

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE **PARKINSON** A TRAVÉS DE SEÑALES EXTERNAS

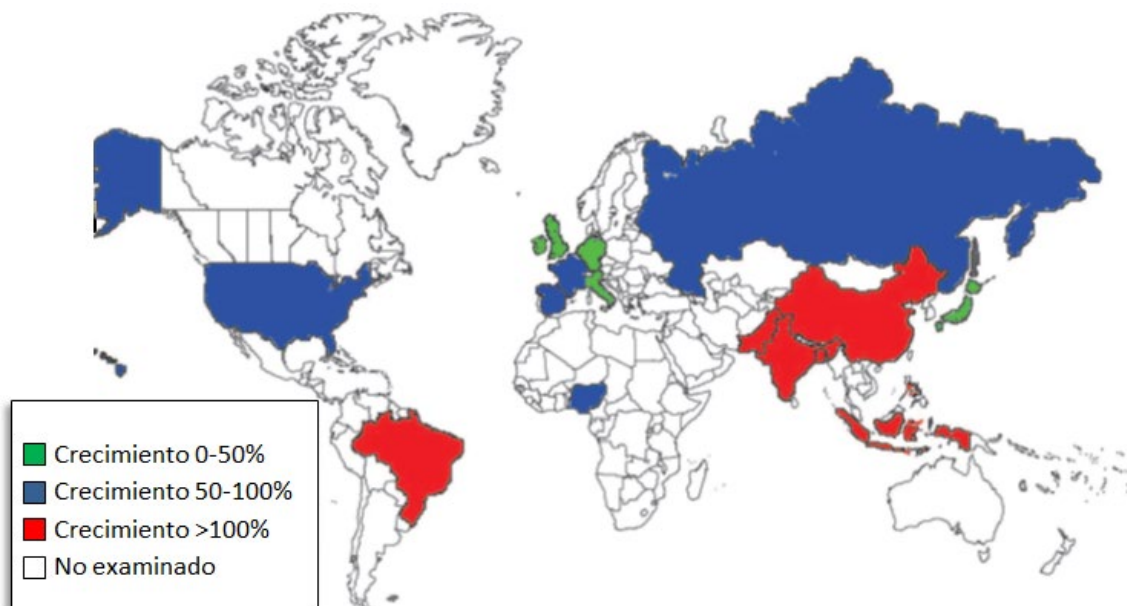
Santi Palomino Alonso
Fisioterapeuta Grupo5 CIAN Navarra
Nº de colegiado: 0586



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), conocida también con el nombre de Párkinson idiopático es una afección progresiva multisistémica¹, que por su prevalencia, destaca como segundo desorden neurodegenerativo^{2,3} más común tras la enfermedad de Alzheimer^{4,5}; además se trata el trastorno más frecuente que afecta al movimiento⁴. Se trata de una enfermedad de comienzo insidioso⁶, progresiva⁷, crónica⁸, irreversible y con una sintomatología que empeora con el tiempo⁹. Debe su nombre a James Parkinson, el cual la describió como “parálisis agitante” en su monografía escrita en 1817 “*An Essay on the Shaking Palsy*”¹⁰. La EP se considera principalmente un desorden de los Núcleos Basales⁶ (NB), y es resultado de la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica, conllevando la interrupción de la liberación del neurotransmisor (NT) dopamina (DA) en los NB. Además destaca la presencia de Cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas residuales^{10,11}. Estos desórdenes, junto con otros, conducen principalmente a una tétrada sintomática característica: temblor de reposo, rigidez, lentitud en el movimiento (bradicinesia, hipocinesia o acinesia) y pérdida de reflejos posturales¹²⁻¹³ además de expresiones faciales mínimas⁵.

Figura 1¹⁴.



*Mapamundi de la estimación del crecimiento en 25 años (2005-2030) de pacientes mayores de 50 años con EP en los 5 países más poblados de Europa y 10 del mundo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Temblor. De 4-8 ciclos/segundo, es el síntoma más frecuente sobre todo al inicio de la enfermedad. Asimétrico y unilateral, suele comenzar a nivel distal en la extremidad superior, con tendencia a aparecer en reposo o al sostener una actitud pero desapareciendo, por lo general, al iniciar un movimiento. El movimiento típico es de flexo-extensión de dedos de la mano y abducción-aducción del pulgar, con ese gesto típico de “desmigajar” o “contar monedas”. Es común también la presencia de este síntoma en musculatura peribucal y en el pie¹⁵.

Rigidez. A diferencia de la hipertonia espástica, hay una resistencia uniforme a lo largo de todo el movimiento pasivo de las articulaciones. Suele aumentar con temperaturas frías, con las emociones o con el mismo movimiento, así como disminuir con el reposo. Los músculos afectados precoz e intensamente suelen ser la musculatura cervical y la más proximal de las extremidades. Este síntoma es resultado de una exageración tónica muscular y la presencia de un desequilibrio agonistas-antagonistas¹⁵.

Acinesia (Bradicinesia). Definida como pérdida, falta o cese de movimiento. Es el síntoma más característico y el de mayor incapacidad de la EP. Se puede distinguir entre bradicinesia (lentitud al iniciar y ejecutar un movimiento) y la hipocinesia (pobreza o escasez de movimientos) y hace referencia a la dificultad para mantener un ritmo/amplitud adecuados al realizar movimientos alternantes repetidos¹⁵.

Alteración de postura y equilibrio. La inmovilidad asociada a la enfermedad conduce a la atrofia muscular por desuso, a una sustitución del músculo por grasa y esta a su vez por tejido fibroso, dando como resultado deformidades fijas en flexión (aumento de la cifosis dorsal y ligera flexión de todas las articulaciones: “postura de simio”). Además debido a la pérdida de reflejos posturales y reacciones de enderezamiento, todo ello agravado por la rigidez, da alteraciones importantes en el equilibrio. La postura típica anteriormente comentada produce un adelantamiento del centro de gravedad, dando como resultado un aumento de las caídas en este tipo de pacientes¹⁵.

Marcha. Los desórdenes o alteraciones en los NB se asocian entre otras cosas a cambios característicos en la marcha¹⁶. Las alteraciones de la marcha y postura son muy comunes en la EP^{17,18} asociándose y conllevando una marcada incapacidad¹⁹.

La marcha se ve alterada por la pérdida de patrones automáticos del movimiento¹⁵ y se caracteriza por un desequilibrio corporal marcado, con inestabilidad en los movimientos,

disminución en la longitud de paso con pasos muy cortos, disminución de la velocidad de marcha, un aumento de la fase de doble apoyo y variabilidad entre pasos¹⁷. Además, presentan una disminución en la amplitud de movimientos tanto en el tren inferior con caderas y rodillas ligeramente flexionadas¹⁹, resultando en un arrastre de los pies; como superior, con una disminución en el braceo. En casos más avanzados de la enfermedad, se puede observar un aumento de la velocidad de la marcha (festinación) y el paciente presenta dificultad para detenerse¹⁷. También, los enfermos de EP muestran dificultad en la producción de giros, para atravesar lugares que se tornan estrechos o para esquivar obstáculos^{15,20}. En relación con esto último, un fenómeno frecuente asociado a la progresión de la enfermedad y muy relacionado con las caídas, es la congelación de la marcha o “freezing”. El «freezing», bloqueo de la marcha o congelación de la marcha puede definirse como episodios intermitentes breves (rara vez superan los 30s) de incapacidad para iniciar o mantener la locomoción o realizar un giro²¹. En ella, los pacientes son incapaces de continuar la marcha o iniciarla, y puede ocurrir cuando la persona intenta producir un giro o cambio de sentido, al acercarse a sitios estrechos o al intentar iniciar la marcha cuando está detenido²². Se ha visto a través de neuroimagen una significativa reducción de las conexiones interhemisféricas entre los opérculos parietales bilaterales, córtex somatosensorial y áreas auditivas primarias en pacientes con bloqueo de la marcha, pudiendo ser cruciales estas áreas en la patogénesis de la congelación de la marcha²³.

Síntomas no motores (SNM). Aunque la principal consecuencia en la EP de la degeneración de los NB producida por los desequilibrios y alteraciones a este nivel son las alteraciones motoras, se debe tener en mente que los NB no solo están involucrados en la generación y en el control del movimiento, ni es la única estructura afectada enfermedad.

La relevancia de la sintomatología no motora ha crecido mucho en los últimos años debido a su gran importancia y al posible papel de alguno de ellos como predictor de la enfermedad (hiposmia, estreñimiento, etc.)²⁴. En la Tabla 1 se resume la sintomatología no motora relacionada con la EP.

En la EP también hay afectación de sistemas no dopaminérgicos. Así, la enfermedad también se asocia a SNM que muchas veces no se tienen en cuenta y que están muy relacionados con la morbimortalidad de la EP. La problemática de los SNM es compleja, ya que, en general, no se benefician con la terapia de reposición dopaminérgica, y muchas veces son síntomas idénticos a los efectos adversos de dichos tratamientos, por ende, se confunden, con el agravante, en muchos casos, de fluctuar a la par de los síntomas motores. Por tanto, con la afectación de

sistemas no dopaminérgicos, se da explicación a que una constelación de estos síntomas no respondan a la terapia de reemplazo de DA²⁵⁻²⁷.

Estas manifestaciones motoras y no motoras, afectan a la funcionalidad del individuo y contribuyen al deterioro de la calidad de vida. Es bien sabido que los pacientes con EP, tienen una calidad de vida peor en comparación con la población en general²⁸.

Tabla 1. Síntomas no motores de la EP²⁴.

Otros	Trastorno de conducta del sueño REM
Fatiga	Síndrome de piernas inquietas
Visión borrosa	Movimientos periódicos de las piernas
Seborrea	Sueños vívidos
Pérdida de peso	Trastornos neuropsiquiátricos
Diplopía	Depresión
Disfunción sexual	Ansiedad
Hipersexualidad	Apatía
Disfunción eréctil	Trastornos del control de impulsos
Hiperhidrosis/hipohidrosis	Deterioro cognitivo
Trastornos del sueño	Alucinaciones
Sueño fragmentado	Déficit de atención
Insomnio	Síntomas sensitivos
Hipersomnia diurna	Dolor
Ataques de sueño	Parestesias
	Hiposmia

TRATAMIENTO NO FÁRMACO-QUIRÚRGICO EN EP

Aún con los fármacos más óptimos y con los avances en nuevas drogas, el tratamiento es insatisfactorio en muchos de los pacientes con EP²⁹, sobretodo conforme avanza la enfermedad, al agravarse y aparecer nuevos síntomas con peor respuesta a la farmacología, en los que aumentar la dosis de fármaco no resulta nada útil y es insatisfactorio³⁰, por no hablar de los diferentes y extensos efectos secundarios de estos.

Los enfermos de Parkinson tienen una serie de síntomas motores y no motores que suelen responder de forma parcial al tratamiento farmacológico. Aunque muchos de los síntomas motores tienen una buena respuesta al tratamiento con Levodopa, otros síntomas motores

como la congelación de la marcha, o las alteraciones de esta y de la postura no tienen una buena respuesta a la Levodopa³¹.

Por tanto a pesar de los tratamientos fármaco-quirúrgicos, los pacientes con EP desarrollan una incapacidad progresiva. Por ello el uso de terapias alternativas no farmacológicas (como el ejercicio físico o la fisioterapia, terapias cognitivas, utilización de señales externas con diferentes dispositivos, etc.), de las que existen multitud de variedades (cintas de correr, distintos tipos de baile, diferentes técnicas y métodos de fisioterapia o artes marciales entre muchos otros) tienen como objetivo maximizar la capacidad funcional, mejorar funcionalidad y calidad de vida y disminuir las complicaciones secundarias a través de la rehabilitación por el movimiento dentro de un contexto de educación y apoyo para el paciente. Todo ello se ha visto ser una buena alternativa y tratamiento coadyuvante a la terapia convencional fármaco-quirúrgica^{32,33}.

Se precisa entonces de diferentes terapias alternativas efectivas en el tratamiento de dicha enfermedad, con diversos programas que para el paciente con EP sean seguros, le resulten llamativos, divertidos y sean agradables en su puesta en práctica³⁴.

Introduciendo parte de lo que se explica a continuación, los programas de rehabilitación basados en estrategias cognitivas, “feedback” y señales externas, parecen ser una alternativa satisfactoria a la hora de poder “esquivar” o “evitar” los núcleos basales que funcionan de manera deficitaria, utilizando otras zonas como el área dorsolateral de la corteza prefrontal y permitiendo la ejecución correcta de los movimientos bajo el control ejecutivo-volitivo^{35,36}.

TRATAMIENTO A TRAVÉS DE SEÑALES EXTERNAS EN EP

Las señales externas se caracterizan por ser un mecanismo aplicado externamente que genera un aumento sensorial y perceptual de las sensaciones facilitando el aprendizaje motor³⁷. Dicho de otra forma, son estímulos del medio ambiente, dispositivos, o generados por el paciente, que este usa de manera consciente o no para facilitar movimientos automáticos y repetitivos³⁸. De modo que, por ejemplo, cuando a un paciente se le facilitan señales externas mientras camina, se le está administrando un gran input de información con el que el paciente podría centrar la atención en la tarea, siendo capaz de modular los parámetros de la marcha.

Existen diferentes tipos de señales externas (visuales, auditivas o táctiles (sensoriales/propioceptivas)) que han demostrado ser efectivas en la EP, produciendo mejora de la cinemática de la marcha en parámetros como la cadencia, velocidad, distancia, longitud de zancada y paso; además podrían reducir la congelación de la marcha. También se han visto

producir mejora y aumento en otros parámetros como los ángulos de excursión de las articulaciones de los miembros inferiores³⁹⁻⁴². Estas señales, se han visto también ser efectivas, al producir mejoras en el equilibrio y podrían ser además efectivas en la sintomatología no motora como ciertos aspectos psicosociales relacionados con calidad de vida y depresión, aunque si bien es cierto, pocos son los estudios de calidad que evalúan estos últimos beneficios nombrados⁴³.

Aunque no está del todo claro el mecanismo por el que las señales externas producen esas mejoras en el movimiento³⁸, una posible explicación podría ser que dichas señales, proporcionando un ritmo externo, pueden compensar el ritmo interno erróneo y deficitario suministrado por los NB, corrigiendo la alteración motora; en caso de los estímulos visuales, generando un flujo óptico que activa una vía visuo-motora cerebelosa⁴⁴; en el caso de los estímulos auditivos, activando una vía cerebelo-talámica-cortical⁴⁵ o en el caso de los estímulos sensoriales, activando el sistema de control premotor dorsolateral (voluntario) el cual evita el paso por la deficiente área motora suplementaria (AMS) del lóbulo frontal. De esta manera, una señal externa ofrecida en el momento adecuado podría mejorar el proceso de preparación que resulta en un movimiento más normalizado⁴⁶.

Las señales externas desencadenan un mecanismo de control consciente y una serie de estrategias atencionales que reducen el control automático del movimiento durante la marcha; el control automático del movimiento involucra el AMS, la cual recibe principalmente aferencia de los NB, una de las principales estructuras dañadas y alteradas en la EP. Por ello, en estos pacientes, el control consciente de la marcha no involucra el AMS, cuyo circuito se ve alterado, sino que activa el sistema de control premotor dorsolateral, el cual va a recibir su mayor aferencia del área sensorial del córtex cerebral. Por tanto, en condiciones normales, tareas generadas externamente se procesan principalmente a través de los circuitos cerebelo-corticales, con un reclutamiento mínimo de los circuitos de NB-corticales. De manera contraria, las tareas generadas internamente se codifican principalmente en la vía entre NB y corteza, con la sollicitación mínima de los circuitos cerebelo-corticales. En los pacientes con EP, las tareas generadas externamente también se procesan principalmente a través de la vía cerebelo-cortical con una actividad aumentada en el cerebelo y área premotora lateral. Por otro lado tareas generadas internamente en este tipo de pacientes no activan la vía entre NB y corteza de manera adecuada ni recluta la vía cerebelo-cortical³⁹. Es decir, los planes de acción generados internamente por la memoria se cree que son regulados por el AMS, mientras que los planes de

acción guiados externamente, utilizando señales sensoriales externas, se cree que son controlan por la corteza premotora⁴⁷.

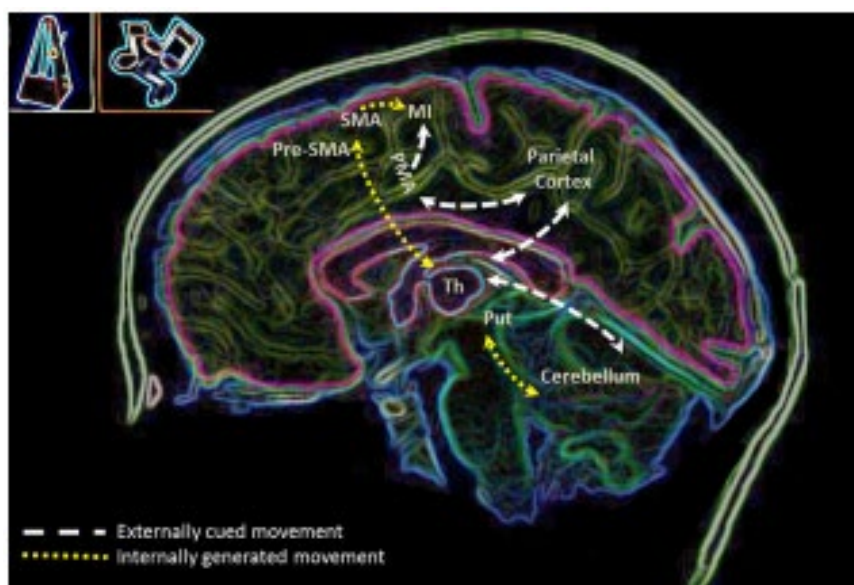
Como se ha mencionado anteriormente, las mejoras producidas en el movimiento durante la marcha mediante la utilización de señales externas se podría atribuir a su potente efecto en la activación de vías alternativas cerebrales que involucran al cerebelo, córtex sensoriomotor y córtex premotor⁴⁷. En esta vía, el cerebelo es responsable de la sincronización del movimiento, y la corteza premotora podría ser responsable del avance o ampliación de la actividad motora cuando se facilita por señales somatosensoriales relacionados con la tarea (marcha). Esto significa que el reclutamiento de estas estructuras puede compensar los NB que actúan de manera ineficiente en la EP³⁹.

También se cree que las mejoras en la marcha en la EP a través de la utilización estímulos externos se pueden atribuir a la facilitación que estos producen en la utilización de estrategias cognitivas (memoria de trabajo) situadas en el lóbulo frontal. Las áreas del lóbulo frontal pueden seleccionar un programa motor en respuesta a un estímulo externo y enviarlo a la corteza motora primaria, responsable de la ejecución de los movimientos secuenciales. Las señales externas también contribuyen a la integración sensoriomotora que requiere la organización y procesamiento de las aferencias propioceptivas en la memoria de trabajo³⁹.

Las terapias neurológicas musicales, se basan en estímulos que producen una potenciación de la conexión entre la percepción auditiva y el movimiento, que es posible puesto que el ritmo activa una serie de circuitos neurales implicados en el procesamiento motor, permitiendo estas conexiones neuroanatómicas, que la música (o el ritmo) actúe como una señal para el movimiento. En la EP, como ya se ha explicado anteriormente, se han observado mejoras en la marcha, que se creen deberse a la sincronización del movimiento con un ritmo externo regular, que sustituye la alteración del "timing" interno producida en este tipo de pacientes (Figura 2). La presencia de esos ritmos externos, podría también aumentar la actividad en el putamen, compensando la falta de estimulación dopaminérgica en EP. Por tanto, un método potencial para estimular el putamen podría ser la música como proveedor de una fuerte señal rítmica. Este tipo de señal proporcionada externamente puede ser usada como un reemplazo para del "reloj interno" alterado, facilitando la sincronía de los movimientos. A través de la neuroimagen se ha mostrado como la percepción rítmica activa estructuras clave principales del circuito-red motora como son: área premotora, AMS, NB y el cerebelo, muchos de los cuales están afectados de diferente manera en la EP⁴⁵. En una revisión sistemática de 2005, Lim y cols.⁴⁸ llegan a la

conclusión que los estímulos auditivos rítmicos tienen una influencia mayor en la mejora de la velocidad de marcha en pacientes con EP en comparación con estímulos táctiles y visuales, en parte porque de estos últimos no se encuentra evidencia suficiente. El propio estudio admite que entre 1999 y 2005 no hay estudios de buena calidad metodológica (ellos solo incluyen dos estudios aleatorizados controlados de calidad de los 24 seleccionados en total), el resto son estudios pre-experimentales de calidad suficiente-baja. Al finalizar el estudio, no hay nada esclarecedor acerca de la posible influencia positiva de estas señales sobre la calidad de vida, congelación de la marcha y en relación con esta última sobre las caídas.

Figura 2⁴⁵.



*El esquema representa como las señales auditivas rítmicas están asociadas con la activación del circuito cerebelo-talámico-cortical. De acuerdo con estudios de sincronización sensoriomotora que utilizan estudios de neuroimagen comparando pre y post-tratamiento, las señales externas vs internas utilizan diferentes vías para alcanzar las mismas áreas clave. Así, la música puede conducir a la activación de la vía sensoriomotora ya sea evitando o facilitando el circuito NB-AMS, permitiendo mejoras en la marcha. Put: Putamen; Pre-SMA: Área Motora Presuplementaria; SMA: Área Motora Suplementaria; MI: Área Motora Primaria; Th: Tálamo; PMA: Área Premotora.

Por tanto las intervenciones fisioterápicas en la EP, deberían estar basadas en estrategias de tratamiento que eviten la involucración de áreas (circuitos) deficitarias interconectadas a los NB

y afectadas por tanto por su pobre activación. Las estrategias deberían ir dirigidas a la activación de diferentes circuitos “intactos” dentro del sistema nervioso que no se ven alterados por ese déficit de activación de NB y que permiten una normalización en el desempeño de la actividad motora.

En cuanto al mejor tipo de estímulo externo a seleccionar para el tratamiento, hoy en día no es posible afirmar cual es mejor que otro, puesto que los distintos estudios que los utilizan difieren en la metodología del tratamiento en relación con la intensidad del estímulo, combinación con otros tratamientos, número de sesiones, duración de cada sesión o distribución de sesiones por semana entre otros⁶¹. En una revisión reciente de 2014, Rocha y cols.⁶¹ llegaron a la conclusión de que por separado los estímulos visuales producen mejora en la velocidad de la marcha, cadencia y longitud de paso; los auditivos son efectivos en el incremento de la velocidad y longitud de paso y el uso de estímulos sensoriales produce beneficios significativos en la cadencia, longitud de zancada y velocidad de marcha. Además la combinación de estímulos visuales y auditivos, produce beneficios en la velocidad de marcha y en la sección motora de la UPDRS (UPDRS III), siendo más significativa la mejora en esta última. Pero en la misma revisión, se apunta que son necesarios en un futuro estudios que evalúen los beneficios de este tipo de señales sobre la calidad de vida, actividades de la vida diaria y congelación de la marcha, un parámetro de la misma que no se ha incluido tanto como el resto de parámetros espaciotemporales de la marcha como variable de medición. Además, en adición a las carencias anteriores, no existen estudios que evalúen los beneficios de este tipo de tratamiento a largo plazo ni su efecto residual que produce en personas afectadas de EP.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016 Jul 11; 1-7.
- (2) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006; 5(6):525-535.
- (3) Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, Mcnamara J.O., et al. Modulación del movimiento por los ganglios basales. *Neurociencia*. 3rd ed. Madrid, España: Médica Panamericana; 2007. p. 459-477.
- (4) Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Subcell Biochem* 2012; 65:389-455.
- (5) Micheli FE. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
- (6) Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(3):548-59.
- (7) Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353(10):1021-1027.
- (8) Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos* 2009 Jun;19(2):1-14
- (9) Schroll H, Hamker FH. Basal Ganglia dysfunctions in movement disorders: What can be learned from computational simulations. *Mov Disord* 2016 Jul 9;00(00):1-11.
- (10) Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007 Jan 30;68(5):384-386.
- (11) Redecker C, Bilsing A, Csoti I, Fogel W, Ebersbach G, Hauptmann B, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease patients: Recommendations for clinical practice. *Basal Ganglia* 2014;4(1):35-38.
- (12) Kaddumukasa M, Kakooza A, Kaddumukasa MN, Ddumba E, Mugenyi L, Sajatovic M, et al. Knowledge and Attitudes of Parkinson's Disease in Rural and Urban Mukono District, Uganda: A Cross-Sectional, Community-Based Study. *Parkinsons Dis* 2015; 1-7.

- (13) Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26(1):1-58.
- (14) von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(4):473-490.
- (15) Cano de la Cuerda R, Macías Jiménez AI, Crespo Sánchez V, Morales Cabezas M. Escalas de valoración y tratamiento fisioterápico en la enfermedad de Parkinson. *Fisioterapia* 2004;26(4):201-210.
- (16) Hausdorff JM, Cudkovicz 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. *Movement Disorders* 1998;13(3):428-437.
- (17) Harris MH, Holden MK, Cahalin LP, Fitzpatrick D, Lowe S, Canavan PK. Gait in older adults: a review of the literature with an emphasis toward achieving favorable clinical outcomes, part II. *Clin Geriatr* 2008;16(8):37-45.
- (18) Herman T, Giladi N, Gruendlinger L, Hausdorff J. Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1154-1158.
- (19) Moreno Izco F, José Poza Aldea J, Martí Massó JF, de Munáin AL. Análisis de la marcha en la enfermedad de Parkinson y su respuesta al tratamiento dopaminérgico. *Medicina Clínica* 2005;124(2):50-52.
- (20) Seco-Calvo J, Gago-Fernández I, Cano-de-la-Cuerda R, Fernández-de-las-Peñas C. Efectividad de los estímulos sensoriales sobre los trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estudio piloto. *Fisioterapia* 2012;34(1):4-10.
- (21) Gallardo MJ, Burriel L, Cabello JP, Valencia C, Corrales MJ, Carrasco S, et al. Congelación de la marcha y funciones ejecutivas en la enfermedad de Parkinson avanzada. *Neurología Argentina* 2014;6(1):17-22.
- (22) Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders* 2004;19(8):871-884.
- (23) Lenka A, Naduthota RM, Jha M, Panda R, Prajapati A, Jhunjhunwala K, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with altered functional brain connectivity. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 24:100-106

- (24) Argandona-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernandez-Fernandez F, Diaz-Maroto I, Garcia-Munozguren S. Non-motor disorders in Parkinson's disease: introduction and general features. *Rev Neurol* 2010;50(2):1-5.
- (25) Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: The etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005;20(3):271-282.
- (26) Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
- (27) Merello M. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2008;37:261-270.
- (28) Martínez-Jurado E, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(6):480-486
- (29) Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:1-31.
- (30) Wright WG, Gurfinkel VS, King LA, Nutt JG, Cordo PJ, Horak FB. Axial kinesthesia is impaired in Parkinson's disease: effects of levodopa. *Exp Neurol* 2010;225(1):202-209.
- (31) Rocha PA, Porfírio GM, Ferraz HB, Trevisani VFM. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;124(0):127-134.
- (32) Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:1-101.
- (33) Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, Nicomette-Bardel J, Boyer F-. Effort training in Parkinson's disease: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2014;57(2):79-104.
- (34) van Nimwegen M, Speelman AD, Hofman-van Rossum EJ, Overeem S, Deeg DJ, Borm GF, et al. Physical inactivity in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(12):2214-2221.
- (35) Morris ME. Locomotor training in people with Parkinson disease. *Phys Ther*, 2006;86(10):1426–1435.
- (36) Morris, ME, Iansek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009;24(1):64–71.

- (37) van Dijk H, Jannink MJ, Hermens HJ. Effect of augmented feedback on motor function of the affected upper extremity in rehabilitation patients: a systematic review of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2005;37(4):202-211.
- (38) Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M, Practice Recommendations Development Group. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007;22(4):451-460.
- (39) El-Tamawy MS, Darwish MH, Khallaf ME. Effects of augmented proprioceptive cues on the parameters of gait of individuals with Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(4):267-272.
- (40) Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One* 2010 Mar 22;5(3):1-8.
- (41) Ledger S, Galvin R, Lynch D, Stokes EK. A randomised controlled trial evaluating the effect of an individual auditory cueing device on freezing and gait speed in people with Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2008;8:46-2377-8-46.
- (42) Lopez WOC, Higuera CAE, Fonoff ET, de Oliveira Souza C, Albicker U, Martinez JAE. Listenmee® and Listenmee® smartphone application: Synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Human Movement Science* 2014;37:147-156.
- (43) Mirelman A, Herman T, Nicolai S, Zijlstra A, Zijlstra W, Becker C, et al. Audio-biofeedback training for posture and balance in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:1-7.
- (44) Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: A review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002;17(6):1148-1160.
- (45) Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Grahn JA. Into the groove: Can rhythm influence Parkinson's disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37(10, Part 2):2564-2570.
- (46) Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996 Apr;119:551-568.
- (47) Elsinger CL, Harrington DL, Rao SM. From preparation to online control: Reappraisal of neural circuitry mediating internally generated and externally guided actions. *Neuroimage* 2006;31(3):1177-1187.

(48) Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005;19(7):695-713.