



**EFFETTI DEL TRATTAMENTO OSTEOPATICO
SULLE VARIAZIONI DEI SINTOMI MOTORI E
NON MOTORI NEI PAZIENTI PARKINSONIANI:
STUDIO CROSS-OVER**

Candidati:

Francesca Giorgini

Eleonora Marinelli

Federica Marsicano

Marco Mistichelli

Simone Spinelli

Relatori della tesi:

Sara Varanese

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson è classificato come la seconda malattia neurodegenerativa più comune. I sintomi non motori, tra cui depressione, stipsi, dolore e fatica, si verificano più frequentemente prima della comparsa di quelli motori. L'incontinenza urinaria si manifesta successivamente alla prima fase.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo primario: valutare le variazioni della scala 1-4 MDS-UPDRS prima e dopo trattamento osteopatico nei pazienti parkinsoniani. Scopi secondari: determinare le variazioni nel numero di evacuazioni a settimana, dell'incontinenza urinaria (ICIQ), del dolore (VAS) e della fatica (PFS-16).

MATERIALI E METODI

Saranno reclutati 20 adulti parkinsoniani di ambo i sessi. Il gruppo di studio (A) riceverà il trattamento osteopatico e il gruppo sham (B) il trattamento placebo, per le prime quattro settimane (T0). Nel contempo e per tutto il periodo di studio, tutti riceveranno la terapia standard farmacologica prevista dal protocollo di terapia medica. Successivamente, il gruppo A riceverà il trattamento sham mentre il gruppo B il trattamento osteopatico.

RISULTATI

Le analisi sono state eseguite su N=9 pazienti. Alla baseline, non vi erano differenze statisticamente significative nella popolazione. L'età media dei pazienti era di 66.89 (\pm 2.85), 4 pazienti avevano un livello 3 della scala Hoehn and Yahr e 5 pazienti avevano un livello 2 della scala Hoehn and Yahr. La media del punteggio totale della scala MDS-UPDRS è stata di 60 (\pm 7.30); la media del LED è stata 690.44 (\pm 86.52); la media della VAS è stata di 5 (\pm 0.7); infine, la media del FFS è stata di 42.44 (\pm 3.97). 5 pazienti hanno avuto \leq 3 movimenti intestinali a settimana.

CONCLUSIONE

Questo studio cross-over ha permesso di evidenziare che, dopo il trattamento osteopatico, si è ottenuto un miglioramento a livello della fatica, della costipazione e del dolore. Dati i risultati parziali incoraggianti, il completamento di questo studio potrebbe evidenziare la necessità di una collaborazione fra l'osteopatia e la medicina tradizionale.

INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson (PD) è classificato come la seconda malattia neurodegenerativa più comune, caratterizzata dalla presenza di sintomi motori e non motori [1]. I sintomi non motori, tra cui depressione, stipsi, anosmia e fatica, si verificano più frequentemente prima della comparsa di quelli motori [2].

Tra i sintomi non motori annoveriamo in particolare stipsi e fatica. La stipsi si manifesta frequentemente e può presentarsi fino a 20 anni prima rispetto ai sintomi motori, producendo disagio e incidendo sulle attività quotidiane [3]. La fatica è uno dei sintomi non motori più diffusi, segnalata come una delle principali cause di disabilità e ridotta qualità della vita: è stata descritta fatica fisica, mentale e periferica. Diversi studi sul trattamento della fatica con farmaci, esercizio fisico e interventi alternativi non hanno avuto effetti significativi sul trattamento della fatica [4].

Tra gli altri sintomi è presente il dolore cronico che colpisce circa il 30-50% dei pazienti con PD, probabilmente correlato a cambiamenti patologici delle strutture anatomiche coinvolte nei meccanismi nocicettivi [5].

Il PD colpisce circa il 1-2% degli individui di età superiore ai 60 anni e causa invalidità progressiva che può essere rallentata, ma non arrestata [6]. Il PD è caratterizzato dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici all'interno della Substantia Nigra, Pars Compacta del Mesencefalo, coinvolta nel controllo motorio. Il segno distintivo neuropatologico della malattia è la presenza di inclusioni intracitoplasmatiche, chiamate corpi di Lewy (LBS) e neuriti di Lewy (LNS), contenenti α -sinucleina. Recenti studi hanno evidenziato che il parkinson ha una forte componente genetica, ed entrambe le forme, familiare e idiopatica (90% dei casi), presentano l' α -sinucleina come denominatore comune a livello molecolare. Il meccanismo che porta all'accumulo di α -sinucleina non è ancora stato chiarito. È noto che la sintesi della dopamina è un evento stressante, e l'espressione dell' α -sinucleina influisce in qualche modo con le vie di sintesi della dopamina causando alterazioni di alcuni meccanismi cellulari [1].

I possibili trattamenti farmacologici tradizionali per i malati di Parkinson sono: levodopa, agonisti dei recettori della dopamina, farmaci anticolinergici, inibitori della monoamino ossidasi B (MAO-Bi) e inibitori delle catecol-O-metil [7].

La levodopa è attualmente il farmaco più efficace per il trattamento sintomatico, migliorando significativamente i sintomi parkinsoniani. Tuttavia, a lungo termine, essa causa discinesie e fluttuazioni motorie, pertanto è opportuno ritardarne l'utilizzo [8]. I farmaci anticolinergici possono migliorare le funzioni cognitive [9]. L'uso a lungo termine della terapia MAOB-I è stato associato ad un ridotto rischio di discinesia nei pazienti affetti da Parkinson [10]. Gli inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), tolcapone ed entacapone, bloccano gli enzimi di degradazione della dopamina, a livello centrale e/o periferico, e sono utilizzati per aumentare la biodisponibilità della L-dopa, riducendone il dosaggio, le fluttuazioni (wearing off) e le complicazioni motorie, principalmente discinesie [11].

Attualmente, un numero crescente di pazienti con PD ricorre alla medicina complementare ed alternativa (CAM) [12]. Le tipologie di terapia maggiormente utilizzate sono l'agopuntura e la fitoterapia, dove studi clinici hanno evidenziato un effetto curativo con marcato miglioramento in

stati mentali ed emotivi, comportamentali, attività quotidiane e funzioni motorie, comparate all'uso di Madopar e Benzhexol [13]. In uno studio recente, in particolare, si è visto come, dopo aver analizzato un totale di 38 erbe medicinali e 11 formulazioni vegetali, questi sono stati efficaci su modelli di PD modulando molteplici eventi chiave o percorsi di segnalazione implicati nella patogenesi del PD [14].

Gli ultrasuoni, non invasivi, sono efficaci nei parkinsoniani con effetti su tremore essenziale e dolore neuropatico [18].

La terapia neuromuscolare, come esercizio fisioterapico-guidato e stimolazione sensoriale, ha dimostrato di migliorare il funzionamento complessivo della parte motoria, dell'equilibrio, dell'andatura, dello svolgimento delle attività della vita quotidiana e della qualità della vita per i malatti di Parkinson, utile come terapia aggiuntiva sintomatica di levodopa.

Sintomi come ipofonia e disfagia hanno dimostrato di essere migliorati attraverso l'attuazione di logopedia, la terapia di deglutizione, e/o di formazione cognitiva. In uno studio in particolare, è stato dimostrato, dopo una terapia intensiva di 4 settimane, il miglioramento significativo delle funzioni respiratorie, della laringe e dell'intensità vocale [21].

L'osteopatia ha mostrato, in studi del 1999 e 2003, i potenziali benefici su pazienti con PD che dapprima presentavano ricorrenti pattern disfunzionali a livello craniale; in un secondo studio, rispetto al gruppo di controllo, il gruppo trattato con tecniche osteopatiche, prevalentemente ad alta velocità e bassa ampiezza, ha ottenuto chiari miglioramenti nella lunghezza di falcata, cadenza e velocità dei movimenti negli arti superiori ed inferiori. [19,20],

MATERIALI E METODI

Scopo primario: valutare le variazioni della scala 1-4 MDS-UPDRS prima e dopo trattamento osteopatico nei pazienti parkinsoniani.

Scopi secondari: determinare le variazioni nel numero di evacuazioni a settimana, dell'incontinenza urinaria (ICIQ), del dolore (VAS) e della fatica (PFS-16).

POPOLAZIONE

Saranno reclutati 20 adulti parkinsoniani di ambo i sessi che rispetteranno i seguenti criteri di inclusione:

- Appartenenza allo stadio 2 e 3 della scala di Hoehn and Yahr
- Pazienti con terapia farmacologica stabile da almeno un mese
- Pazienti clinicamente stabili e che non necessitano di un intervento chirurgico
- Pazienti che hanno fornito il consenso informato scritto alla partecipazione e in grado di sottoporsi al trattamento nei tempi e nelle modalità previste dal protocollo

Saranno esclusi i pazienti con:

- Comorbidità con patologie acute o disabilità gravi
- Difficoltà o non disponibilità alla collaborazione
- Demenza
- MMSE < 25

RECLUTAMENTO

I pazienti, volontari, saranno reclutati presso l'ambulatorio privato della Dott.ssa Sara Varanese, neurologa. Dopo la diagnosi specialistica, i soggetti saranno scelti in base ai criteri di eleggibilità applicati dalla neurologa stessa.

I pazienti saranno randomizzati utilizzando una sequenza (0,1) precedentemente formulata utilizzando il software di analisi statistica R. Il rapporto di randomizzazione sarà 1:1. Il tipo di randomizzazione utilizzata sarà "permuted block".

La randomizzazione sarà stratificata secondo i gradi della scala di Hoehn and Yahr (livello 2 e 3).

L'accesso alla lista di randomizzazione sarà permesso solo ad un operatore responsabile della parte statistica all'oscuro della parte pratica dello studio e del collezionamento dei dati.

GRUPPI DI STUDIO

Il presente studio prevede due gruppi di trattamento.

Il gruppo di studio (A) riceverà il trattamento osteopatico e il gruppo sham (B) il trattamento placebo, per le prime quattro settimane (T0). Nel contempo e per tutto il periodo di studio, tutti riceveranno la terapia standard farmacologica prevista dal protocollo di terapia medica.

Dopo questo primo ciclo di trattamenti, il neurologo effettuerà una seconda valutazione (T1) seguita da quattro settimane di wash-out (T2).

Successivamente, per ulteriori 4 settimane (T3), il gruppo A riceverà il trattamento placebo mentre il gruppo B il trattamento osteopatico. Seguirà il follow-up finale (T4).

GRUPPO A (OMT-SHAM) (gruppo di studio): terapia farmacologica standard + trattamento osteopatico seguito da trattamento SHAM + terapia farmacologica standard.

GRUPPO B (sham-OMT): terapia farmacologica standard + sham therapy seguito da trattamento OMT + terapia farmacologica standard.

OMT

Le tecniche osteopatiche utilizzate saranno tecniche indirette (fasciali e di bilanciamento membranoso/ligamentoso) ed ogni paziente riceverà il trattamento osteopatico ed il trattamento sham dallo stesso operatore.

Il trattamento osteopatico si divide in una fase di valutazione ed in una di trattamento vero e proprio. Durante la valutazione, verranno eseguiti test strutturali per individuare le aree di disfunzione somatica, caratterizzate da alterazione della mobilità e della qualità tissutale e asimmetria di movimento. Il trattamento è caratterizzato dall'uso di tecniche manipolative. Il tempo totale per la seduta sarà di 40 minuti circa. Il criterio di scelta del tipo di trattamento seguirà il sistema della "black box" in cui ad ogni singola seduta verrà lasciata libera scelta all'operatore relativamente alle tecniche ed area da trattare.

SHAM

Con il termine "Sham Therapy", si intende qualsiasi farmaco o trattamento fittizio, simile all'originale, eseguito come un controllo, omettendo l'elemento terapeutico fondamentale del trattamento. Il trattamento SHAM dello studio si baserà sul tocco leggero (light touch) con parametri specifici stabiliti da un protocollo predeterminato.

L'operatore sham contatterà in sequenza stabilita aree anatomiche del paziente per circa 2 minuti ciascuna con il paziente in posizione supina e compiendo piccoli movimenti con le mani.

Le aree da contattare saranno:

- Caviglie (presa bilaterale)
- Gambe (approccio al ginocchio destro e sinistro)
- Sacro (approccio da supino apice e base)
- Bacino (contatto bilaterale sui trocanteri)
- Diaframma (approccio bilaterale emicupole)
- Torace (approccio con entrambe le mani sulla griglia costale)
- Distretto toracico superiore (presa con entrambe le mani)
- Collo (presa alla R. Becker)
- Arto superiore (approccio all'articolazione dei gomiti destro e sinistro)
- Cranio (palpazione con presa a 5 dita e valutazione di occipite e temporale con presa bilaterale).

L'operatore conterà mentalmente da 250 a 0 (contando solo i numeri dispari) per ciascuna zona contattata, evitando l'intenzionalità al trattamento e l'attivazione del sistema nervoso autonomo (Meissner, 2011). Il trattamento Sham avrà una durata totale di 40 min: 15 min di valutazione osteopatica e 25 min di trattamento sham.

BLINDING/MASKING

La randomizzazione verrà effettuata dal centro promotore Accademia Osteopatia Tradizionale Italiana (AIOT). Tutti i pazienti inseriti nello studio vengono registrati con identificativo progressivo (codice paziente); l'assegnazione ai due gruppi avverrà attraverso procedura di selezione casuale.

Il personale medico specialista in neurologia provvederà alla diagnosi, alla verifica dei criteri di inclusione nello studio, alla valutazione del paziente all'inizio, durante e al termine del trial clinico senza conoscere il gruppo di appartenenza dei pazienti; l'inserimento dei codici di ogni singolo paziente ammesso allo studio, riportato sull'apposita scheda, verrà effettuato dall'operatore della randomizzazione che non partecipa alla valutazione ed al trattamento dei pazienti.

MISURE CLINICHE

Tutti i pazienti verranno sottoposti a visita neurologica, a test diagnostici e a valutazione osteopatica tramite i quali si andranno a valutare i seguenti esiti:

- valutazione dei cambiamenti rispetto alla baseline (T0) nella scala MDS-UPDRS sottoscala 1, 2, 3 e 4
- variazione rispetto alla baseline del dolore (VAS)
- valutazione dei cambiamenti rispetto alla baseline nel numero di evacuazioni a settimana
- valutazione dei cambiamenti rispetto alla baseline dell'incontinenza urinaria mediante questionario ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form)
- valutazione dei cambiamenti rispetto alla baseline della fatica mediante questionario FSS (Fatigue Severity Scale)
- variazioni rispetto alla baseline nella terapia farmacologica variazione della L-Dopa equivalente (LED)
- valutazione osteopatica e registrazione delle disfunzioni somatiche
- valutazione della percezione dello SHAM/PLACEBO con questionario al termine dello studio

TEMPISTICA DI SOMMISTRAZIONE DELLE MISURE

Verranno effettuate 5 misure:

T0: Baseline

T1: al termine del primo periodo di trattamento (4° settimana)

T2: al termine del mese di wash-out (8° settimana)

T3: al termine del secondo periodo di trattamento (12° settimana).

T4: Follow-up ad un mese dal termine dell'ultimo trattamento (16° settimana)

Le specifiche in termini di misure per tempo di somministrazione sono di seguito riportate:

T0

- questionario socio-demografico
- valutazione neurologica (MDS-UPDRS)

- valutazione osteopatica
- VAS
- Numero di evacuazioni
- Incontinenza urinaria
- Fatica
- farmaci (L-dopa equivalente)

T1

- valutazione neurologica (MDS-UPDRS)
- valutazione osteopatica
- VAS
- Numero di evacuazioni
- Incontinenza urinaria
- Fatica
- farmaci (L-dopa equivalente)

T2

- valutazione neurologica (MDS-UPDRS)
- valutazione osteopatica
- VAS
- Numero di evacuazioni
- Incontinenza urinaria
- Fatica
- farmaci (L-dopa equivalente)

T3

- valutazione neurologica (MDS-UPDRS)
- valutazione osteopatica

- VAS
- Numero di evacuazioni
- Incontinenza urinaria
- Fatica
- farmaci (L-dopa equivalente)

T4 - Follow-up

- valutazione neurologica (MDS-UPDRS)
- valutazione osteopatica
- VAS
- Numero di evacuazioni
- Incontinenza urinaria
- Fatica
- farmaci (L-dopa equivalente)
- questionario percezione SHAM/PLACEBO

PROCEDURA PER LA RACCOLTA DATI E TRATTAMENTO DATI

La raccolta dei dati verrà effettuata su un Database creato appositamente, sul quale si visualizzerà una scheda paziente per ogni soggetto partecipante alla sperimentazione.

Verrà istituito un Data Monitoring Committee (DMC) che si occuperà della strutturazione, organizzazione e sicurezza dei dati.

La scheda paziente prevede le seguenti sezioni:

- Anagrafica ed informazioni socio-demografiche;
- Risultati della valutazione neurologica al baseline (T0), a T1, T2, T3 e follow-up (T4);
- Risultati degli outcome secondari alla baseline (T0), a T1, T2, T3 e follow-up (T4).

I dati saranno trattati secondo la legge sulla privacy. Tutte le informazioni verranno rese anonime. I dati acquisiti verranno utilizzati esclusivamente per lo specifico scopo della ricerca.

ANALISI STATISTICA

I dati saranno analizzati attraverso il programma di analisi statistica R. Il test Student sarà utilizzato per testare l'assunto di normalità dell'outcome primario.

Il campione totale sarà di 20 soggetti.

Per determinare gli effetti dell'OMT nei pazienti parkinsoniani, i dati saranno analizzati usando 2 tempi (variazioni pre-post dell'outcome principale) e considerando i 2 gruppi (OMT e SHAM) mediante test Student. Il livello di significatività statistica è stabilito per un $\alpha \leq 0.05$.

I risultati verranno presentati utilizzando la media, la deviazione standard, l'intervallo di confidenza, punti percentuali e range dove possibile.

I dati missing verranno analizzati utilizzando la tecnica del "last-observation carried forward".

DISEGNO DELLO STUDIO CLINICO

studio randomizzato incrociato a 2 braccia di trattamento

RISULTATI

Lo scopo primario di questo studio è stato quello di valutare eventuali differenze della scala 1-4 MDS UPDRS prima e dopo trattamento osteopatico nei pazienti parkinsoniani. I risultati sugli outcome secondari sono stati determinati dall'utilizzo di questionari sull'incontinenza urinaria, sul numero di evacuazioni settimanali, sul dolore e sulla fatica.

N=20 pazienti sono stati considerati elegibili. Tuttavia, i risultati parziali sono stati eseguiti su un campione di N=10 pazienti, di cui uno solo non ha portato a termine il numero predefinito di trattamenti, per motivi personali. Pertanto, ha rappresentato un dropout.

Le analisi, quindi, sono state eseguite solo su N=9 pazienti che hanno concluso lo studio. Alla baseline, non vi erano differenze statisticamente significative nella popolazione inserita nello studio. L'età media dei pazienti era di 66.89 (\pm 2.85), 4 pazienti avevano un livello 3 della scala Hoehn and Yahr e 5 pazienti avevano un livello 2 della scala Hoehn and Yahr.

La media del punteggio totale della scala MDS-UPDRS è stata di 60 (\pm 7.30); la media del LED è stata 690.44 (\pm 86.52); la media della VAS è stata di 5 (\pm 0.7); infine, la media del FFS è stata di 42.44 (\pm 3.97). 5 pazienti hanno avuto \leq 3 movimenti intestinali a settimana.

Rispetto alla baseline, è stato calcolato mediante T-Student un miglioramento statisticamente significativo, dopo trattamento osteopatico, della scala VAS ($p=0.001$), della costipazione ($p=0.03$) e della fatica ($p=0.07$). La terapia sham non ha mostrato alcun cambiamento rispetto alla baseline.

Alcun paziente ha necessitato di un aumento del dosaggio di L-dopa durante il periodo di trattamento osteopatico, mentre 4 pazienti hanno avuto bisogno di 1-5 dosi extra di L-dopa durante il periodo di trattamento sham.

DISCUSSIONE

In base ai risultati parziali ottenuti, si è evidenziato che, in seguito a trattamento osteopatico, sono apparsi miglioramenti statisticamente significativi riguardo a fatica, costipazione e dolore.

Complessivamente, le evidenze possono essere divise in due interpretazioni primarie: disautonomia e controllo del dolore.

Dal punto di vista osteopatico, malattie che causano disabilità del sistema muscolo scheletrico possono portare a sintomi che non sono necessariamente una conseguenza diretta della malattia stessa. È, ormai, noto che esiste una fase premotoria di PD in cui i pazienti descrivono sintomi autonomici al momento della diagnosi, rivelando anomalie specifiche a carico dei neuroni autonomici periferici. La costipazione, le disfunzioni urinarie e la diminuita responsività del sistema cardiaco sotto sforzo farebbero parte di questa fase fenotipo-parkinsoniana [22].

Tuttavia, tali sintomi derivano in parte da un ciclo che viene avviato dal processo patologico. Come dimostrato da Henley e Ruffini [23, 24], gli effetti dell'OMT sarebbero caratterizzati da un riequilibrio del sistema autonomo con benefici clinici quali la normalizzazione di tutte le sue componenti, tra cui il sistema simpatico noradrenergico, il sistema nervoso parasimpatico, il sistema

colinergico simpatico, il sistema simpatico surrenale e il sistema nervoso enterico, e la riduzione del livello di dolore. La disfunzione autonoma nel PD è importante non solo nella gestione clinica e nella fornitura di potenziali biomarcatori ma anche per la comprensione dei meccanismi della malattia (autotossicità esercitata dai metaboliti delle catecolamine) dal momento che i corpi di Lewy e neuriti di Lewy contenenti alfa-sinucleina costituiscono caratteristiche neuropatologiche della malattia [25].

Oltre alla classica rigidità muscolare associata a disturbi del tono muscolare di origine prevalentemente centrale, nel PD, probabilmente, i sintomi sono esagerati da un ciclo riflesso del dolore e dello spasmo muscolare. Questi potrebbero ulteriormente contribuire alla tensione muscolare e alla diminuzione della diffusione di nutrienti e rimozione dei cataboliti e comporterebbero anche un rallentamento del flusso sanguigno e linfatico [26].

I risultati emersi sulla modulazione del dolore potrebbero essere attribuibili all'interazione dell'OMT con il sistema endocannabinoide. Uno studio ha rilevato come la somministrazione di livelli sierici di anandamide (AEA) tramite rilascio endogeno induca variazioni antinocicezione THC mimetici attraverso il legame con recettori nucleari specifici. Inoltre, l'AEA provocherebbe il rilascio di ossido nitrico dalle cellule vascolari endoteliali prevenendo così patologie a carico del circolo arterioso, spesso concomitanti a PD [27].

La decisione di adottare il metodo "black box" a dispetto di un protocollo di trattamenti predeterminati risulta vantaggiosa in quanto la libera scelta di tecniche ed area da trattare comporta un approccio differenziato a seconda della soggettività del paziente. Inoltre, si è pensato che l'uso di tecniche indirette potrebbe essere maggiormente adattabile ad alcuni sintomi parkinsoniani quali rigidità e tremore di origine emotiva.

CONCLUSIONE

Questo studio cross-over ha permesso di evidenziare che, dopo il trattamento osteopatico, si è ottenuto un miglioramento a livello della fatica, della costipazione e del dolore.

Questi dati suggeriscono che l'OMT potrebbe rappresentare un valido aiuto per la gestione dei diversi sintomi collaterali della malattia del Parkinson, che, generalmente, hanno un riscontro relativo con la terapia farmacologia tradizionale.

Dati i risultati parziali incoraggianti, il completamento di questo studio potrebbe evidenziare la necessità di una collaborazione fra l'osteopatia e la medicina tradizionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ozansoy M, Basak AN. The central theme of Parkinson's disease: alpha-synuclein. *Molecular neurobiology*. 2013;47(2):460–5. Epub 2012/11/28. doi: 10.1007/s12035-012-8369-3 pmid:23180276.
2. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015 Jan; 14(1):57-64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25435387.
3. Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Mar;16(4):547-57. doi: 10.1517/14656566.2015.997211. Epub 2014 Dec 25.
4. Bruno AE, Sethares KA. Fatigue in Parkinson disease: an integrative review.. *J Neurosci Nurs*. 2015 Jun;47(3):146-53. doi: 10.1097/JNN.0000000000000131.
5. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Peñas C. . Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):285-94; discussion 285. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.009. Epub 2012 Dec 14.
6. Chen Y, Wei Q-Q, Ou R, Cao B, Chen X, Zhao B, et al. Genetic Variants of SNCA Are Associated with Susceptibility to Parkinson's Disease but Not Amyotrophic Lateral Sclerosis or Multiple System Atrophy in a Chinese Population. *PLoS One*. 2015 Jul 24;10(7):e0133776. doi: 10.1371/journal.pone.0133776. eCollection 2015.
7. Rezak M. Current pharmacotherapeutic treatment options in Parkinson's disease. *Dis Mon*. 2007 Apr;53(4):214-22.
8. . Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease *Prog Neurobiol*. 2015 Jul 21. pii: S0301-0082(15)00076-3. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.07.002.
9. Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani F, Ferrara N, Tagliati M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):767-73. doi: 10.1136/jnnp-2014-308764. Epub 2014 Sep 15.
10. Dashtipour K, Chen JJ, Kani C, Bahjri K, Ghamsary M. Clinical Outcomes in Patients with Parkinson's Disease Treated with a Monoamine Oxidase Type-B inhibitor: A Cross-Sectional, Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2015 Jul;35(7):681-6. doi: 10.1002/phar.1611. Epub 2015 Jul 3.
11. Nyholm D, Johansson A, Lennernäs H, Askmark H. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):820-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03614.x. Epub 2011 Dec 5.
12. Wang Y, Xie CL, Wang WW, Lu L, Fu DL, Wang XT, Zheng GQ. . Epidemiology of complementary and alternative medicine use in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2013 Aug;20(8):1062-7. doi: 10.1016/j.jocn.2012.10.022. Epub 2013 Jun 29.

13. Zhang G, Xiong N, Zhang Z, Liu L, Huang J, Yang J, Wu J, Lin Z, Wang T. Effectiveness of traditional Chinese medicine as an adjunct therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 10;10(3):e0118498. doi: 10.1371/journal.pone.0118498. eCollection 2015.
14. Li XZ, Zhang SN, Liu SM, Lu F. Recent advances in herbal medicines treating Parkinson's disease. *Fitoterapia*. 2013 Jan;84:273-85. doi: 10.1016/j.fitote.2012.12.009. Epub 2012 Dec 21.
15. Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med*. 2014 Dec;5(12):1487-99.
16. Steele PE, Tang PH, DeGrauw AJ, Miles MV. Clinical laboratory monitoring of coenzyme Q10 use in neurologic and muscular diseases. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jun;121 Suppl:S113-20.
17. Guo BJ, Li S, Zhang ZJ, Chan HM, Zheng Y, Lee SM. Pharmacokinetic Study and Optimal Formulation of New Anti-Parkinson Natural Compound Schisantherin A. *Sa F. Parkinsons Dis*. 2015;2015:951361. doi: 10.1155/2015/951361. Epub 2015 May 17.
18. Dobrakowski PP, Machowska-Majchrzak AK, Labuz-Roszak B, Majchrzak KG, Kluczevska E, Pierzchała KB. MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. *Interv Neuroradiol*. 2014 May-Jun;20(3):275-82. doi: 10.15274/NRJ-2014-10033. Epub 2014 Jun 17.
19. Bohemia KM, Lawner BJ, MCFee RB. Study raises important issues about the potential benefit of osteopathy in the cranial field to patients with Parkinson's disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2003 Aug;103(8):354-5; author reply 355-6.
20. Wells MR1, Giantinoto S, D'Agate D, Areman RD, Fazzini EA, Dowling D, Bosak A. Standard osteopathic manipulative treatment acutely improves gait performance in patients with Parkinson's disease. *J Am Osteopath Assoc*. 1999 Feb;99(2):92-8.
21. Prizer LP, Browner N. The integrative care of Parkinson's disease: a systematic review. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(2):79-86. doi: 10.3233/JPD-2012-12075.
22. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20 Suppl 1:S94-8. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70024-5.
23. Henley CE, Ivins D, Mills M, Wen FK, Benjamin BA. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopath Med Prim Care*. 2008 Jun 5;2:7. doi: 10.1186/1750-4732-2-7.
24. Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front Neurosci*. 2015 Aug 4;9:272. doi: 10.3389/fnins.2015.00272. eCollection 2015.

25. Goldstein DS1. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol*. 2014 Apr;4(2):805-26. doi: 10.1002/cphy.c130026.

26. Wells MR, Giantinoto S, D'Agate D, Areman RD, Fazzini EA, Dowling D, Bosak A. Standard osteopathic manipulative treatment acutely improve gait performance in patients with Parkinson's disease. *J Am Osteopath Assoc*. 1999 Feb;99(2):92-8.

27. McPartland JM, Giuffrida A, King J, Skinner E, Scotter J, Musty RE. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Jun;105(6):283-91.