel sottogruppo relativo alla malattia di Parkinson (PD), l'analisi BACON ha evidenziato un *pattern* di coinvolgimento prevalentemente temporo-parietale, con *cluster* distribuiti bilateralmente nelle regioni temporali e parietali. Nello specifico, il *pattern* temporale comprende l'implicazione dell'*uncus* destro, del giro temporale medio bilateralmente e del giro fusiforme destro, mentre il *pattern* parietale è rappresentato principalmente dal lobulo parietale superiore destro, che costituisce l'area di maggiore estensione volumetrica dell'intero *pattern* osservato nella PD, e dal lobulo parietale inferiore sinistro.

La presenza di alterazioni a livello di queste regioni cerebrali risulta di interesse alla luce delle evidenze disponibili sulla malattia di Parkinson, nella quale, oltre ai circuiti maggiormente associati alla sintomatologia motoria, possono essere coinvolte diverse regioni corticali e reti associative.

4.1.1 PATTERN TEMPORALE

Il *pattern* temporale costituisce una delle evidenze più significative emerse dall'analisi condotta nel sottogruppo PD. Nel presente studio, il coinvolgimento delle regioni temporali è attestato dalla presenza di *cluster* a livello dell'*uncus* destro, del giro temporale medio bilateralmente e del giro fusiforme destro.

Nel complesso, tale distribuzione appare coerente con la letteratura di risonanza magnetica strutturale, che documenta alterazioni della sostanza grigia a livello delle regioni temporali durante i diversi stadi della malattia (Sarasso et al., 2021).

In particolare, è stata descritta una progressiva evoluzione delle alterazioni corticali nel corso della patologia. Sebbene diversi studi non rilevino alterazioni significative della sostanza grigia o dello spessore corticale durante la prima valutazione, nei pazienti *de novo*, ossia con diagnosi recente e mai trattati farmacologicamente, le valutazioni di *follow-up* mostrano una progressiva atrofia corticale che interessa precocemente le regioni temporali e le strutture ippocampali. Nelle fasi intermedie sono state documentate diffuse alterazioni corticali progressive, mentre negli stadi avanzati la progressione atrofica sembra stabilizzarsi, con modificazioni concentrate prevalentemente a livello fronto-temporale (Sarasso et al., 2021).

Il coinvolgimento temporale assume un ruolo cardine anche in relazione alla progressione del quadro cognitivo. Infatti, si osserva che l'assottigliamento delle aree frontali, temporali e occipitali nel tempo può risultare predittivo del successivo declino cognitivo globale. Inoltre, nei pazienti *de novo*, l'atrofia temporale riscontrata alla prima valutazione e la successiva perdita di volume ippocampale sono state associate ad un marcato peggioramento cognitivo nel tempo (Sarasso et al., 2021).

Un'ulteriore conferma di tale associazione proviene da studi svolti su pazienti con disturbo cognitivo lieve associato alla malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment*, PD-MCI), nei quali è stata evidenziata un'atrofia a livello del polo temporale già durante la prima valutazione, seguita da un ulteriore peggioramento durante il *follow-up*. Inoltre, tali alterazioni sono state associate a difficoltà in alcune funzioni cognitive come la memoria di lavoro e la fluenza semantica (Sarasso et al., 2021).

Questi riscontri si integrano anche con quanto descritto da Hanganu & Monchi (2016), che hanno evidenziato un'associazione tra le alterazioni strutturali del lobo temporale e il declino cognitivo nella malattia di Parkinson. In particolare, gli autori riportano alterazioni a carico del

giro temporale medio e della corteccia fusiforme, aree congruenti con il *pattern* temporale qui identificato tramite l'analisi BACON.

Dal punto di vista funzionale, il coinvolgimento di queste regioni risulta di particolare interesse. L'*uncus* è localizzato nella regione temporale mediale, in prossimità delle strutture anatomiche coinvolte nei processi di memoria, come l'amigdala e l'ippocampo (Engelhardt, 2020). Pertanto, la presenza di un *cluster* a livello dell'*uncus* destro nel presente studio potrebbe risultare rilevante anche alla luce delle funzioni cognitive e mnestiche nella malattia di Parkinson.

Per quanto riguarda il giro fusiforme, il suo coinvolgimento nel *pattern* è degno di nota, data la sua funzione nell'elaborazione delle informazioni visive e, in particolare, nel riconoscimento di stimoli complessi, come volti e oggetti (Weiner & Zilles, 2016). Quindi, la presenza di un *cluster* a livello del giro fusiforme destro rappresenta un ulteriore elemento di interesse nel *pattern* temporale osservato nel presente studio.

Anche il giro temporale medio presenta una suddivisione funzionale tra le sue diverse porzioni. È noto che la porzione media del giro temporale medio è principalmente coinvolta nelle reti della memoria e del controllo semantico, mentre la porzione posteriore opera nei processi legati ai compiti linguistici (Xu et al., 2016). Nel presente studio, il giro temporale medio è risultato coinvolto bilateralmente, con la presenza di un *cluster* nell'emisfero destro e due nell'emisfero sinistro. Tale coinvolgimento risulta quindi rilevante alla luce delle diverse funzioni cognitive associate a questa regione.

Nel complesso, questi risultati concordano in modo coerente con precedenti evidenze di risonanza magnetica strutturale che hanno documentato alterazioni a carico delle regioni temporali nella PD.

4.1.2 PATTERN PARIETALE

Il *pattern* parietale rappresenta un secondo elemento anatomico emerso dall'analisi condotta nel sottogruppo PD. Nello specifico, il coinvolgimento delle regioni parietali è evidenziato dalla presenza di un *cluster* a livello del lobulo parietale superiore destro e di uno a livello del lobulo parietale inferiore sinistro, delineando un interessamento bilaterale ma asimmetrico delle regioni parietali.

Questo riscontro è congruente con quanto riportato dalla letteratura di MRI strutturale nella malattia di Parkinson. Infatti, è stato evidenziato un progressivo accumulo dell'atrofia parietale,

a partire dalle fasi *de novo* fino alle fasi intermedie della malattia. Inoltre, è stata riportata un'associazione tra il coinvolgimento delle regioni fronto-parietali e alcune alterazioni cognitive, in particolare a carico delle funzioni esecutivo-attentive e delle abilità visuospatiali (Sarasso et al., 2021).

In modo analogo, Pereira et al. (2014) hanno riportato una marcata atrofia temporo-parietale e frontale nei pazienti *de novo* con diagnosi di MCI, evidenziando come le prestazioni cognitive relative alla memoria, alle funzioni esecutive e all'orientamento spaziale siano associate direttamente allo spessore corticale di tali regioni.

Dal punto di vista funzionale, le aree parietali individuate nel presente studio svolgono un ruolo importante in processi cognitivi distinti. Il lobulo parietale superiore è impegnato nei processi di attenzione visuospatial, contribuendo all'orientamento dell'attenzione verso specifiche informazioni ambientali (Wu et al., 2016). Il coinvolgimento di tale area osservato nel presente studio risulta pertanto di interesse alla luce del ruolo di questa regione nei processi visuospatiali.

Il lobo parietale inferiore presenta una differenziazione di funzioni tra le diverse porzioni di questa regione. In particolare, la porzione anteriore del lobo parietale inferiore sinistro è stata associata all'elaborazione semantica, mentre altre porzioni della regione risultano coinvolte nei processi attentivi (Numssen et al., 2021). La presenza di un *cluster* di tale area rappresenta quindi un ulteriore elemento di rilevanza, considerando il coinvolgimento di questa regione nell'elaborazione di informazioni cognitive complesse.

La convergenza di *cluster* nelle regioni parietali supporta dunque le evidenze di alterazioni strutturali a carico di queste aree nella PD. Nello specifico, questi dati sostengono l'ipotesi di un indebolimento strutturale dei circuiti responsabili dell'elaborazione visuospatial, attentiva e semantica complessa nella malattia di Parkinson.

4.1.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)

Un confronto critico rilevante emerge dal paragone tra i risultati ottenuti nel presente studio e quelli riportati da Ellis et al. (2023), che hanno condotto una meta-analisi ALE su diverse patologie parkinsoniane mediante differenti metodiche di *neuroimaging*. Nel loro studio, l'analisi relativa alla malattia di Parkinson ha incluso 69 studi, ottenendo un totale di 4.703 pazienti (2817 PD e 1886 controlli) e considerando separatamente le evidenze derivanti da

diverse metodiche di *imaging*, tra cui la risonanza magnetica (MRI), la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT).

Per quanto riguarda la MRI strutturale, Ellis et al. (2023) non hanno identificato *cluster* significativi di convergenza nel contrasto tra pazienti con malattia di Parkinson e controlli sani. Al contrario, il presente lavoro, mediante l'algoritmo BACON, ha rilevato una convergenza di alterazioni strutturali principalmente a livello delle regioni temporali e parietali.

Tuttavia, emerge un elemento di coerenza nel coinvolgimento del giro temporale medio. Nell'analisi PET condotta da Ellis et al. (2023), infatti, il giro temporale medio sinistro è risultato tra le regioni maggiormente coinvolte nei pazienti con la malattia di Parkinson. Nel presente studio, il giro temporale medio è risultato coinvolto bilateralmente, con un *cluster* nell'emisfero destro e due nell'emisfero sinistro. Sebbene i due dati derivino da differenti metodiche di *neuroimaging*, la presenza di un'evidenza in tale area rappresenta un elemento di convergenza tra le due analisi.

La discrepanza osservata sui dati di risonanza magnetica strutturale può essere ricondotta a fattori metodologici sostanziali. Ellis et al. (2023) hanno incluso dati raccolti tramite differenti tecniche e hanno applicato l'analisi ALE separatamente per ciascuna metodica, mentre il presente studio è stato focalizzato esclusivamente sugli studi di risonanza magnetica strutturale basati sulla VBM. Inoltre, gli autori sottolineano come la PET possa risultare maggiormente sensibile rispetto alla MRI nell'identificazione di alterazioni cerebrali nella malattia di Parkinson.

4.2 PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP)

Nel sottogruppo relativo ai pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'analisi BACON ha messo in luce una diffusione delle alterazioni strutturali distribuito in diverse zone cerebrali, con un coinvolgimento sia dell'emisfero destro che di quello sinistro. Le aree individuate comprendono la regione interemisferica, che rappresenta il *cluster* di maggiore estensione, l'*uncus* sinistro, il giro occipitale medio destro, il giro cingolato sinistro, il giro frontale medio sinistro e il giro postcentrale destro. Il quadro emerso presenta quindi una distribuzione piuttosto eterogenea, con il coinvolgimento di regioni appartenenti a differenti territori corticali.

4.2.1 PATTERN CINGOLATO

Tra gli aspetti principali emersi dall'analisi di questo sottotipo si osserva una specifica rappresentazione della corteccia cingolata. Nello specifico, l'analisi BACON ha individuato un *cluster* localizzato nel giro cingolato sinistro, con un'estensione di 1.000 *voxel*. Sebbene si tratti di un singolo *cluster*, la sua dimensione lo rende una delle principali aree rappresentate all'interno del *pattern* strutturale individuato.

Il riscontro di alterazioni a livello delle aree cingolate risulta coerente con quanto riportato da precedenti studi di *neuroimaging* strutturale nella PSP. Sandhya et al. (2014), tramite un'analisi *voxel-based* condotta su immagini pesate in T1, hanno osservato modificazioni strutturali in diverse regioni corticali e sottocorticali, comprendenti anche il giro cingolato.

Un'ulteriore evidenza proviene da una meta-analisi di Pan et al. (2017) che, analizzando 18 studi VBM e comprendendo 284 pazienti con PSP e 367 controlli, hanno notato una riduzione della sostanza grigia in diverse regioni cerebrali, tra cui hanno trovato anche aree appartenenti alla corteccia cingolata. Nel complesso, questi risultati supportano la presenza di un'alterazione a livello del giro cingolato, in accordo con quanto osservato nel presente studio.

Dal punto di vista funzionale, la corteccia cingolata è coinvolta in diversi processi cognitivi, emotivi e comportamentali. Le sue funzioni comprendono il controllo dell'attenzione, il monitoraggio delle risposte e la valutazione delle informazioni rilevanti per il comportamento, oltre alla partecipazione ai processi legati alla regolazione emotiva (Bush et al. 2000). Pertanto, nel presente studio, la presenza di un *cluster* a livello di questa regione, risulta di interesse considerando il possibile coinvolgimento di tali funzioni nel quadro strutturale osservato nella PSP.

L'esistenza di un'alterazione a livello del giro cingolato rappresenta quindi un elemento coerente con le evidenze precedenti sulla PSP e contribuisce alla definizione del *pattern* corticale osservato nel presente studio.

4.2.2 PATTERN CORTICALE DISTRIBUITO

Un'ulteriore caratteristica emersa dall'analisi del sottogruppo PSP è rappresentata dalla distribuzione dei *cluster* in diverse aree della corteccia cerebrale. In particolare, l'analisi BACON ha individuato quattro *cluster* localizzati rispettivamente nell'*uncus* sinistro, nel giro occipitale medio destro, nel giro frontale medio sinistro e nel giro postcentrale destro. Le sedi

individuare interessano quindi differenti porzioni corticali distribuite tra le regioni temporali, occipitali, frontali e parietali.

La distribuzione delle alterazioni corticali osservata nel presente studio trova riscontro anche in precedenti ricerche di *neuroimaging* strutturale sulla PSP. Brenneis et al. (2004), attraverso un'analisi VBM, hanno osservato una riduzione della sostanza grigia soprattutto a livello delle aree frontali, comprendendo anche il giro frontale medio sinistro.

Anche Ghosh et al. (2012) hanno evidenziato modificazioni strutturali in diverse aree corticali nei pazienti con PSP, tra cui il giro frontale medio e il giro postcentrale. Questi risultati appaiono particolarmente interessanti in relazione al presente studio, in cui sono stati individuati dei *cluster* proprio in queste regioni sopra indicate.

Ulteriori evidenze provengono dalla meta-analisi di Pan et al. (2017), che ha riscontrato una riduzione della sostanza grigia in diverse regioni corticali nella PSP, in particolare nelle aree frontali e temporali. Nel complesso, la letteratura conferma quindi la presenza di modificazioni strutturali nel *pattern* corticale individuato, sebbene la distribuzione precisa varia tra gli studi.

Dal punto di vista funzionale, le regioni individuate nel presente *pattern* sono associate a diversi processi. Il giro frontale medio, appartenente alla corteccia prefrontale, partecipa al controllo cognitivo e alle funzioni esecutive, contribuendo alla gestione e alla regolazione del comportamento orientato verso un obiettivo (Friedman & Robbins, 2022). Le regioni occipitali sono principalmente coinvolte nell'elaborazione delle informazioni visive. Il giro postcentrale costituisce una componente della corteccia somatosensoriale ed è coinvolto nella percezione di diverse informazioni provenienti dal corpo, tra cui il tatto, la pressione, la temperatura, il dolore e la propriocezione (DiGuseppi & Tadi, 2023). L'*uncus*, situato nella porzione mediale del lobo temporale, fa parte delle strutture temporali coinvolte nei processi di memoria e nelle reti associate all'elaborazione degli stimoli attivi (Squire et al., 2004; Saive et al., 2004). Nel complesso, le regioni individuate nel presente studio sono quindi associate a funzioni cognitive, visive, somatosensoriali e mnestiche differenti, coerentemente con la distribuzione eterogenea dei *cluster* osservati nella PSP.

Nell'insieme, la distribuzione dei *cluster* in differenti territori corticali evidenzia un quadro strutturale eterogeneo, che coinvolge regioni associate a funzioni cognitive, percettive e somatosensoriali.

4.2.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)

Un paragone con i risultati riportati da Ellis et al. (2023) permette di mettere in evidenza alcune differenze nella distribuzione delle alterazioni strutturali associate alla PSP. La loro meta-analisi ALE ha incluso complessivamente 23 studi sulla PSP, comprendenti 363 pazienti e 425 controlli sani. Per l'analisi specifica della risonanza magnetica sono stati considerati 16 di questi esperimenti, dai quali sono emersi principalmente evidenze a livello del talamo bilateralmente, dell'insula destra e sinistra, del nucleo caudato sinistro, del tronco encefalico e del cervelletto anteriore sinistro (Ellis et al., 2023).

Nel presente studio, invece, l'analisi BACON ha evidenziato un quadro maggiormente distribuito a livello corticale, comprendente le regioni frontali interemisferiche, l'*uncus* sinistro, il giro occipitale medio destro, il giro cingolato sinistro, il giro frontale medio sinistro e il giro postcentrale destro. Non emerge quindi una corrispondenza diretta tra le principali sedi individuate nei due lavori. In particolare, per quanto riguarda le strutture sottocorticali e del tronco encefalico evidenziate da Ellis et al. (2023) non risultano rappresentate tra i *cluster* identificati nel presente studio. Questa divergenza è causata dal diverso significato delle analisi. Infatti, BACON tende a selezionare solo i cambiamenti specifici per ogni sottotipo. Quindi, se le alterazioni segnalate da Ellis et al. (2023) compaiono anche in altre malattie, l'analisi non le tiene in considerazione.

Per quanto riguarda il possibile coinvolgimento cerebellare riportato da Ellis et al. (2023), va precisato che nel presente lavoro si è scelto, per questioni metodologiche, di descrivere esclusivamente i *cluster* con un'etichetta anatomica precisa. Di conseguenza, eventuali alterazioni del cervelletto prive di una specifica nomenclatura non sono state approfondite.

Un elemento di convergenza parziale riguarda il coinvolgimento di regioni corticali, sebbene le aree individuate nei due studi non coincidano completamente. Il presente lavoro evidenzia infatti alterazioni a livello del giro cingolato, del giro frontale medio, del giro occipitale medio, dell'*uncus* e del giro postcentrale, mentre Ellis et al. (2023) hanno riportato principalmente il coinvolgimento bilaterale dell'insula. La diversa distribuzione delle sedi corticali suggerisce quindi una ridotta sovrapposizione a livello generale, ma non una corrispondenza anatomica diretta.

Le differenze osservate possono essere ricondotte alle diverse caratteristiche metodologiche dei due lavori. Ellis et al. (2023) hanno condotto una meta-analisi ALE includendo studi appartenenti a differenti metodiche di *neuroimaging* e analizzandoli separatamente, mentre il

presente lavoro è stato focalizzato esclusivamente sugli studi di risonanza magnetica strutturale basati sulla VBM, utilizzando l'algoritmo BACON. Questa differenza metodologica incide direttamente sui risultati, in cui l'analisi BACON seleziona solo le alterazioni specifiche del sottotipo in esame. Il fatto che non compaiano alcune aree individuate da Ellis et al. (2023) può dipendere dalla presenza di quelle stesse alterazioni anche in altre patologie: in questo modo, queste zone non risultano più esclusive per la PSP, quindi BACON tende a non includerle.

4.3 ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA)

Nel sottogruppo relativo ai pazienti con atrofia multisistemica (MSA), l'analisi BACON ha evidenziato un quadro caratterizzato principalmente dalla presenza di *cluster* a livello cerebellare, accompagnati da alterazioni distribuite in alcune regioni corticali posteriori. In particolare, sono state individuate diverse sedi cerebellari, tra cui il *tuber* cerebellare sinistro, il *declive* e il *culmen* cerebellari destri, oltre che nel giro occipitale inferiore sinistro, nel lobo parietale superiore sinistro e nel *cuneus* sinistro.

Nel complesso, i risultati mostrano una maggiore rappresentazione delle strutture cerebellari, con un interessamento di entrambi gli emisferi, mentre le alterazioni corticali risultano concentrate nell'emisfero sinistro e riguardano prevalentemente regioni posteriori. Il pattern osservato evidenzia quindi una componente cerebellare predominante, accompagnata da un più limitato coinvolgimento delle regioni corticali posteriori.

4.3.1 PATTERN CEREBELLARE

Il pattern cerebellare rappresenta il principale elemento caratterizzante emerso dall'analisi del sottogruppo MSA. Nello specifico, l'analisi BACON ha evidenziato tre *cluster* localizzati a livello del *tuber* sinistro, che costituisce il *cluster* di maggiore estensione con 5.510 *voxel*, del *declive* destro e del *culmen* destro. Nonostante una maggiore estensione a sinistra determinata dall'ampiezza del *cluster* maggiore, si può quindi osservare un interessamento cerebellare bilaterale.

La presenza di alterazioni cerebellari osservata nel presente studio è coerente con quanto riportato dalla letteratura di neuroimaging strutturale sulla MSA. In particolare, Lin et al. (2020), attraverso una meta-analisi di studi VBM, hanno evidenziato una riduzione del volume della sostanza grigia cerebellare sia nella MSA-P, ovvero la forma parkinsoniana, che nella MSA-C, cioè la forma cerebellare. In questo secondo sottotipo, le evidenze interessavano

diverse aree del cervelletto distribuite bilateralmente e comprendenti anche di alcune porzioni del verme cerebellare (Lin et al., 2020).

Risultati simili sono stati riportati anche da Yang et al. (2019), che hanno analizzato la morfologia cerebellare dei pazienti con MSA tramite risonanza magnetica strutturale e VBM. Gli autori hanno osservato una perdita di volume cerebellare estesa ad entrambi gli emisferi, confermando così il coinvolgimento del cervelletto come una delle caratteristiche distintive della MSA.

Un ulteriore riscontro proviene dallo studio di Brenneis et al. (2006), condotto specificamente sulla variante cerebellare della MSA. Attraverso la VBM, gli autori hanno rilevato un'atrofia degli emisferi cerebellari e del verme, insieme ad alterazioni del tronco encefalico.

Nel complesso, questi studi mostrano una sostanziale convergenza sull'interessamento cerebellare nella MSA. Sebbene le regioni specifiche individuate non coincidano perfettamente con ciò che riporta la letteratura, la presenza di alterazioni a livello di diverse porzioni del cervelletto risulta in linea con quanto riportato dalla comunità scientifica.

Dal punto di vista funzionale, le regioni cerebellari coinvolte nella MSA si occupano principalmente del controllo e della coordinazione dei movimenti, del mantenimento dell'equilibrio e della regolazione della postura. Infatti, il cervelletto contribuisce a rendere i movimenti coordinati e precisi, integrando le informazioni necessarie per la regolazione motoria. Oltre a queste funzioni, alcune porzioni del cervelletto sono coinvolte anche in processi cognitivi ed emotivi, attraverso le connessioni che l'area cerebellare mantiene con la corteccia cerebrale (Schmahmann et al., 2019).

Nel presente studio la presenza di alterazioni in più regioni cerebellari può quindi essere considerata rilevante in relazione alle funzioni motorie e dell'equilibrio, che rappresentano aspetti importanti nel quadro clinico della MSA.

4.3.2 PATTERN CORTICALE POSTERIORE

Il secondo elemento caratterizzante emerso dal sottogruppo MSA riguarda il coinvolgimento di alcune regioni corticali posteriori. L'analisi BACON ha individuato tre *cluster*, localizzati nel giro occipitale inferiore sinistro, nel lobo parietale superiore e nel *cuneus* sinistro. Le tre sedi risultano quindi accomunate dalla localizzazione nell'emisfero sinistro e dalla posizione nelle regioni posteriori della corteccia cerebrale.

Il coinvolgimento delle regioni corticali posteriori osservato nel presente studio trova riscontro anche in precedenti ricerche di *neuroimaging* strutturale condotte sulla MSA. Planetta et al. (2015) hanno evidenziato una riduzione del volume cerebrale nei pazienti MSA-P rispetto ai controlli sani, con un interessamento di diverse aree corticali, tra cui vi sono quelle posteriori. In questo modo hanno evidenziato come le modificazioni strutturali della MSA non siano limitate alle strutture sottocorticali e cerebellari.

Un risultato in parte convergente è stato riportato da Shigemoto et al. (2013) che hanno notato una diminuzione della sostanza grigia e bianca nella MSA-P attraverso la VBM. Gli autori hanno evidenziato delle alterazioni volumetriche distribuite in diverse regioni cerebrali, comprendenti anche aree corticali posteriori. Questi risultati sono coerenti con il coinvolgimento del giro occipitale inferiore e del lobo parietale superiore osservato nel presente studio.

Nonostante le regioni individuate nei due studi non coincidano esattamente con quelle emerse dall'analisi BACON, entrambi i lavori supportano l'ipotesi della presenza di alterazioni strutturali corticali nella MSA-P. Il presente studio aggiunge a queste evidenze anche la presenza di *cluster* a livello del *cuneus*, oltre a quelle appena sopraindicate.

Dal punto di vista funzionale, le regioni coinvolte nel presente studio partecipano principalmente alle funzioni visive e visuospaziali. Il giro occipitale inferiore e il *cuneus* fanno parte delle regioni corticali coinvolte nell'elaborazione degli stimoli visivi, mentre il lobo parietale superiore contribuisce all'integrazione delle informazioni visive, spaziali e al controllo dei movimenti guidati dalla vista (Ungerleider & Haxby, 1994; Sulpizio et al., 2023). In particolare, le connessioni tra le regioni occipitali e parietali fanno parte dei sistemi corticali coinvolti nell'elaborazione della posizione degli oggetti nello spazio e nell'orientamento dell'attenzione visiva (Ungerleider & Haxby, 1994).

La presenza di *cluster* in queste regioni può quindi essere messa in relazione con il loro coinvolgimento nei processi di elaborazione visiva, nell'orientamento spaziale e nell'integrazione delle informazioni necessarie per guidare il comportamento sulla base degli stimoli provenienti dall'ambiente.

4.3.3 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)

Un confronto con i risultati di Ellis et al. (2023) permette di evidenziare sia alcuni elementi di convergenza che alcune differenze rispetto al *pattern* osservato nel presente studio. La loro

meta-analisi ha incluso 23 studi relativi alla MSA, per un totale di 707 pazienti e 627 controlli sani. Gli autori hanno considerato differenti metodiche di *neuroimaging*, tra cui la risonanza magnetica strutturale, la PET e la SPECT. Per quanto riguarda la MRI, l'analisi del contrasto tra pazienti con MSA e controlli è stata condotta su 13 esperimenti.

L'analisi di Ellis et al. (2023) ha evidenziato tre *cluster* significativi, due localizzati a livello del tronco encefalico e uno nel *putamen* sinistro, parlando quindi di strutture sottocorticali. Al contrario, nel presente studio l'analisi BACON ha messo in evidenza una maggiore convergenza a livello cerebellare, con tre *cluster* distribuiti tra il *tuber* cerebellare sinistro, il *declive* e il *culmen* cerebellari destri.

Nonostante la mancata corrispondenza diretta tra le regioni cerebellari individuate nel presente studio e quelle riportate da Ellis et al. (2023), emerge comunque un elemento di coerenza nella presenza di alterazioni a carico delle strutture responsabili del controllo motorio. Infatti, il cervelletto rappresenta una delle aree frequentemente interessate nella MSA e il suo coinvolgimento è particolarmente rilevante nella forma cerebellare della malattia. Nel presente studio, tale componente risulta ancora più evidente, considerando anche che il *tuber* cerebellare sinistro costituisce il *cluster* di maggiore estensione dell'intero sottogruppo.

Un'ulteriore differenza riguarda il coinvolgimento corticale. Nel presente lavoro sono stati identificati *cluster* a livello del giro occipitale inferiore sinistro, del lobo parietale superiore sinistro e del *cuneus* sinistro, mentre questi territori non sono emersi tra le aree significative della meta-analisi MRI di Ellis et al. (2023). Tale discrepanza può essere ricondotta anche alle differenti caratteristiche metodologiche dei due studi: Ellis et al. hanno integrato coordinate provenienti da diverse tipologie di neuroimaging e hanno applicato l'analisi ALE separatamente per ciascuna modalità, mentre il presente studio è stato circoscritto agli studi di risonanza magnetica strutturale basati sulla VBM.

Nel complesso il confronto mostra quindi una parziale sovrapposizione nel quadro generale di alterazioni strutturali associate alla MSA, ma evidenzia anche una diversa distribuzione delle regioni coinvolte. Mentre Ellis et al. (2023) hanno individuato principalmente il tronco encefalico e il *putamen*, questo lavoro mette in primo piano il coinvolgimento cerebellare e, in misura più contenuta, quello delle regioni corticali posteriori. A questo proposito, è necessario sottolineare che la marcata specificità del cervelletto emersa con BACON potrebbe dipendere da un fattore metodologico legato all'ottenimento delle immagini con MRI. Infatti, questa tecnica tende ad escludere l'area cerebellare dal campo di acquisizione a meno che non sia

fondamentale per la patologia studiata. Di conseguenza, gli studi inclusi per gli altri sottotipi potrebbero non aver raccolto dati riferiti al cervelletto, facendolo apparire nell'analisi come un tratto distintivo della MSA.

4.4 SINDROME CORTICOBASALE (CBS)

Nel sottogruppo relativo ai pazienti con sindrome corticobasale (CBS), l'analisi BACON ha evidenziato un *pattern* di coinvolgimento prevalentemente fronto-parietale, associato ad alterazioni di diverse regioni cerebrali, con una prevalenza di deficit a livello delle aree frontali e parietali. In particolare, il *pattern* identificato comprende il *precuneus* sinistro, il giro frontale medio bilateralmente, una regione del lobo frontale destro e il lobo parietale sinistro. Inoltre, sono stati individuati anche due *cluster* a livello cerebellare, localizzati nell'*uvula* e nel *pyramis*, e un ulteriore *cluster* a livello dell'insula destra.

Nel complesso, la distribuzione dei *cluster* evidenzia quindi il coinvolgimento di differenti strutture corticali e cerebellari, con una prevalenza delle aree fronto-parietali e la presenza di ulteriori alterazioni a livello del *precuneus*, dell'insula e del cervelletto.

4.4.1 PATTERN FRONTO-PARIETALE E PRECUNEALE

Il *pattern* fronto-parietale e precuneale rappresenta il principale elemento di rilievo emerso dall'analisi del sottogruppo CBS. Nello specifico, l'analisi BACON ha evidenziato la presenza di *cluster* a livello del *precuneus* sinistro, che è risultato il *cluster* di maggiore estensione tra quelli identificati nel sottotipo, del giro frontale medio bilateralmente, della regione subgirale del lobo frontale destro e del lobulo parietale inferiore sinistro.

Il coinvolgimento delle regioni frontali e parietali osservato nel presente studio risulta coerente con quanto riportato dalla letteratura di *neuroimaging* strutturale nella CBS. Whitwell et al. (2011), attraverso un'analisi di *Voxel-Based-Morphometry* (VBM) su pazienti con diagnosi di CBS, hanno documentato una perdita di sostanza grigia in diverse regioni corticali, con evidente coinvolgimento delle aree frontali e parietali.

Anche Albrecht et al. (2017) hanno evidenziato un'implicazione delle regioni frontali e parietali in questa patologia, identificando un *pattern* di alterazioni strutturali che comprende anche il *precuneus*. Quest'ultima regione risulta particolarmente interessante in relazione ai risultati del presente studio.

Nel complesso, le evidenze riportate da questi studi risultano quindi coerenti con la distribuzione delle alterazioni osservata nel presente lavoro, caratterizzata dal coinvolgimento di regioni frontali, parietali e del *precuneus*.

Dal punto di vista funzionale, le regioni coinvolte nel presente studio sono associate a diversi processi cognitivi. Il *precuneus* partecipa a molteplici funzioni cognitive di ordine superiore, tra cui l'elaborazione visuospatiale, il recupero della memoria episodica, i meccanismi legati alla rappresentazione del sé e dello schema corporeo (Cavanna & Trimble, 2006). La presenza di un *cluster* a livello del *precuneus* sinistro, risultato il più esteso della presente analisi, assume particolare rilevanza alla luce della compromissione di tali abilità nel profilo clinico della CBS.

Per quanto concerne le regioni frontali, la corteccia prefrontale svolge un ruolo cardine nel controllo cognitivo e nella modulazione del comportamento orientato agli scopi, supportando l'attenzione sostenuta, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive (Miller & Cohen, 2001). Pertanto, il riscontro di *cluster* a carico del giro frontale medio bilateralmente e della regione subgirale del lobo frontale destro riscontrati nel presente studio risulta degna di nota, considerando il ruolo di queste aree.

Infine, il lobulo parietale inferiore è ampiamente implicato nei circuiti attentivi e nell'elaborazione delle informazioni semantiche, con una precisa segmentazione funzionale tra le sue diverse sotto-regioni (Numssen et al., 2021). Il coinvolgimento specifico di questa regione evidenziato nel seguente lavoro risulta congruente con il deterioramento dei processi di elaborazione e recupero delle informazioni semantiche.

Queste evidenze risultano quindi importanti in relazione ai risultati ottenuti nel presente studio, in cui il *pattern* fronto-parietale e precuneale comprende il coinvolgimento bilaterale delle regioni frontali, del *precuneus* sinistro e del lobo parietale inferiore sinistro. Nel complesso, la distribuzione dei *cluster* osservata attraverso l'analisi BACON risulta coerente con il coinvolgimento delle regioni frontali e parietali già descritto nei precedenti studi di neuroimaging sulla CBS.

4.4.2 PATTERN CEREBELLARE

Un ulteriore elemento emerso dall'analisi del sottogruppo CBS riguarda la presenza di alterazioni a livello delle regioni cerebellari. Nello specifico, l'analisi BACON ha evidenziato la presenza di *cluster* nell'*uvula* e nella *pyramis*, indicando così il coinvolgimento di specifiche aree del cervelletto.

La presenza di alterazioni cerebellari nella CBS è stata documentata anche in precedenti studi di *neuroimaging* strutturale. In particolare, Tse et al. (2020), tramite un'analisi VBM, hanno evidenziato una riduzione della sostanza grigia in diverse regioni del cervelletto nei pazienti con CBS rispetto ai controlli, con un maggiore coinvolgimento delle regioni posteriori cerebellari. Inoltre, gli stessi autori hanno osservato un'associazione tra alcune alterazioni cerebellari e la compromissione delle funzioni esecutive (Tse et al., 2020).

Tuttavia, le regioni individuate da Tse et al. (2020), non coincidono con quelle emerse nel presente studio, nel quale sono stati identificati *cluster* a livello dell'*uvula* e della *pyramis*. Sebbene la distribuzione anatomica differisca tra i due studi, entrambi evidenziano alterazioni strutturali a livello cerebellare nella CBS.

Dal punto di vista funzionale, il cervelletto è coinvolto sia nel controllo motorio che nei diversi processi cognitivi ed emotivi. Nello specifico, le regioni del cervelletto posteriore, come quelle individuate da Tse et al. (2020), sono implicate nelle funzioni esecutive, nell'elaborazione visuospatiale e nel linguaggio (Schmahmann, 2019).

Le regioni individuate nel presente studio, ovvero l'*uvula* e la *pyramis*, appartengono invece al verme cerebellare, cioè la parte centrale del cervelletto, e si occupano principalmente dello svolgimento di alcune funzioni motorie e vestibolari. In particolare, l'*uvula* riceve informazioni relative alla posizione e ai movimenti della testa, contribuendo al controllo del movimento degli occhi e al mantenimento della postura. La *pyramis*, invece, è coinvolta nel controllo dei movimenti del corpo e nella rappresentazione delle diverse parti corporee all'interno del cervelletto (Cacciola et al., 2019).

Pertanto, la presenza di *cluster* in queste due regioni risulta di particolare interesse in relazione al loro ruolo nel controllo motorio, nell'equilibrio e nella postura, contribuendo alla caratterizzazione del pattern cerebellare osservato nella CBS.

4.4.3 PATTERN INSULARE

Un elemento supplementare emerso dall'analisi del sottogruppo CBS riguarda il coinvolgimento dell'insula destra. Nello specifico, l'analisi BACON ha evidenziato la presenza di un *cluster* a livello di tale area, che rappresenta un'ulteriore regione coinvolta nel *pattern* di alterazioni strutturali osservato nel sottogruppo.

Le modificazioni a carico dell'insula sono state descritte anche in precedenti studi di *neuroimaging* strutturale nella CBS. Whitwell et al. (2010), attraverso un'analisi VBM condotta

su pazienti con CBS, hanno riscontrato una perdita di sostanza grigia a livello di questa regione in tutti i gruppi esaminati. L'insula rappresentava quindi una delle regioni interessate dai cambiamenti strutturali comuni ai diversi sottogruppi di CBS.

Risultati analoghi sono stati riportati da Upadhyay et al. (2016), che hanno analizzato le modificazioni della sostanza grigia e della sostanza bianca nella CBS. Gli autori hanno osservato una riduzione dello spessore corticale dell'insula bilateralmente rispetto ai controlli, insieme a modificazioni di altre regioni corticali, come la corteccia prefrontale, il giro precentrale e l'area motoria supplementare.

Nel complesso, i risultati di questi due studi indicano quindi che l'insula rappresenta una delle regioni corticali frequentemente interessate dalle alterazioni strutturali associate alla CBS.

Dal punto di vista funzionale, l'insula è responsabile di diversi processi cognitivi e della regolazione delle risposte agli stimoli rilevanti. In particolare, Menon e Uddin (2010) hanno evidenziato un ruolo dell'insula nei meccanismi attentivi e nel controllo cognitivo, sottolineando la sua capacità di selezionare gli stimoli più importanti e di favorire lo spostamento dell'attenzione verso di essi. L'insula svolge un ruolo fondamentale anche nel funzionamento del *salience network*, ovvero una rete coinvolta nell'identificazione delle informazioni più rilevanti e nella regolazione delle risposte comportamentali.

Nell'insieme, l'esistenza di un *cluster* nell'insula destra risulta coerente con quanto riportato dalla letteratura scientifica. Il riscontro di alterazioni a carico di questa regione, insieme al suo ruolo nei processi attentivi e nel controllo cognitivo, contribuisce a caratterizzare ulteriormente il pattern di modificazioni strutturali osservato nel presente studio.

4.4.4 CONFRONTO CON I RISULTATI DI ELLIS ET AL. (2023)

Un ulteriore confronto può essere effettuato tra i risultati ottenuti nel presente studio e quelli riportati da Ellis et al. (2023), che hanno condotto una meta-analisi ALE sulle principali patologie parkinsoniane, considerando separatamente le diverse metodiche di *neuroimaging*. Per quanto riguarda il sottogruppo CBS, la loro analisi ha incluso 17 studi, comprendenti complessivamente di 324 pazienti e 396 controlli, e ha preso in considerazione le evidenze derivanti da MRI, PET e SPECT.

Per quanto riguarda la MRI strutturale, Ellis et al. (2023) non hanno identificato *cluster* significativi di convergenza nel confronto tra pazienti con CBS e controlli sani. Al contrario, nel presente lavoro, tramite analisi BACON, sono stati individuati tre *pattern* principali di

alterazione rispettivamente nelle regioni fronto-parietali e nel *precuneus*, nelle regioni cerebellari e nell'insula. Quindi, non emerge una sovrapposizione diretta tra i risultati delle due analisi.

La differenza osservata può essere interpretata considerando le caratteristiche dei due approcci. Ellis et al. (2023) hanno adottato una meta-analisi ALE basata su un campo più ampio di studi, analizzando separatamente le diverse metodologie di *neuroimaging*. Al contrario, il presente lavoro ha considerato esclusivamente gli studi che utilizzavano come metodo la MRI basata su VBM; inoltre, le coordinate stereotassiche raccolte dagli articoli selezionati sono state poi analizzate tramite l'algoritmo BACON, con l'obiettivo di individuare le regioni caratterizzate da maggiore evidenza in ciascun parkinsonismo.

La mancata identificazione di *cluster* significativi nella meta-analisi MRI di Ellis et al. (2023) non esclude però la possibilità di riscontrare alterazioni strutturali nelle regioni individuate nel presente lavoro. Al contrario, la distribuzione fronto-parietale, precuneale, cerebellare e insulare emersa dall'analisi BACON rappresenta un risultato che può essere considerato alla luce delle precedenti evidenze di *neuroimaging* strutturale sulla CBS, pur avendo un'assenza di convergenza diretta con i risultati presentati dalla meta-analisi di Ellis et al. (2023).

4.5 CONFRONTO GENERALE TRA LE DIVERSE TIPOLOGIE DI PARKINSONISMO

Il confronto complessivo dei risultati ottenuti nei quattro sottogruppi di parkinsonismo evidenzia una distribuzione differenziata delle alterazioni strutturali identificate mediante l'analisi BACON. Sebbene le quattro condizioni condividano il coinvolgimento di alcune regioni cerebrali, ciascun sottogruppo presenta una caratterizzazione anatomica distinta, con una diversa rappresentazione delle strutture corticali e cerebellari.

In particolare, il sottogruppo relativo alla malattia di Parkinson (PD) mostra una prevalente distribuzione delle alterazioni a livello delle regioni temporali e parietali, mentre nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP) emerge un *pattern* maggiormente distribuito in diverse aree corticali. L'atrofia multisistemica (MSA) si caratterizza invece per una marcata rappresentazione delle strutture cerebellari, accompagnata dal coinvolgimento di alcune regioni corticali posteriori. Infine, nella sindrome corticobasale (CBS) le alterazioni risultano principalmente concentrate nelle regioni frontali, parietali e nel *precuneus*, con un'ulteriore evidenza cerebellare e insulare.

Il confronto tra questi *pattern* permette quindi di evidenziare sia le differenze nella distribuzione anatomica delle alterazioni strutturali che alcuni elementi di parziale sovrapposizione tra i sottogruppi. Tale paragone risulta particolarmente utile per considerare come le diverse condizioni di parkinsonismo siano associate a configurazioni neuroanatomiche specifiche, pur all'interno di un quadro neurodegenerativo caratterizzato da un certo grado di eterogeneità.

Come illustrato nelle Figure 1 e 2, in cui ad ogni sottotipo è stata associata una specifica codifica cromatica, emergono distribuzioni anatomiche nettamente distinte tra le condizioni cliniche esaminate.

La PD (in blu) presenta un *pattern* prevalentemente temporo-parietale, con un coinvolgimento bilaterale ma asimmetrico delle regioni corticali. Rispetto agli altri sottogruppi, emerge quindi una maggiore rappresentazione delle aree temporali e parietali.

La PSP (in giallo) mostra invece una distribuzione più eterogenea delle alterazioni, con il coinvolgimento di diverse regioni corticali appartenenti alle aree temporali, frontali, occipitali e parietali. Il *pattern* risulta quindi meno concentrato rispetto a ciò che è stato osservato negli altri sottogruppi.

La MSA (in verde) si distingue principalmente per la marcata componente cerebellare, caratterizzata da un coinvolgimento bilaterale del cervelletto. A questa si associa un più limitato interessamento delle regioni corticali posteriori.

La CBS (in rosso) presenta prevalentemente un coinvolgimento delle regioni frontali e parietali, accompagnato dall'interessamento del *precuneus*. Inoltre, il *pattern* comprende alterazioni cerebellari e insulari, delineando una distribuzione più articolata rispetto alla sola componente fronto-parietale.

Nel confronto tra i quattro sottogruppi emerge una sovrapposizione anatomica con una diversa distribuzione delle alterazioni. Alcune regioni corticali risultano coinvolte in più condizioni, suggerendo che parte delle modificazioni strutturali possa essere condivisa tra i diversi parkinsonismi. Tuttavia, la diversa combinazione delle aree interessate e la predominanza di specifiche porzioni consentono di delineare configurazioni anatomiche differenti. Nello specifico, il maggiore coinvolgimento cerebellare osservato nella MSA e la prevalenza di

regioni fronto-parietali nella CBS rappresentano elementi maggiormente distintivi, mentre PD e PSP mostrano una distribuzione corticale più ampia e parzialmente sovrapponibile.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda quindi la possibilità che la diversa organizzazione dei *cluster* rifletta, almeno in parte, la differente distribuzione del processo neurodegenerativo nei quattro parkinsonismi. I risultati non indicano la presenza di *pattern* completamente separati, ma evidenziano un insieme di alterazioni parzialmente condivise, in cui alcune regioni assumono maggiore rilevanza nei singoli sottogruppi.

Questa variabilità risulta particolarmente importante nell'interpretazione dei dati, considerando che le differenze osservate possono essere influenzate non solo dalle caratteristiche neuroanatomiche delle singole patologie, ma anche dall'eterogeneità degli studi inclusi e dalle caratteristiche metodologiche dell'analisi.

CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi ha esaminato i *pattern* di atrofia della sostanza grigia nella malattia di Parkinson (PD) e nei principali parkinsonismi atipici (PSP, MSA, CBS) mediante l'approccio meta-analitico bayesiano BACON, applicato a dati di risonanza magnetica strutturale (VBM).

L'analisi ha permesso di delineare impronte neuroanatomiche distinte per ciascuna condizione. La PD mostra un coinvolgimento prevalentemente temporo-parietale, coerente con l'indebolimento dei circuiti associativi legati a funzioni mnestiche, semantiche e visuospaziali.

La PSP presenta una distribuzione corticale eterogenea, caratterizzata principalmente da alterazioni nella corteccia cingolata, nelle aree frontali medie e somatosensoriali, in linea con i deficit esecutivi e attentivi tipici del disturbo.

La MSA si caratterizza per una marcata componente cerebellare bilaterale, affiancata da alterazioni nelle regioni corticali posteriori, confermando il ruolo primario del cervelletto nel quadro clinico.

La CBS evidenzia un *pattern* prevalentemente fronto-parietale e precuneale, con un coinvolgimento di insula e verme cerebellare, coerente con le tipiche manifestazioni aprassiche e di alterazione dello schema corporeo.

Dal punto di vista metodologico, l'inferenza inversa di BACON si è rilevata efficace nell'isolare i *cluster* a elevata specificità anatomica rispetto alla semplice convergenza spaziale.

Pur considerando i limiti legati alla numerosità campionaria delle forme più rare e l'eterogeneità clinica degli studi inclusi, i risultati supportano l'utilità del *neuroimaging* quantitativo nella comprensione delle basi strutturali dei disordini parkinsoniani, aprendo la strada all'integrazione di approcci multimodali per favorire una diagnosi differenziale sempre più precoce e mirata.

DICHIARAZIONE DI UTILIZZO IAG

Dichiaro di aver utilizzato strumenti di Intelligenza Artificiale esclusivamente come supporto per organizzare e strutturare al meglio i paragrafi nel capitolo dedicato alla discussione dei risultati. L'autrice si assume la piena responsabilità della validità e della correttezza di quanto scritto.

BIBLIOGRAFIA

- Albrecht, F., Bisenius, S., Morales Schaack, R., Neumann, J., & Schroeter, M. L. (2017). Disentangling the neural correlates of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration with systematic and quantitative ALE meta-analyses. *Npj Parkinson's Disease*, 3(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0012-6>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Atterling Brolin, K., Schaeffer, E., Kuri, A., Rumrich, I. K., Schumacher Schuh, A. F., Darweesh, S. K. L., Kaasinen, V., Tolppanen, A., Chahine, L. M., & Noyce, A. J. (2025). Environmental Risk Factors for Parkinson's Disease: A Critical Review and Policy Implications. *Movement Disorders*, 40(2), 204–221. <https://doi.org/10.1002/mds.30067>
- Brenneis, C., Boesch, S. M., Egger, K. E., Seppi, K., Scherfler, C., Schocke, M., Wenning, G. K., & Poewe, W. (2006). Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: A voxel-based morphometry study. *Movement Disorders*, 21(2), 159–165. <https://doi.org/10.1002/mds.20656>
- Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M., Benke, T., Wenning, G. K., & Poewe, W. (2004). Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(2), 246–249.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Cacciola, A., Bertino, S., Basile, G. A., Di Mauro, D., Calamuneri, A., Chillemi, G., Duca, A., Bruschetta, D., Flace, P., Favaloro, A., Calabrò, R. S., Anastasi, G., & Milardi, D. (2019).

- Mapping the structural connectivity between the periaqueductal gray and the cerebellum in humans. *Brain Structure and Function*, 224(6), 2153–2165. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01893-x>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564–583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Costa, T., Manuello, J., Ferraro, M., Liloia, D., Nani, A., Fox, P. T., Lancaster, J., & Cauda, F. (2021). BACON: A tool for reverse inference in brain activation and alteration. *Human Brain Mapping*, 42(11), 3343–3351. <https://doi.org/10.1002/hbm.25452>
- DiGuseppi, J., & Tadi, P. (2026). Neuroanatomy, Postcentral Gyrus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549825/>
- Ellis, E. G., Joutsa, J., Morrison-Ham, J., Younger, E. F. P., Saward, J. B., Caeyenberghs, K., & Corp, D. T. (2023). Large-scale activation likelihood estimation meta-analysis of parkinsonian disorders. *Brain Communications*, 5(3), fcad172. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad172>
- Engelhardt, E. (2020). Cerebral localization of higher functions: Memory-related anatomic structures. *Dementia & Neuropsychologia*, 14(1), 75–79. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010012>
- Fox, P. T., Lancaster, J. L., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2014). Meta-Analysis in Human Neuroimaging: Computational Modeling of Large-Scale Databases. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 409–434. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170320>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>

- Ghosh, B. C. P., Calder, A. J., Peers, P. V., Lawrence, A. D., Acosta-Cabronero, J., Pereira, J. M., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2012). Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 135(7), 2089–2102. <https://doi.org/10.1093/brain/aws128>
- Hanganu, A., & Monchi, O. (2016). Structural Neuroimaging Markers of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/3217960>
- Heim, B., Krismer, F., De Marzi, R., & Seppi, K. (2017). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 915–964. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1717-8>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Lin, J., Xu, X., Hou, Y., Yang, J., & Shang, H. (2020). Voxel-Based Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Multiple System Atrophy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 591666. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.591666>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Numssen, O., Bzdok, D., & Hartwigsen, G. (2021). Functional specialization within the inferior parietal lobes across cognitive domains. *eLife*, 10, e63591. <https://doi.org/10.7554/eLife.63591>
- Pallis, C. A. (1971). Parkinsonism—Natural History and Clinical Features. *BMJ*, 3(5776), 683–690. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5776.683>

- Pan, P., Liu, Y., Zhang, Y., Zhao, H., Ye, X., & Xu, Y. (2017). Brain gray matter abnormalities in progressive supranuclear palsy revisited. *Oncotarget*, 8(46), 80941–80955. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20895>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Brønnick, K., Lebedev, A., Westman, E., & Aarsland, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, 82(22), 2017–2025. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000483>
- Planetta, P. J., Kurani, A. S., Shukla, P., Prodoehl, J., Corcos, D. M., Comella, C. L., McFarland, N. R., Okun, M. S., & Vaillancourt, D. E. (2015). Distinct functional and macrostructural brain changes in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1165–1179. <https://doi.org/10.1002/hbm.22694>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal*, 188(16), 1157–1165. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., & Plailly, J. (2014). A review on the neural bases of episodic odor memory: From laboratory-based to autobiographical approaches. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00240>

- Sandhya, M., Saini, J., Pasha, S., Yadav, R., & Pal, P. (2014). A voxel based comparative analysis using magnetization transfer imaging and T1-weighted magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(2), 193. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.132626>
- Sarasso, E., Agosta, F., Piramide, N., & Filippi, M. (2021). Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: A critical review of structural MRI literature. *Journal of Neurology*, 268(9), 3144–3179. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09863-8>
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Shigemoto, Y., Matsuda, H., Kamiya, K., Maikusa, N., Nakata, Y., Ito, K., Ota, M., Matsunaga, N., & Sato, N. (2013). In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical*, 2, 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.017>
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). THE MEDIAL TEMPORAL LOBE. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279–306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Sulpizio, V., Fattori, P., Pitzalis, S., & Galletti, C. (2023). Functional organization of the caudal part of the human superior parietal lobule. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153, 105357. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105357>
- Tse, N. Y., Chen, Y., Irish, M., Cordato, N. J., Landin-Romero, R., Hodges, J. R., Piguet, O., & Ahmed, R. M. (2020). Cerebellar contributions to cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy. *Brain Communications*, 2(2), fcaa194. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa194>

- Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90066-3)
- Upadhyay, N., Suppa, A., Piattella, M. C., Di Stasio, F., Petsas, N., Colonnese, C., Colosimo, C., Berardelli, A., & Pantano, P. (2016). Gray and white matter structural changes in corticobasal syndrome. *Neurobiology of Aging*, 37, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.011>
- Weiner, K. S., & Zilles, K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, 83, 48–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033>
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Ahlskog, J. E., Drubach, D. A., Senjem, M. L., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2010). Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*, 75(21), 1879–1887. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb2e8>
- Wu, Y., Wang, J., Zhang, Y., Zheng, D., Zhang, J., Rong, M., Wu, H., Wang, Y., Zhou, K., & Jiang, T. (2016). The Neuroanatomical Basis for Posterior Superior Parietal Lobule Control Lateralization of Visuospatial Attention. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00032>
- Xu, J., Wang, J., Fan, L., Li, H., Zhang, W., Hu, Q., & Jiang, T. (2015). Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. *Scientific Reports*, 5(1), 18883. <https://doi.org/10.1038/srep18883>
- Yang, H., Wang, N., Luo, X., Lv, H., Liu, H., Li, Y., & Fan, G. (2019). Cerebellar atrophy and its contribution to motor and cognitive performance in multiple system atrophy. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101891. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101891>