



Suvremeni pristup rehabilitaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti

Modern approach to the rehabilitation of patients with Parkinson's disease

Matea Stiperski Matoc¹, Katarina Doko¹, Jan Aksentijević¹, Dubravka Bobek¹

¹Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

PARKINSONOVA BOLEST – dijagnoza, rehabilitacija;
NEUROLOŠKI POREMEĆAJI HODA; OGRANIČENJE
POKRETLJIVOSTI; POSTURALNA RAVNOTEŽA;
TERAPIJSKE VJEŽBE – metode;
MODALITETI FIZIKALNE TERAPIJE; RADNA TERAPIJA;
TERAPIJA GOVORA; TERAPIJA PLESOM;
PROCIJENA TEŽINE BOLESTI

Descriptors

PARKINSON DISEASE – diagnosis, rehabilitation;
GAIT DISORDERS, NEUROLOGIC; MOBILITY LIMITATION;
POSTURAL BALANCE; EXERCISE THERAPY – methods;
PHYSICAL THERAPY MODALITIES;
OCCUPATIONAL THERAPY; SPEECH THERAPY;
DANCE THERAPY; SEVERITY OF ILLNESS INDEX

SAŽETAK. Parkinsonova bolest (PB) je kronična neurodegenerativna bolest koja se javlja u 2–3% populacije starije od 65 godina. U kliničkoj slici prevladavaju motorički simptomi poput bradikineze, rigora, tremora, hoda sitnim koracima, posturalne nestabilnosti te smrzavanja hoda. Uz farmakološko i kirurško liječenje, rehabilitacija je neizostavni modalitet liječenja. Sastoji se od fizikalne terapije, radne terapije i terapije govora. Temelj suvremene fizikalne terapije jest aktivni pokret uključujući aerobne vježbe, vježbe s otporom, vježbe hoda, vježbe ravnoteže, vježbe s vanjskim vizualnim i auditornim znakovima, *tai chi* i ples. Dokazan je pozitivni učinak vježbanja na oporavak motoričkih funkcija, hoda, ravnoteže te smanjenje učestalosti pada u oboljelih od PB-a.

SUMMARY. Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease that occurs in 2–3% of the population over the age of 65. The clinical picture is dominated by motor symptoms such as bradykinesia, rigor, tremors, walking with small steps, postural instability, and freezing of gait. Along with pharmacological and surgical, rehabilitation is a fundamental part of the treatment. It consists of physical therapy, occupational therapy and speech therapy. The basis of modern physical therapy is active movement, including aerobic exercises, resistance exercises, gait exercises, balance exercises, exercises with external visual and auditory cues, Tai Chi and dance. The positive effect of exercise on the recovery of motor functions, gait and balance and the reduction incidence of falls has been proven in patients with PD.

Epidemiologija

Parkinsonova bolest (PB) je prvi put opisana u eseju o „drhtavoj paralizi“ koji je napisao dr. James Parkinson 1817. godine.¹ Druga je najčešća kronična neurodegenerativna bolest u svijetu nakon Alzheimerove bolesti. Zahvaća 2–3% populacije starije od 65 godina, iako se u manjem broju ljudi javlja i prije 50. godine života.² Prevalencija i incidencija PB-a raste sa životnom dobi i doseže vrhunac između 70. i 79. godine.³ Veća incidencija PB-a je zabilježena u muškaraca. U žena je prisutan kasniji početak bolesti te sporija progresija bolesti.⁴

Etiopatogeneza

Točan uzrok PB-a još uvijek nije poznat. Različiti genetski i okolišni čimbenici su povezani s povećanim rizikom nastanka bolesti. Izloženost pesticidima, vodi iz bunara, život u ruralnom području te traumatske ozljede glave su najznačajniji okolišni čimbenici rizika.⁵ S druge strane fizička aktivnost, nikotin, kava, alkohol i uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) smanjuju rizik od pojave bolesti.^{5,6} Javlja se sporadično. Nasljedni oblik je mnogo rjeđi te su mutacije gena nađene u 5–10% oboljelih.⁷ Prve su pronađene mutacije alfa-sinukleinskoga gena (SNCA) koji kodira presinaptički protein α -sinuklein 1996. godine.^{8,9} Od tada su otkrivene različite mutacije većeg broja gena poput mutacije parkina (PARK2), PINK1

(PARK6) i DJ-1 (PARK7) te najčešće mutacije LRRK2 gena (engl. *leucine-rich repeat kinase 2*). Mutacije većeg broja različitih gena ukazuju kako je PB heterogena skupina bolesti povezana sličnom patologijom i kliničkom slikom.⁷ Patogeneza PB-a obilježena je degeneracijom dopaminskih neurona u substanciji nigri s posljedičnim gubitkom njihovih aksona u strijatumu.¹⁰ Kada se razine neurotransmitora dopamina smanje za 70% u strijatumu, pojavljuju se motorički simptomi poput bradikineze, tremora, ukočenosti, ataksije i posturalne nestabilnosti.¹¹ Glavna patohistološka značajka bolesti su Lewyjeva tjelešca, citoplazmatska inkluzijska tjelešca u kojima se taloži alfa-sinuklein, u degeneriranim neuronima i stanicama glije. Lewyjeva tjelešca su nađena i u drugim neurodegenerativnim bolestima poput multiple sistemske atrofije i demencije s Lewyjevim tjelešcima koje se zajedničkim imenom nazivaju alfa-sinukleopatije.¹²

Klinička slika

U PB-u postoji velik broj različitih motoričkih simptoma. Bradikineza, tj. smanjena brzina i amplituda po-

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Dubravka Bobek, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4492-3491>
Zavod za fizikalnu medicinu s reumatologijom, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-pošta: procelnik.fizik@kdbd.hr

Primljeno 14. studenoga 2022., prihvaćeno 22. svibnja 2023.

kreta ili teškoća u započinjanju pokreta uvjet je za postavljanje dijagnoze PB-a. Tremor ekstremiteta u mirovanju koji prestaje pri započinjanju pokreta i rigor prilikom pasivnih kretanja su motorički simptomi od kojih se barem jedan mora pojaviti za postavljanje dijagnoze.¹³ Uz navedene, javljaju se i drugi motorički simptomi poput posturalne nestabilnosti (gubitak posturalnih refleksa u kasnoj fazi bolesti) koja je uz smrzavanje hoda najčešći uzrok pada u oboljelih od PB-a. Smrzavanje hoda je oblik akineze koji karakterizira trenutna prolazna nemogućnost izvršavanja pokreta prilikom započinjanja koraka ili tijekom hoda.¹⁴ Motorički simptomi se u početku pojavljuju unilaterano. Većina oboljelih od PB-a uz motoričke imaju i nemotoričke simptome poput poremećaja sna, demencije, halucinacija, poremećaja raspoloženja, depresije, ortostatske hipotenzije, urogenitalne disfunkcije, konstipacije te osjetnih poremećaja od kojih je najčešća hiposmija. Nemotorički simptomi prethode motoričkim simptomima godinama te čak desetljećima ranije. Kroz tijek bolesti postaju sve dominantniji te određuju kvalitetu života i progresiju invalidnosti.²

Dijagnoza

Dijagnoza se klinički postavlja prema kriterijima Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i bolesti pokreta (engl. *Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*).¹⁵ U određenom broju slučajeva (do 24%) postavi se pogrešna dijagnoza multiple sistemske atrofije, progresivne supranuklearne paralize i, rjeđe, kortikobazalne degeneracije umjesto PB-a. Stoga su važne dijagnostičke metode i biljezi koji bi olakšali dijagnozu bolesti u ranoj ili čak prodromalnoj fazi.¹⁶ Magnetska rezonancija mozga (engl. *magnetic resonance* – MR) nije dovoljna za postavljanje dijagnoze PB-a, ali je korisna u isključivanju ishemijskih, upalnih, infektivnih i neoplastičnih uzroka te drugih oblika parkinsonizma.¹⁷ Ipak, novije tehnike MR-a pomažu u prepoznavanju PB-a. Difuzijski mjereni MR (engl. *diffusion-weighted magnetic resonance imaging* – DWI MRI) otkriva abnormalnu difuziju u bazalnim ganglijima i infratentorijskim strukturama čak i u ranoj fazi bolesti te je koristan za razlikovanje PB-a od multiple sistemske atrofije, progresivne supranuklearne paralize i kortikobazalne degeneracije.¹⁸ Emisijska kompjuterizirana tomografija (engl. *single-photon emission computed tomography* – SPECT) s radionuklidom (joflupan-123I) razlikuje PB, multiplu sistemsku atrofiju te progresivnu supranuklearnu paralizu od esencijalnog tremora. Pozitronska emisijska tomografija fluorodopom (engl. *positron emission tomography* – PET) također razlikuje PB te ostale parkinsonizme s visokom osjetljivošću (75–100%) i specifičnošću (87–100%).¹⁹ Iako je u nekoliko studija praćena razina različitih proteina (najčešće

α -sinukleina) u cerebrospinalnom likvoru, osjetljivost i specifičnost tih biljega bila je ispod zadovoljavajuće razine te se ne koriste u kliničkoj praksi.²⁰

Liječenje

Konzervativno liječenje

Farmakološko liječenje PB-a je isključivo simptomatsko. Levodopa je prekursor dopamina te lijek izbora. Zasniva se na nadomještanju manjka dopamina, čime se posljedično ublažuju motorički simptomi. Iako je zlatni standard u liječenju PB-a, kronična terapija levodopom može izazvati motoričke komplikacije. Pojava komplikacija visoko korelira s trajanjem bolesti te trajanjem liječenja i dozom levodope. Nakon četiri do šest godina terapije levodopom, motoričke komplikacije se razviju u 40–50% oboljelih. U kasnim stadijima bolesti motoričke komplikacije imaju značajan učinak na kvalitetu života i invaliditeta. Nadalje, s progresijom bolesti javljaju se simptomi koji su rezistentni na učinak levodope poput posturalne nestabilnosti, smrzavanja hoda, pada, disfagije, demencije, psihoze i poremećaja autonomnoga živčanog statusa. Upravo simptomi koji ne odgovaraju na farmakološko liječenje jesu glavne odrednice kvalitete života, stupnja invalidnosti i na kraju mortaliteta.²¹

Kirurško liječenje

U kasnijim fazama PB-a, kada se simptomi više ne mogu kontrolirati farmakološki, postoji mogućnost neurokirurškog liječenja. Metoda izbora je duboka moždana stimulacija, minimalno invazivni neurokirurški zahvat koji je zamijenio prethodne invazivne metode. Temelji se na visokofrekventnoj električnoj stimulaciji u području talamusa, supralamičke jezgre ili globusa palidusa, ovisno o dominantnim simptomima.²²

Rehabilitacija

S obzirom na kronični progresivni tijek bolesti koji vodi k invaliditetu i smanjenoj kvaliteti života, rehabilitacija ima značajnu ulogu u liječenju PB-a.²³ Uz fizikalnu terapiju, rehabilitacija uključuje radnu terapiju te terapiju govora i gutanja. Rehabilitacijski tim je multidisciplinarni te ga čine specijalist fizikalne i rehabilitacijske medicine, neurologije, psihijatrije, psiholog, medicinska sestra/tehničar, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, nutricionist i socijalni radnik.²⁴ Primjenom rehabilitacijskih modaliteta postiže se značajan napredak u provođenju aktivnosti svakodnevnog života bolesnika, poboljšanje motoričkih deficita, ravnoteže, brzine hoda te povećanje kvalitete života.^{25,26} Također se povezuje učinak modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine s pojačanim učinkom levodope.²⁷

Većina oboljelih upućuje se na rehabilitaciju tek u kasnijim stadijima bolesti s razvijenom kliničkom slikom smanjene pokretljivosti, smrzavanjem hoda i visokim rizikom od pada, što umanjuje učinkovitost rehabilitacijskih postupaka. Naime, u kasnijem stadiju bolesti rehabilitacija rezultira djelomičnim poboljšanjem funkcije, ali se ne sprječava tjelesno oštećenje ili invaliditet. Prema smjernicama NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) preporučuje se upućivanje bolesnika na rehabilitaciju rano u tijeku bolesti ili odmah nakon postavljanja dijagnoze, čime se provodi sekundarna prevencija te usporava progresija invaliditeta.²³

Pri prvom pregledu specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine utvrđuje se fizikalni status, težina invaliditeta i kvaliteta života te se definiraju temeljne mjere ishoda rehabilitacije, kao i individualizirani kratkoročni i dugoročni ciljevi u rehabilitaciji.²³ Stupanj težine PB-a određuje se skalom Hoehn i Yahr. To je jednostavna skala koja procjenjuje progresiju simptoma od nultog stupnja (bez znakova bolesti) do petog stupnja (nepokretan bolesnik u invalidskim kolicima ili u krevetu).¹⁴ Temelji se na posturalnoj nestabilnosti te ne uključuje druge motoričke ili nemotoričke simptome. Ipak, viši stupnjevi bolesti po skali Hoehn i Yahr odlično koreliraju s drugim standardiziranim skalama za motoričke simptome, invaliditet i kvalitetu života.²⁸

Najopširniji test za mjerenje težine i progresije PB-a jest Jedinstvena ocjenska skala za procjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*). UPDRS su razvili neurolozi 1987. godine radi praćenja odgovora na lijekove u PB-u. Danas se UPDRS koristi za bolesnike kojima je dijagnosticiran idiopatski oblik PB-a u bilo kojem stadiju prema skali Hoehn i Yahr. Sastoji se od četiri dijela (prvi dio procjenjuje nemotoričke simptome: razmišljanje, ponašanje i raspoloženje, drugi dio aktivnosti svakodnevnog života, treći dio motoričke funkcije, četvrti dio komplikacije terapije). Prva tri dijela ocjenjuju se na bodovnoj skali od nula do četiri, dok se četvrti dio ocjenjuje s *da* ili *ne*. Veći rezultati ukazuju na težu bolest.²⁹

UPDRS III dio je testa koji se koristi za mjerenje motoričkih funkcija i razine invaliditeta. Također je najvažnija mjera u praćenju učinka modaliteta fizikalne medicine u PB-u. S daljnjim razvojem bolesti motorički se simptomi pogoršavaju, a time i rezultati UPDRS III. Dugoročno poboljšani rezultati UPDRS III nakon završene fizikalne terapije glavni su pokazatelji pozitivnog modificirajućeg učinka na PB.³⁰

Najčešće primjenjivani testovi ravnoteže jesu Bergova skala ravnoteže (engl. *Berg Balance Scale – BBS*), test sustava za procjenu ravnoteže (engl. *Balance Evaluation Systems Test – BESTest*), njegova skraćena verzija (engl. *Mini Balance Evaluation Systems Test – Mi-*

niBESTest) te funkcijski test dosega (engl. *Functional Reach*). Hod se procjenjuje testom hoda na deset metara (engl. *10m walk test – 10MWT*), šestominutnim testom hoda (engl. *six-min walk test – 6MWT*) kojim se procjenjuje i funkcionalni kapacitet, upitnikom o pojavi smrzavanja hoda (engl. *Freezing of Gait Questionnaire – FOGQ*) te mjerenjem vremena potrebnog za ustajanje i kretanje (engl. *Timed Up and Go – TUG*).³⁰

Upitnik o Parkinsonovoj bolesti (engl. *The 39 item Parkinson's disease questionnaire – PDQ-39*) sastoji se od 39 pitanja, a ocjenjuje utjecaj bolesti na kvalitetu života. Upitnik je podijeljen u osam kategorija (pokretljivost, aktivnosti svakodnevnog života, emocionalno stanje, stigma, socijalna podrška, kognitivni status, komunikacija, tjelesna nelagoda) iz kojih se računa indeks PB-a.³¹

Nakon ocjene funkcija i stupnja bolesti određuje se multidisciplinarni plan rehabilitacije. Rehabilitaciju čine aktivni modaliteti fizikalne i rehabilitacijske medicine, radna terapija te terapija govora i gutanja.^{26,32} Važne su redovite kontrole specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine svakih šest do dvanaest mjeseci kako bi se mogle brže uočiti manje promjene u statusu (npr. sporiji hod, gubitak ravnoteže) na koje će biti usmjerena rehabilitacija (povećanje brzine hoda, smanjenje rizika od pada).²³

Fizikalna terapija

Povezanost vježbanja i PB-a prvi put je opisana 1992. godine kada je uočeno da vježbanje u odrasloj dobi značajno smanjuje rizik od nastanka PB-a tijekom života.³³ Od tada su opisani različiti aktivni modaliteti fizikalne terapije koji smanjuju motoričke i nemotoričke simptome bolesti.^{34,35}

Positivni učinak koji je održan nakon provođenja terapije ukazuje na povezanost između medicinskih vježbi i neuroplastičnosti mozga. U istraživanjima na životinjama s induciranom PB nakon vježbanja povećala se ekspresija protuupalnih citokina, smanjila se razina proupalnih citokina, povećala se razina neurotrofnih čimbenika poput moždanog neurotrofnog čimbenika (engl. *brain-derived neurotrophic factor – BDNF*), usporio se gubitak dopaminergičnih neurona zahvaljujući povećanoj ekspresiji tirozin hidroksilaze i dopaminskog transportera te je zamijećena povećana ekspresija mitohondrijskih proteina i smanjena akumulacija α -sinukleina, što korelira s motoričkim deficitom u PB-u.^{36,37}

U osoba oboljelih od PB-a potvrđen je učinak fizikalne terapije na neuroplastičnost mozga. Aerobne vježbe visokog intenziteta na pokretnoj traci dovode do promjene kortikomotorne ekscitabilnosti transkranijalnom magnetskom stimulacijom. Zabilježeno je produljenje kortikalnoga tihog perioda, tj. smanjenje kortikomotorne ekscitabilnosti koje je koreliralo s po-

TABLICA 1. MODALITETI FIZIKALNE TERAPIJE U REHABILITACIJI OBOLJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI U ZAVODU ZA FIZIKALNU I REHABILITACIJSKU MEDICINU S REUMATOLOGIJOM U KLINIČKOJ BOLNICI DUBRAVA

TABLE 1. MODALITIES OF PHYSICAL THERAPY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE AT THE DEPARTMENT OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE WITH RHEUMATOLOGY IN THE CLINICAL HOSPITAL DUBRAVA

Multimodalna fizikalna terapija / Multimodal physical therapy
<ul style="list-style-type: none"> • Tri ili više modaliteta fizikalne terapije uključujući aerobne vježbe, vježbe s otporom, ravnoteže, hoda i koordinacije / Three or more modalities of physical therapy including aerobic, resistance, balance, gait and coordination training
Vježbe s progresivnim otporom / Progressive resistance training
<ul style="list-style-type: none"> • Ergometar za ekscentrični trening snage / Ergometer for eccentric strength training • Sprava za koncentrični trening snage / Machine for concentric strength training • Funkcionalni trening snage / Functional strength training
Aerobne vježbe izdržljivosti / Aerobic endurance training
<ul style="list-style-type: none"> • Vježbe na sobnom biciklu / Stationary bicycle training • Aerobni trening / Aerobic training
Vježbe ravnoteže / Balance training
<ul style="list-style-type: none"> • Vježbe na stabilometriji / Training on stabilometric platform • Vježbe ravnoteže na tlu / Balance training on the ground • Vježbe strategije kretanja / Movement strategy training • Program prevencije pada / Fall prevention programme
Vježbe hodanja / Gait training
<ul style="list-style-type: none"> • Vježbe hoda po tlu / Overground training
Vježbe uz pomoć vanjskih znakova / Cueing strategies
<ul style="list-style-type: none"> • Vježbe hoda s vizualnim znakovima (linije ili oznake na tlu) / Gait training with visual cues (lines or markers on the ground) • Vježbe hoda s auditornim znakovima (glazba na unaprijed postavljenoj frekvenciji) / Gait training with rhythmic auditory cues (music at a preset frequency) • Vježbe hoda sa somatosenzornim znakovima (taktilni osjet) / Gait training with somatosensory cues (tactile sensation)

boljšanjem motoričkih funkcija i parametara hoda u PB-u.³⁸ Također, povećavaju potencijal vezanja dopamina na dopaminske D2-receptore u strijatumu u ranom stadiju bolesti.³⁹ Povišene serumske koncentracije BDNF-a izmjerene su desetoga dana intenzivnoga aerobnog vježbanja u oboljelih te je održana povišena koncentracija kroz sljedeća četiri tjedna trajanja terapije. BDNF ima neuroprotektivni učinak koji se prezentirao povećanim vezanjem dopamina za dopaminske transportere.⁴⁰ Također su nađene funkcijske promjene moždanih struktura povezanih s motoričkim učenjem koje su korelirale s poboljšanjem motoričkih funkcija nakon aerobnih vježbi.⁴¹

Kineziterapija, kao aktivni modalitet fizikalne i rehabilitacijske medicine, za osobe oboljele od PB-a ima za cilj poboljšati mišićnu snagu, aerobni kapacitet,

ravnotežu, hod i funkcionalnu pokretljivost pomoću različitih vrsta medicinskih vježbi (tablica 1).³⁰

Zamijećeno je kako su osobe oboljele od PB-a manje fizički aktivne od zdrave populacije.³⁰ Već u ranom stadiju bolesti (1. stadij po skali Hoehn i Yahr) oboljeli prohodaju značajno manji broj koraka dnevno od zdravih pojedinaca.⁴² Fizička neaktivnost negativno utječe na kardiorespiratorni kapacitet (izražen kao maksimalna potrošnja kisika pri tjelesnoj aktivnosti, tj. VO_2 max) te funkcionalni kapacitet za fizičku aktivnost (izražen šestominutnim testom hoda).^{43,44} Kardiorespiratorni kapacitet također ovisi o težini same bolesti s obzirom da je još uvijek očuvan u blagom obliku, a smanjen u umjereno teškom do teškom obliku PB-a. Aerobne vježbe značajno povećavaju kardiorespiratorni kapacitet te funkcionalni kapacitet.³⁰ Aerobne vježbe koje uključuju neki oblik hodanja (npr. vježbe na pokretnoj traci ili nordijsko hodanje) povećavaju brzinu hoda, duljinu koraka, stabilnost u hodu (smanjena varijabilnost hoda) i skraćuju vrijeme oslonca na dvije noge u hodu.^{35,45,46,47} Pozitivan učinak aerobnih vježbi održan je najmanje dvanaest tjedana.³⁰ Gubitak ostvarenog napretka nakon dvanaest tjedana povezan je s prestankom vježbanja te bi se mogao očuvati kontinuiranom fizičkom aktivnošću.⁴⁸ Također, aerobne vježbe smanjuju umor te poboljšavaju kognitivne funkcije, raspoloženje i kvalitetu života.^{47,49}

Poznato je kako oboljeli od PB-a brže gube mišićnu snagu. Smanjena snaga uz hipokinezu i bradikinezu zatvara začarani krug smanjene pokretljivosti, što rezultira daljnjom atrofijom mišića te smanjenjem amplitude i brzine pokreta. Vježbe s otporom povećavaju mišićnu snagu te smanjuju bradikinezu.⁵⁰ Biopsijom mišića potvrđena je hipertrofija mišićnih vlakana nakon vježbi s otporom⁵¹, dok je elektromiografski (EMG) izmjerena smanjena segmentacija mišićnih kontrakcija i veća aktivacija mišića.⁵² Povećana mišićna snaga poboljšava posturalnu ravnotežu i hod.³⁰ Također, vježbe s otporom smanjuju motoričke simptome bolesti čak i u oboljelih koji nisu farmakološki liječeni.⁵³ Pozitivan učinak vježbi s otporom na snagu mišića, ravnotežu i pokretljivost održan je najmanje dvanaest tjedana nakon završene fizikalne terapije.³⁰

U oboljelih od PB-a poremećaj hoda je česta pojava. Karakteristični su sitni koraci, spori hod te produljeno vrijeme oslonca na dvije noge u hodu.⁵⁴ Također je smanjena rotacija trupa i zdjelice pri hodu te je povećana varijabilnost duljine koraka.^{55,56} Hipokinetički uzorak hodanja pridonosi povećanom broju pada u oboljelih. Vježbe hoda značajno poboljšavaju brzinu hoda, duljinu koraka, omjer oslonca na jednoj i na dvije noge u hodu te kapacitet hodanja.³⁰ Vježbe hoda na pokretnoj traci značajno poboljšavaju brzinu hoda, dok nordijsko hodanje uz poboljšanje funkcionalnog kapaciteta ima i pozitivan učinak na ravnotežu.³⁵ Vjež-

be hoda smanjuju i nemotoričke simptome poput depresije.⁵⁷ Korištenje auditornih znakova u hoda povećava brzinu hoda i duljinu koraka⁵⁸, a vizualni znakovi poput naznačenih linija na pokretnoj traci smanjuju pojavnost smrzavanja hoda⁵⁹. Pozitivan učinak vježbi na parametre hoda očuvan je do šest mjeseci nakon završetka terapije.³⁰

Posturalna nestabilnost javlja se u PB-u u stadiju 1,5–2 prema skali Hoehn i Yahr.⁶⁰ Specifični poremećaji ravnoteže jesu zanošenje pri stajanju na mjestu, nestabilnost u hodu, sporo okretanje, smanjena rotacija trupa, snižena granica ravnoteže (smanjena mogućnost održavanja ravnoteže u nagnutom položaju), poremećena anticipatorna posturalna prilagodba te smanjeni reakcijski posturalni odgovori.^{54,61,62,63} Smanjena brzina i amplituda posturalne prilagodbe utječe na smanjenu stabilnost tijekom započinjanja hoda, doseganja predmeta i transfera iz sjedećeg u stojeći položaj^{64,65}, dok poremećeni reakcijski posturalni odgovori pridonose povećanom riziku od pada.⁶⁶ Rizik od pada je najveći u umjerenom teškom stadiju bolesti (3. stadij prema skali Hoehn i Yahr). Daljnjom progresijom bolesti smanjuje se incidencija pada radi smanjene pokretljivosti i sedentarnog načina života.⁶⁷ Posljedice pada su prijelomi, imobilizacija, povećani rizik od smještanja u stacionarnu ustanovu i visoka smrtnost.⁶⁸ Najpouzdaniji čimbenik rizika pada su dva ili više slučajeva pada u zadnjih godinu dana.⁶⁹ Ostali nepromjenjivi čimbenici rizika pada jesu teži oblik bolesti, dugo trajanje bolesti te visoke doze levodope. Čimbenici rizika pada na koje se može utjecati jesu smanjena snaga donjih ekstremiteta, poremećaj ravnoteže, poremećaji hoda te smrzavanje hoda.^{70,71,72} Vježbe ravnoteže značajno poboljšavaju ravnotežu, hod i motoričke funkcije.^{30,35} Pozitivan učinak je očuvan dvanaest mjeseci. To je najdugotrajniji zabilježeni učinak modaliteta fizikalne terapije u PB-u. Poboljšana ravnoteža, hod i motoričke funkcije smanjuju učestalost pada. Značajno se smanjuje stopa pada odmah nakon završetka vježbi (–37%), nakon tri mjeseca (–81%) te nakon dvanaest mjeseci (–62%).³⁰ Ipak, primijećen je povećani rizik od pada u oboljelih s teškim motoričkim deficitom (UPDRS III, rezultat ≥ 27) nakon vježbi ravnoteže. Moguće je objašnjenje kako zbog povećane pokretljivosti i subjektivnog osjećaja ravnoteže nakon provedenih vježbi osobe oboljele od PB-a češće dolaze u izazovne situacije za koje bi trebale imati bolju ravnotežu. Uz to, u uznapredovanim stadijima bolesti bolesnici imaju slabiji kognitivni status te nerazvijene strategije prevencije pada.²³ Nadalje je primijećena i rjeđa pojavnost smrzavanja hoda nakon vježbi ravnoteže.⁷³ Uz navedene motoričke simptome, smanjuje se anksioznost, apatija, depresija te se povećava kvaliteta života.²³

Smrzavanje hoda je kratkotrajna nemogućnost izvršavanja pokreta uz subjektivni osjećaj nogu zalijeplje-

nih za tlo u kasnijoj fazi bolesti. Javlja se pri započinjanju hodanja, okretanju, hoda po uskoj stazi te pri izvođenju druge radnje usporedno s hoda.⁷⁴ Vježbe s vanjskim znakovima temelje se na vizualnim, auditivnim ili taktilnim znakovima koji pomažu započinjanju i/ili kontinuitetu pokreta te smanjuju pojavu smrzavanja hoda.³⁰ Pomoću PET-a snimljena je povećana metabolička aktivnost u desnim parijetalnim i temporalnim režnjevima mozga te desnoj polutki malog mozga tijekom vježbi hoda s auditivnim znakovima. Kako ta područja SŽS-a sudjeluju u senzomotornom procesuiranju, smatra se kako vanjski senzorički znakovi pozitivno utječu na motoričke izvedbe.⁷⁵ Vježbe s vanjskim znakovima poboljšavaju parametre hoda, posebno brzinu hoda, motoričke funkcije i ravnotežu.^{30,35} Iako imaju značajan pozitivan učinak tijekom vježbanja, nije zamijećen dugoročni učinak nakon završene terapije.³⁰

Osim navedenih zasebnih modaliteta kineziterapije, može se provoditi više različitih modaliteta terapije zajedno. Multimodalni pristup ima pozitivan učinak na motoričke funkcije, aktivnosti svakodnevnog života (rezultati UPDRS II) i samu težinu PB-a (ukupni rezultati UPDRS).³⁰ U *de novo* dijagnosticiranoj PB nakon multimodalne terapije smanjena je terapijska doza levodope te su očuvani rezultati UPDRS II i III do dvije godine nakon terapije.⁷⁶ Usporedbom multimodalne terapije i standardne fizikalne terapije, multimodalna terapija ima značajno bolje rezultate motoričkih funkcija, ravnoteže, aktivnosti svakodnevnog života te kvalitete života odmah po završetku terapije. Razlika između multimodalne i standardne terapije dalje se povećava godinu dana nakon završetka terapije kada su rezultati standardne terapije smanjeni, a multimodalne terapije još uvijek održani.²⁶

Uz navedene modalitete, oboljelima se preporučuju komplementarne metode poput borilačkih vještina, joga i plesa za poboljšanje motoričkih i nemotoričkih simptoma PB-a. *Tai chi* uključuje ritmičko prebacivanje težine tijela, kontrolirane kretnje do granica stabilnosti, koračanje i okretanje, što može pridonijeti poboljšanju ravnoteže i hoda.³⁰ Vježbanje *tai chija* ima pozitivne učinke na ravnotežu, brzinu hoda, duljinu koraka, pokretljivost te rezultate UPDRS III u oboljelih od PB-a.^{30,35,77} Primijećena je smanjena učestalost pada tijekom vježbanja do šest mjeseci nakon završetka treninga.³⁰ Osim poboljšanja motoričkih simptoma, *tai chi* ima pozitivan učinak na depresiju te poboljšanje kvalitete života.^{30,77}

Dok se *tai chi* temelji na stajanju i dinamičkim pokretima, u jogi je stavljen naglasak na meditaciju uma i tijela u sjedećem i ležećem položaju.⁷⁷ Vježbanje joga poboljšava pokretljivost, smanjuje motoričke simptome te ima pozitivan učinak na depresiju i anksioznost. Uz smanjenje anksioznosti i depresije tijekom vježba-

nja, joga pomaže u smanjenju anksioznosti u budućim situacijama. Druge komplementarne metode poput borilačkih vještina i plesa pozitivno utječu na psihičke tegobe, ali njihovi pozitivni učinci se brže gube u fazi praćenja bolesnika nakon završetka treninga.⁷⁸

Ples je popularna komplementarna metoda u PB-u za poboljšanje motoričkih simptoma. Ritam glazbe može poslužiti kao vanjski znak za početak ili nastavak pokreta, a ponavljanje kretnji, koračanje i okretanje može poboljšati ravnotežu, pokretljivost i smanjiti motoričke simptome.^{30,35} Tango je najčešći plesni stil izbora u PB-u. U usporedbi s plesanjem valcera, tango ima značajnije poboljšanje ravnoteže i kapaciteta hodanja. U oboljelih koji su plesali dulje vrijeme (šest do dvanaest mjeseci) zamijećena je smanjena pojava smrzavanja hoda te poboljšani rezultati UPDRS III. Također, plesanje poboljšava kvalitetu života. Grupni tečajevi plesa ili borilačkih vještina koji uključuju interakciju oboljelih mogu povećati motivaciju za vježbanjem.³⁰

Tijekom multimodalne terapije, vježbi s otporom, vježbi ravnoteže, vježbi hoda, nordijskog hodanja, *tai chija* i plesa prijavljene su ozljede malog broja oboljelih. Najčešća ozljeda tijekom vježbanja jest pad bez prijeloma. Drugi štetni učinci vježbanja jesu bol u zglobovima i mišićima, hipotenzija, vrtoglavica i umor. Rizik od ozljeđivanja tijekom fizikalne terapije je nizak te se vježbanje smatra sigurnim za osobe oboljele od PB-a.³⁰

Radna terapija

S progresijom bolesti motorički poremećaji negativno utječu na izvršavanje svakodnevnih aktivnosti. Radna terapija temelji se na oporavku i prilagodbi radnji potrebnih za obavljanje profesionalnih, rekreativnih i svakodnevnih aktivnosti. Funkcijski zadatci uključuju brigu o sebi, transfere te vođenje kućanstva.⁷⁹ Bolje rezultate ima intenzivna radna terapija kraćeg trajanja nego terapija umjerenijeg intenziteta i duljeg trajanja.⁸⁰ Oboljeli od PB-a primjećuju poboljšanje u izvođenju svakodnevnih aktivnosti nakon provedene radne terapije te povećanu samostalnost.⁸¹ Također se poboljšava motorička funkcija gornjih ekstremiteta. Radna terapija produljuje samostalnost u svakodnevnim aktivnostima.⁸⁰

Terapija govora

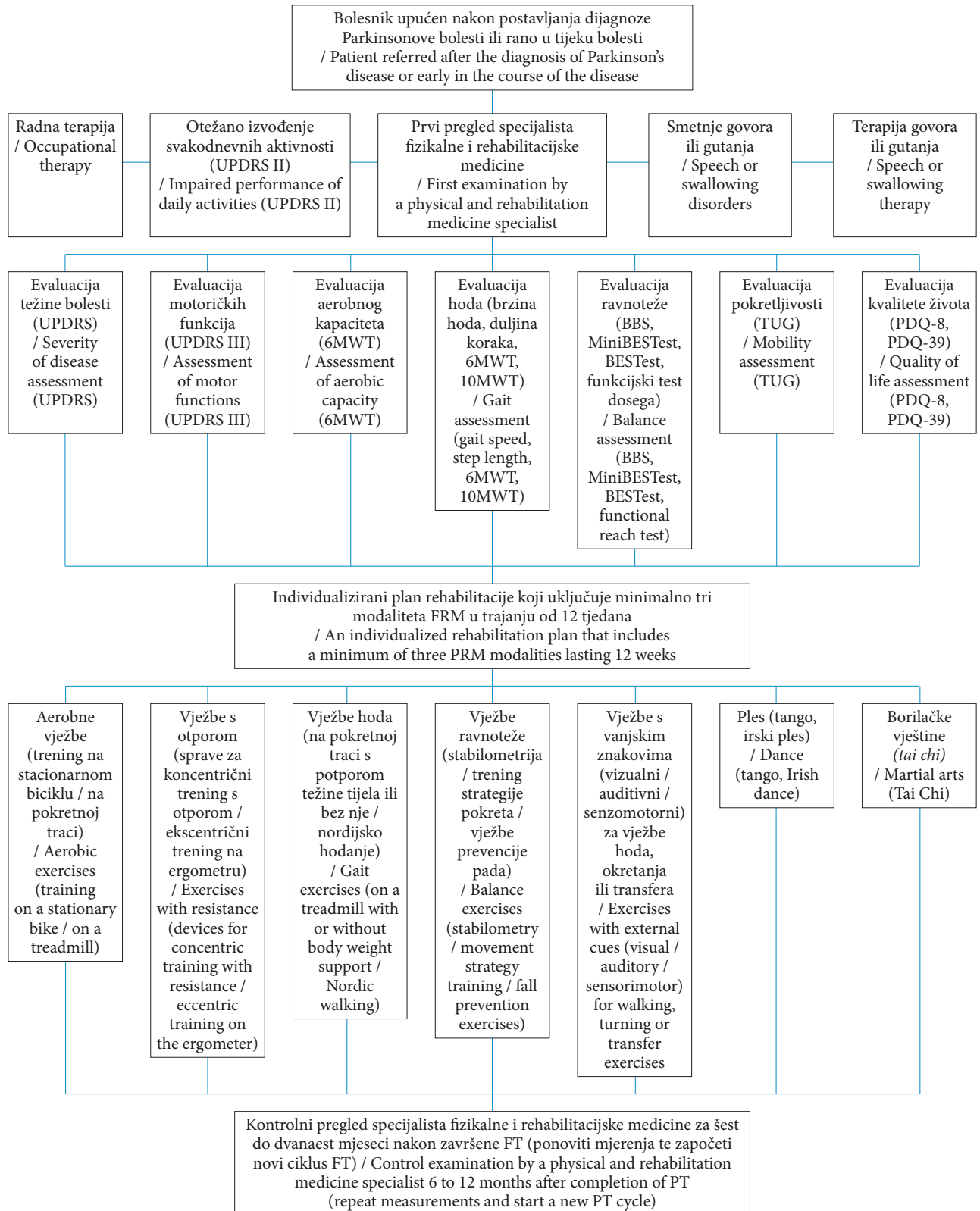
Velik udio oboljelih od PB-a razvije poremećaj govora uključujući promijenjene laringealne, respiratorne i artikulacijske funkcije. Promjene glasa uključuju smanjenu glasnoću (hipofonija), smanjenu varijabilnost visine glasa (monotoni glas), promuklost te nejasnu artikulaciju. Navedene se promjene glasa zajedničkim imenom zovu hipokinetička dizartrija. Pojavljuju se rano u tijeku bolesti te uz smanjenu ekspresiju lica

(lice poput maske) ograničavaju svakodnevnu komunikaciju, zbog čega oboljeli od PB-a rjeđe sudjeluju u razgovorima te se povlače iz društva. Terapija govora s logopedom jest metoda koja može popraviti govor.⁸² Koriste se različite tehnike koje se temelje na poboljšanju prozodije glasa (visine i tona glasa), artikulacije, glasnoće glasa i fonacije te na povećanju aktivnosti respiratornih mišića.⁸³ Vokalna terapija Lee Silverman (LSVT) temelji se na jednostavnim zadacima (poput proizvodnje samoglasnika, čitanja odlomka, održavanja monologa) koji zahtijevaju fonacijski i respiracijski trud. Cilj zadataka je povećanje glasnoće glasa da bi se „kalibrirao“ glas. LSVT poboljšava mišićnu aktivnost i sinergiju laringealnih mišića, adukciju glasnica te konfiguraciju vokalnog trakta. Posljedično se popravlja kvaliteta i glasnoća glasa, artikulacija, prozodija, zvučnost i razumljivost govora. Napredak govora nakon završetka terapije očuvan je do dvije godine. Poboljšanje usmene komunikacije ima velik utjecaj na kvalitetu života.⁸⁴

Uz terapiju govora, u kasnijoj fazi bolesti često je potrebna terapija gutanja. Disfagija se u ranom stadiju bolesti može ublažiti uz pomoć lijekova poput levodope koji poboljšavaju motoriku i brzinu gutanja. S napredovanjem bolesti disfagija postaje rezistentna na lijekove te je nužna terapija gutanja i promjena prehrane. Najbolji odgovor na terapiju ima blaži oblik orofaringealne disfagije.⁸⁵

Zaključak

Rehabilitacija predstavlja neizostavan dio liječenja oboljelih od PB-a. Težina PB-a utječe na ishod terapije zbog čega su oboljeli u ranom stadiju ciljna populacija za modalitete fizikalne medicine, u prvom redu kineziterapiju. Odmah po postavljanju dijagnoze ili rano u tijeku bolesti bolesnici bi trebali biti upućeni na pregled specijalistu fizikalne i rehabilitacijske medicine koji će, u transdisciplinarnom timu s neurologom, definirati stupanj bolesti (skala Hoehn i Yahr), težinu bolesti (UPDRS), motoričke simptome i razinu invaliditeta (UPDRS III), ravnotežu (BBS, BESTest, Mini-BESTest, funkcijski test dosega), funkcionalni kapacitet (6MWT, 10MWT), parametre hoda (brzina hoda, duljina koraka), smrzavanje hoda (FOGQ), pokretljivost (TUG) te kvalitetu života (PDQ-8, PDQ-39). Nakon utvrđivanja inicijalnog stanja, donosi se individualizirani plan rehabilitacije s definiranim kratkoročnim i dugoročnim ciljevima rehabilitacije. Na redovitim kontrolnim pregledima specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine svakih šest do dvanaest mjeseci prate se rehabilitacijski učinci te se uočavaju novonastale promjene u fizikalnom statusu, prema čemu se korigira rehabilitacijski plan. Rehabilitacijski plan uključuje različite modalitete fizikalne i rehabilitacijske medicine, a može uključivati i radnu terapiju te terapiju



UPDRS = Jedinstvena skala za procjenu Parkinsonove bolesti / UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; 6MWT = 6-minutni test hoda / 6MWT = 6-min walk test; 10MWT = Test hoda na 10 metara / 10MWT = 10 meters walk test; BBS = Bergova skala ravnoteže / BBS = Berg Balance Scale; miniBEST = kratki test za procjenu sustava ravnoteže / miniBEST = mini Balance Evaluation Systems' Test; BEST = test za procjenu sustava ravnoteže / BEST = Balance Evaluation Systems' Test; TUG = vrijeme potrebno za ustajanje i kretanje / TUG = Timed Up and Go; PDQ = Upitnik o kvaliteti života s Parkinsonovom bolesti / PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire; FRM = fizikalna i rehabilitacijska medicina / PRM = physical and rehabilitation medicine

SLIKA 1. / FIGURE 1.

ju govora i gutanja. Ciljevi modaliteta fizikalne medicine jesu poboljšanje motoričkih funkcija, mišićne snage, aerobnog kapaciteta, hoda, ravnoteže te kvalitete života. Aerobne vježbe povećavaju kardiorespiratorni kapacitet i funkcionalni kapacitet. Vježbe s otporom povećavaju mišićnu snagu te poboljšavaju ravnotežu i pokretljivost. Vježbe hoda imaju pozitivan učinak na različite parametre hoda poput brzine i duljine koraka te povećavaju kapacitet hodanja. Vježbe ravnoteže poboljšavaju ravnotežu, hod, motoričke funkcije i smanjuju rizik od pada. Vježbe s vanjskim znakovima smanjuju učestalost epizoda smrzavanja hoda te poboljšavaju hod i motoričke funkcije. *Tai chi*, joga i ples poboljšavaju motoričke funkcije, ravnotežu, hod, smanjuju učestalost pada te smanjuju anksioznost i depresiju u oboljelih od PB-a. Multimodalna terapija ima pozitivne učinke na motoričke funkcije i smanjuje ukupni rezultat UPDRS, tj. težinu bolesti. Rezultati multimodalne terapije dulje su očuvani od rezultata standardne fizikalne terapije te se preporučuje rehabilitacija koja se sastoji od tri ili više različitih modaliteta fizikalne terapije.

S obzirom na to da je PB kronična progresivna bolest, važna je dugoročnost učinka terapije. Dugoročno poboljšanje tjelesnih funkcija nakon aktivnih modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine u osoba s PB-om ukazuje na neuroplastične promjene u motoričkim i kognitivnim moždanim spojevima ovisne o vježbanju. Vježbe hoda u trajanju od najmanje četiri tjedna te vježbe ravnoteže od najmanje osam tjedana imaju pozitivne učinke koji mogu trajati od tri do dvanaest mjeseci nakon završetka terapije. Vježbe s otporom, aerobne vježbe, *tai chi* i ples u trajanju od najmanje dvanaest tjedana imaju dugoročne pozitivne učinke. Slika 1 prikazuje hodogram rehabilitacije bolesnika oboljelih od PB-a koji se primjenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom Kliničke bolnice Dubrava. Potrebna su daljnja istraživanja koja će pokazati povezanost učinkovitosti s intenzitetom i trajanjem pojedinog modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine u bolesnika s PB-om.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MSM, JA, DB

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MSM, KD

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MSM

KRITIČKA REVIZIJA: DB

LITERATURA

1. *Parkinson J*. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. *Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J i sur*. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17013.
3. *Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD*. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90.
4. *Shulman LM*. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med*. 2007;4(1):8–18.
5. *Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ i sur*. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;72:893–901.
6. *Ascherio A, Schwarzschild MA*. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257–72.
7. *Corti O, Lesage S, Brice A*. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1161–218.
8. *Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G i sur*. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996;274(5290):1197–9.
9. *Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A i sur*. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–7.
10. *MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA*. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front Neurol*. 2021;12:666737.
11. *Fearnley JM, Lees AJ*. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(Pt 5):2283–301.
12. *Iwatsubo T*. Aggregation of alpha-synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2003;250(Suppl 3):11–4.
13. *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W i sur*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
14. *Jankovic J*. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76.
15. *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W i sur*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
16. *Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J i sur*. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17013.
17. *Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K*. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):915–64.
18. *Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K*. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):300–18.
19. *Politis M*. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):708–22.
20. *Chen-Plotkin AS*. Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Neuron*. 2014;84(3):594–607.
21. *Coelho M, Ferreira JJ*. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(8):435–42.

22. *Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P.* Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2014;261(11):2051–60.
23. *Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, Thomas CA, Hilaire MS, Earhart GM i sur.* Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2021;41(2):189–205.
24. *Rubenis J.* A rehabilitational approach to the management of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:495–7.
25. *Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC.* Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(4):626–32.
26. *Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C.* Inpatient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2015;30(8):1050–8.
27. *Muhlack S, Welnic J, Woitalla D, Müller T.* Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(3):427–30.
28. *Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C i sur.* Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020–8.
29. *American Physical Therapy Association.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Movement Disorders Society (MDS) Modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [Internet]. Dostupno na: <https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/unified-parkinsons-disease-rating-scale-updrs-movement-disorders-society-mds-modified-unified-parkinsons-disease-rating-scale-mds-updrs>. [Pristupljeno 14. 10. 2022.]
30. *Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL.* Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(11):689–703.
31. *Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N.* The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997;26(5):353–7.
32. *Olanow CW, Stern MB, Sethi K.* The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72:1–136.
33. *Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr, Gendre I, Wing AL.* The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992;49(4):360–5.
34. *Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F i sur.* The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci.* 2020;245:117345.
35. *Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR i sur.* Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(10):871–80.
36. *Svensson M, Lexell J, Deierborg T.* Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(6):577–89.
37. *Koo JH, Cho JY, Lee UB.* Treadmill exercise alleviates motor deficits and improves mitochondrial import machinery in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Exp Gerontol.* 2017;89:20–9.
38. *Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J i sur.* The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(7):1221–9.
39. *Fisher BE, Li Q, Nacca A, Salem GJ, Song J, Yip J i sur.* Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2013;24(10):509–14.
40. *Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi ME, Riboldazzi G, Perini M, Bertotti G i sur.* Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(2):163–8.
41. *Duchesne C, Gheysen F, Bore A, Albouy G, Nadeau A, Robillard ME i sur.* Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. *Neuroimage Clin.* 2016;12:559–69.
42. *Lord S, Godfrey A, Galna B, Mhiripiri D, Burn D, Rochester L.* Ambulatory activity in incident Parkinson's: more than meets the eye? *J Neurol.* 2013;260(12):2964–72.
43. *Canning CG, Alison JA, Allen NE, Groeller H.* Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(2):199–207.
44. *Canning CG, Ada L, Johnson JJ, McWhirter S.* Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(3):371–5.
45. *Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T, Piras L, Oggianu M i sur.* Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(2):245–54.
46. *Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE i sur.* Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):183–90.
47. *Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, Dawson JD, Thomsen TR, Kline JN i sur.* Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. *Neurology.* 2014;83(5):413–25.
48. *Schenkman M, Hall DA, Barón AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM.* Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2012;92(11):1395–410.
49. *Picelli A, Varalta V, Melotti C, Zatezalo V, Fonte C, Amato S i sur.* Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Funct Neurol.* 2016;31(1):25–31.
50. *Dibble LE, Foreman KB, Addison O, Marcus RL, LaStayo PC.* Exercise and medication effects on persons with Parkinson disease across the domains of disability: a randomized clinical trial. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39(2):85–92.
51. *Kelly NA, Ford MP, Standaert DG, Watts RL, Bickel CS, Moelnering DR i sur.* Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. *J Appl Physiol.* 2014;116(5):582–92.
52. *David FJ, Robichaud JA, Vaillancourt DE, Poon C, Kohrt WM, Comella CL i sur.* Progressive resistance exercise restores some properties of the triphasic EMG pattern and improves

- bradykinesia: the PRET-PD randomized clinical trial. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2298–311.
53. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C *i sur.* A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(9):1230–40.
 54. Svehlík M, Zwick EB, Steinwender G, Linhart WE, Schwingsenschuh P, Katschnig P *i sur.* Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(11):1880–6.
 55. Van Emmerik RE, Wagenaar RC, Winogrodzka A, Wolters EC. Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(2):186–91.
 56. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord.* 1998;13(3):428–37.
 57. Nadeau A, Pourcher E, Corbeil P. Effects of 24 wk of treadmill training on gait performance in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(4):645–55.
 58. Ghai S, Ghai I, Schmitz G, Effenberg AO. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):506.
 59. Ginis P, Nackaerts E, Nieuwboer A, Heremans E. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;61(6):407–13.
 60. Leddy AL, Crouner BE, Earhart GM. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther.* 2011;35(2):90–7.
 61. Mancini M, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, Nutt JG, Chiari L, Horak FB. Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study. *Gait Posture.* 2012;36(3):471–6.
 62. Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2008;23(4):450–8.
 63. Boonstra TA, van Kordelaar J, Engelhart D, van Vugt JP, van der Kooij H. Asymmetries in reactive and anticipatory balance control are of similar magnitude in Parkinson's disease patients. *Gait Posture.* 2016;43:108–13.
 64. Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL *i sur.* Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2012;36(3):340–3.
 65. Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, Pawar M, Reising M, Martinez KM *i sur.* Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 2011;106(2):915–24.
 66. King LA, Horak FB. Lateral stepping for postural correction in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(3):492–9.
 67. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(11):950–8.
 68. Bloem B, Hausdorff J, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord.* 2004;19(8):871–84.
 69. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontology.* 2011;47(5):277–81.
 70. Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P *i sur.* Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(8):621–32.
 71. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PE, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(2):116–24.
 72. Mak MK, Pang MY. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study. *J Neurol.* 2009;256(10):1689–95.
 73. Bloem B, Hausdorff J, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord.* 2004;19(8):871–84.
 74. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC *i sur.* The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2010;25(9):1217–25.
 75. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):734–44.
 76. del Olmo MF, Arias P, Furio MC, Pozo MA, Cudeiro J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients--a combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(3):155–64.
 77. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P *i sur.* The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:3–13.
 78. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC *i sur.* Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):755–63.
 79. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M *i sur.* Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(2):123–31.
 80. Javier NS, Montagnini ML. Rehabilitation of the hospice and palliative care patient. *J Palliat Med.* 2011;14(5):638–48.
 81. Welsby E, Berrigan S, Laver K. Effectiveness of occupational therapy intervention for people with Parkinson's disease: Systematic review. *Aust Occup Ther J.* 2019;66(6):731–8.
 82. Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR *i sur.* Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):557–66.
 83. Trail M, Fox C, Ramig LO, Sapir S, Howard J, Lai EC. Speech treatment for Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2005;20(3):205–21.
 84. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):976–82.
 85. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M *i sur.* Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(4):493–8.