



## **Università degli Studi di Padova**

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi

### **TESI DI LAUREA**

**IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO MULTIDISCIPLINARE INTENSIVO  
(MIRT) PER LA MALATTIA DI PARKINSON: EVIDENZE SCIENTIFICHE E  
DESCRIZIONE DI UNA PROPOSTA DI TRATTAMENTO**

**(Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment (MIRT) for Parkinson's  
disease: scientific evidence and description of a treatment proposal)**

RELATORE: Dott.ssa, Prof.ssa Miryam Carecchio

TUTOR: Dott.ssa Alba Magri

LAUREANDO: Filippo Barbieri

Anno Accademico 2021/2022

## **INDICE**

### **RIASSUNTO**

### **ABSTRACT**

### **INTRODUZIONE.....5**

### **CAPITOLO 1 – L’ETEROGENEITA’ DELLA MALATTIA DI PARKINSON.....6**

1.1 Epidemiologia ed eziologia.....6

1.2 Neuropatologia.....8

1.3 Diagnosi.....10

1.4 Sintomatologia.....12

1.4.1 Manifestazioni motorie.....12

1.4.2 Manifestazioni non motorie.....15

### **CAPITOLO 2 – IL MIRT.....18**

2.1 La “Multidisciplinary Care”.....18

2.2 Il Trattamento Riabilitativo Multidisciplinare Intensivo (MIRT).....19

2.3 Il perché dei trattamenti fisioterapici nel MIRT.....21

2.3.1 Aerobico.....21

2.3.2 Motorio-cognitivo e “goal-based”.....23

2.3.3 Intensivo.....24

2.4 Evidenze scientifiche.....24

### **CAPITOLO 3 – LA PRATICA DEL PROTOCOLLO.....27**

3.1 Descrizione ed organizzazione del programma.....27

3.2 I singoli interventi.....29

3.2.1 Il trattamento “front to front” attraverso la metodica Bobath.....29

3.2.2 Le attività in gruppo.....33

3.2.3 I protocolli di esercizi.....35

3.2.4 Trattamento neuropsicologico.....37

3.2.5 Trattamento logopedico.....37

3.3 Scale di valutazione e assessment utilizzati.....38

### **CONCLUSIONI.....40**

### **BIBLIOGRAFIA**

## RIASSUNTO

**Introduzione e scopo:** La malattia di Parkinson rappresenta la seconda patologia neurodegenerativa più comune ed una tra le condizioni maggiormente responsabili di disabilità al mondo, causando un onere sociale ed economico sempre più considerevole. È un disturbo neurodegenerativo progressivo, caratterizzato da uno spettro vario ed eterogeneo di manifestazioni cliniche; pertanto, la riabilitazione neuromotoria assume un ruolo fondamentale nel trattamento di questa patologia. A causa della complessità e della diversità dei sintomi, è necessario un approccio olistico e multidisciplinare che coinvolga un'équipe di specialisti per ottenere una riabilitazione il più efficace possibile. Il "Trattamento Riabilitativo Multidisciplinare Intensivo" (MIRT) è una tra le più affermate modalità di assistenza multidisciplinare per questa malattia. L'obiettivo di questa tesi è sottolineare le evidenze scientifiche a favore del trattamento riabilitativo multidisciplinare, in particolare del protocollo MIRT e di descrivere un prototipo di pratica clinica, sottolineando il ruolo del fisioterapista in questo metodo.

**Materiali e metodi:** dopo aver esposto la natura multiforme della malattia di Parkinson ed il perché necessiti un approccio multidisciplinare, è stata eseguita una revisione narrativa della letteratura e dei principali studi clinici riguardanti il protocollo MIRT, sottolineando le evidenze scientifiche ed i principali concetti dietro ad ogni trattamento. È stato, poi, dettagliatamente descritta una proposta di pratica clinica sviluppata dalla clinica "STUDIOERRE" di Brescia, contenente: l'organizzazione, l'insieme degli interventi e le scale di valutazione utilizzate.

**Risultati:** gli studi clinici hanno dimostrato importanti evidenze a favore della validità di tale protocollo e della sua efficacia riabilitativa, riscontrando miglioramenti in molti aspetti della condizione clinica e della performance motoria dei pazienti. I principali risultati dei trials clinici riguardanti il protocollo MIRT comprendono miglioramenti nelle prestazioni motorie e funzionali, nella possibilità di ridurre il dosaggio giornaliero di terapia farmacologica e nell'aumento generale della qualità della vita dei pazienti.

**Conclusioni:** i favorevoli risultati ottenuti, testimoniano l'importanza di proposte riabilitative multidisciplinari, ed infatti, sembra ormai inevitabile un approccio assistenziale in équipe per il trattamento di tale patologia. Sebbene questo generale consenso, l'attuazione diffusa di modelli come il MIRT nella pratica clinica di tutti i giorni rimane, purtroppo, ancora limitata.

## ABSTRACT

**Introduction and Purpose:** Parkinson's disease represents the second most common neurodegenerative disorder and one of the most responsible conditions for disability in the world, causing an increasingly considerable social and economic burden. It is a progressive neurodegenerative disorder, characterized by a varied and heterogeneous spectrum of clinical manifestations; therefore, neuromotor rehabilitation assumes a very important role in the treatment of this disease. Because of the complexity and diversity of symptoms, a holistic and multidisciplinary approach, involving a team of specialists, is necessary to achieve the most effective rehabilitation possible. "Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment" (MIRT) is one of the most established multidisciplinary care modalities for this disease. The objective of this thesis is to highlight the scientific evidence in favor of multidisciplinary rehabilitation treatment, particularly the MIRT protocol, and to describe a prototype of clinical practice, emphasizing the role of the physical therapist in this method.

**Materials and methods:** after explaining the multifaceted nature of Parkinson's disease and why it needs a multidisciplinary approach, a narrative review of the literature and the main clinical studies regarding the MIRT protocol was performed, highlighting the scientific evidence and the main concepts behind each treatment. A clinical practice proposal developed by the "STUDIOERRE" clinic in Brescia was, then, described in detail, containing: the organization, the set of interventions and the assessment scales used.

**Results:** clinical trials have demonstrated important evidence in favor of the validity of this protocol and its rehabilitative efficacy, finding improvements in many aspects of patients' clinical condition and motor performance. The main results of the clinical trials, regarding the MIRT protocol, include improvements in motor and functional performance, the ability to reduce the daily dosage of drug therapy, and an overall increase in patients' quality of life.

**Conclusions:** the favorable results obtained, testify the importance of multidisciplinary rehabilitation proposals, and in fact, a team-based care approach for the treatment of this pathology now seems inevitable. Although this general consensus, the widespread implementation of models such as MIRT in everyday clinical practice remains, unfortunately, still limited.

## INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson è la seconda malattia neurodegenerativa più diffusa a livello globale e una delle condizioni patologiche che causano le maggiori disabilità; colpisce circa 6,5 milioni di persone al mondo e rappresenta, perciò, un crescente onere sociale ed economico per la società.

La caratteristica neuropatologica distintiva della malattia di Parkinson è la progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera nel mesencefalo. Ciò comporta degli squilibri a livello dei circuiti dei gangli della base, producendo un ampissimo spettro di manifestazioni motorie ma anche di sintomi non motori, i quali influiscono maggiormente sulla qualità della vita e spesso non sono suscettibili alla terapia sostitutiva dopaminergica standard.

Questa malattia, così profondamente varia ed eterogenea, sia in termini di eziologia che in termini di sintomatologia, rappresenta una vera e propria sfida per quanto riguarda le proposte di trattamento. Attualmente, la gestione della malattia di Parkinson prevede trattamenti di varia natura, ma la sola farmacoterapia o la neurochirurgia sono insufficienti per affrontare l'intero spettro dei sintomi. La complessità e l'eterogeneità dei sintomi giustificano quindi un approccio olistico e multidisciplinare; pertanto, un'équipe che riunisca professionisti sanitari di diverse discipline è essenziale per ottenere un'assistenza sicura ed efficace.

Una tra i più conosciuti approcci di assistenza multidisciplinare per le persone affette da malattia di Parkinson è il MIRT: un protocollo di trattamento riabilitativo multidisciplinare, fondato su più tipologie di intervento (aerobico, motorio-cognitivo, intensivo...) e consistente in un programma riabilitativo di quasi un mese, in cui i pazienti svolgono proposte di trattamento con molteplici professionisti sanitari. Un numero sempre crescente di studi infatti, testimonia l'importanza di proposte riabilitative multidisciplinari che vanno oltre il trattamento medico standard, nel rallentare l'evoluzione dei sintomi motori e nel diminuire il dosaggio farmacologico; anche se queste evidenze devono ancora essere testate e verificate.

Questa tesi si pone l'obiettivo di sottolineare le evidenze scientifiche a favore del trattamento riabilitativo multidisciplinare, in particolare del protocollo MIRT, analizzando il ruolo del fisioterapista in questa nuova frontiera riabilitativa.

Il primo capitolo riguarda la natura multifattoriale della malattia di Parkinson, chiarendo le ragioni per le quali questi pazienti necessitano una presa in carico quanto più globale e multidisciplinare possibile.

Nel secondo capitolo vengono esposti i principi della "care" riabilitativa multidisciplinare e si definisce come rendere il più efficace possibile la presa in carico del paziente, secondo le attuali modalità di assistenza in équipe. Si espongono infine la struttura e le basi neurofisiologiche del protocollo MIRT e dei suoi singoli interventi, sottolineando gli studi e le evidenze scientifiche che ne attestano l'efficacia.

Infine, il terzo capitolo riporta, la descrizione dettagliata e l'analisi di un esempio del protocollo stesso messo in pratica all'interno della clinica STUDIOERRE di Brescia. Viene introdotta l'organizzazione e l'intensità del programma, il ruolo dei vari professionisti coinvolti e la descrizione delle singole tipologie di intervento.

## **CAPITOLO 1 – L'ETEROGENEITA' DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

La malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo progressivo, caratterizzato da uno spettro vario ed eterogeneo di manifestazioni cliniche.

È una condizione molto comune ed infatti detiene il secondo posto come patologia neurodegenerativa più frequente (dopo l'Alzheimer) con una prevalenza globale di oltre 6.5 milioni di persone.

Le cause della patologia non sono del tutto note, ma un certo numero di fattori di rischio genetici è stato ora caratterizzato. Inoltre, influenze ambientali come il fumo, il consumo di caffeina e l'esposizione a pesticidi sono state identificate come fattori di rischio lo sviluppo di questa malattia.

Le caratteristiche neuropatologiche distintive della malattia di Parkinson sono la progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera nel mesencefalo e la formazione di aggregati intracitoplasmatici costituiti da  $\alpha$ -synucleina, chiamati Corpi di Lewy e Neuriti di Lewy, distribuiti in molte strutture nervose e non solo. La perdita di dopamina, quindi, innesca degli squilibri a livello dei circuiti extrapiramidali dei gangli della base; in particolare, altera l'equilibrio tra la via diretta, facilitante il movimento, e la via indiretta, inibente il movimento, la quale in questa condizione viene iperattivata.

Le caratteristiche cliniche storicamente correlate alla malattia sono la triade dei sintomi motori, bradicinesia, tremore a riposo e rigidità con instabilità posturale che spesso si manifesta con il progredire della malattia. Tuttavia, la malattia di Parkinson è anche associata a molti sintomi non motori come costipazione, iposmia, disturbi del sonno, depressione e disturbi cognitivi; alcuni di questi, spesso, precedono i sintomi motori di anni o addirittura decenni.

Con il progredire della malattia, i sintomi peggiorano nel tempo e si instaurano altre manifestazioni motorie e non, che riducono drasticamente la qualità di vita del paziente e aumentano il rischio di complicanze, quali cadute ed ospedalizzazioni. Inoltre, possono insorgere ulteriori complicazioni dovute alla terapia farmacologica a lungo termine.

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA**

I disturbi neurologici sono attualmente la principale fonte di disabilità in tutto il mondo, e tra questi quello con la più rapida crescita è la malattia di Parkinson. L'incidenza e la prevalenza di questa malattia sono aumentate velocemente negli ultimi due decenni, per ragioni ancora non del tutto note.[1]

La malattia di Parkinson è una malattia età-correlata; la prevalenza, infatti, aumenta con l'avanzare dell'età, essendo pari allo 0,5-1% tra i 65-69 anni ed all'1-3% oltre gli 80 anni. [2] Considerando, l'invecchiamento della popolazione globale, questo dato dovrebbe aumentare drasticamente, raddoppiando nei prossimi due decenni e arrivando a superare i 12 milioni di persone affette entro il 2040. Per quanto riguarda l'incidenza invece, studi limitati alle popolazioni più anziane (sopra i 55 o 65 anni) hanno riportato tassi complessivi compresi tra 410 e 529 per 100.000 persone all'anno, con modificazioni significative in base a differenti etnie.

Inoltre, l'aumento della longevità globale probabilmente accentuerà il numero di persone con malattia di Parkinson in stadio avanzato, individui più difficili da trattare e con meno accesso alle cure. Assieme a questo incremento, anche l'onere sociale ed economico della patologia si farà di conseguenza sempre più importante. [3] Questi dati hanno portato alcuni studi ad indicare la malattia di Parkinson con il termine di "pandemia".

La malattia di Parkinson presenta, in termini di longevità, una prognosi pressoché identica a quella della popolazione normale; la mortalità, infatti, non aumenta nei primi decenni dopo la diagnosi. Ciò porta i pazienti con questa malattia ad avere la stessa aspettativa di vita della media mondiale, ma uno tra i più alti livelli di disabilità: sia per il progredire delle manifestazioni motorie e dei sintomi non motori, sia per la fisiologica degenerazione correlata all'età. Questo è dimostrato anche dall'elevata età media al momento del decesso, che suggerisce che i pazienti affetti da malattia di Parkinson vivano per lunghi periodi di tempo con questa condizione di disabilità. [4]

La malattia di Parkinson non è esclusivamente un disturbo dell'adulto-anziano. Infatti, il 7% di diagnosi di malattia di Parkinson è eseguito su persone con età inferiore a 40 anni. Questa condizione di esordio giovanile, tra i 21 e i 40 anni, presenta caratteristiche motorie e non motorie uniche, che differenziano questo sottotipo dalla tipica malattia di Parkinson ad esordio tardivo. Inoltre, nonostante una più lenta progressione della malattia, i pazienti con esordio giovanile convivono con la malattia stessa per molti più anni; perciò, possono soffrire di maggiori conseguenze fisiche, economiche e psicologiche, oltre ad essere più inclini a sviluppare complicazioni motorie legate al trattamento farmacologico della levodopa, tra cui le discinesie. [5, 6]

Oltre all'età e all'invecchiamento, che rimangono comunque i principali fattori di rischio per la malattia di Parkinson e che influenzano fortemente l'incidenza della patologia, quando si parla delle cause di tale disturbo, si rilevano altri tre importanti elementi: la genetica, l'ambiente e le loro interazioni. Per questo motivo la malattia di Parkinson è considerata una condizione multifattoriale. La maggior parte dei casi ha, quindi, un'eziologia derivante dall'effetto combinato di più fattori e dalla loro influenza reciproca: componenti di natura genetica, epigenetica ed ambientale, che potrebbero essere alla base della fisiopatologia di tale disturbo. [1,2]

Uno tra i principali e più studiati fattori di rischio di tipo ambientale è l'esposizione a tossine contenute nei pesticidi, per le quali esistono prove evidenti e coerenti. Molti studi hanno, infatti, investigato l'effetto di pesticidi come il rotenone e di erbicidi come il paraquat, ed il loro effetto sullo sviluppo della malattia. Queste sostanze sono state associate alla degenerazione nigrostriatale e all'inibizione di complessi mitocondriali, maggiori determinanti neuropatologici del Parkinson. Da altri studi, inoltre, si è evidenziato come l'esposizione a queste sostanze incrementi fino al 70% l'incidenza di contrarre la malattia, nell'arco dei successivi 20 anni dall'esposizione stessa. [3]

Per quanto riguarda la genetica, sebbene la malattia di Parkinson sia generalmente riconosciuta come un disturbo idiopatico, esiste una minoranza di casi (10-15%) che riporta una storia familiare; infatti, molti studi dimostrano come la presenza di un familiare di primo grado con la malattia aumenti di molto l'incidenza di contrarla.

La genetica della malattia è assai complessa. I geni che sono stati individuati come potenziali cause di Parkinson vengono denominati "PARK". Ad oggi, 23 loci PARK sono stati collegati alla patologia. Le mutazioni in questi geni determinano o un'eredità autosomica dominante (ad esempio, SCNA; e LRRK2) o autosomica recessiva (ad esempio, PRKN, PINK1 e DJ-1). In molti casi giovanili, non è possibile individuare mutazioni in geni noti, ed è possibile che più varianti geniche nello stesso paziente abbiano, insieme, un ruolo patogeno, che non avrebbero singolarmente. [2]

In particolare, la prima e forse la più rilevante scoperta di una mutazione di un gene collegato alla malattia di Parkinson riguarda il gene SNCA: il gene codificante la proteina  $\alpha$ -synucleina. Mutazioni

e duplicazioni di tale gene possono influenzare la codifica di questa proteina, la quale rappresenta il principale costituente dei corpi di Lewy, aggregati intracellulari che probabilmente esercitano effetti tossici sui neuroni colpiti, e perciò sono segni patognomnici della malattia. Pazienti portatori di mutazioni di questo gene presentano un'età più precoce di insorgenza della malattia, una più veloce progressione dei segni motori e importanti disturbi non motori, tra cui un rapido declino cognitivo. [3]

Esiste, poi, tutta una serie di fattori di “protezione”, ovvero abitudini e stili di vita che sembrerebbero diminuire il rischio di contrarre e sviluppare la malattia. Tra i più studiati vi è sicuramente l'abitudine a fumare sigarette: su questa tematica relazioni epidemiologiche di tipo caso-controllo hanno mostrato molti risultati pressoché coerenti. Le ragioni alla base di questa riduzione sembrano essere state dimostrate dal fatto che l'attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina sui neuroni dopaminergici da parte della nicotina o di agonisti selettivi presenti nel tabacco è neuro protettiva. Oltre alla nicotina, anche la caffeina e quindi l'assunzione di caffè sembra essere un fattore di protezione per il Parkinson, avendo anch'essa un effetto neuro protettivo.

Infine, un altro fattore di protezione e di riduzione dell'incidenza del Parkinson è l'esercizio fisico. L'attività fisica frequente, moderata o intensa, è associata a una riduzione del 34% del rischio di sviluppare la malattia, sia per un probabile effetto protettivo, che potrebbe proteggere direttamente dalla neuro degenerazione, sia per un miglioramento dello stile di vita e della forma fisica. In più, oltre a ridurre il rischio di contrarre la malattia in soggetti sani, l'esercizio fisico sembra rallentare la progressione della disabilità motoria e ridurre il rischio di sviluppare manifestazioni non motorie, come la depressione e il deterioramento cognitivo. [7]

## **1.2 NEUROLOGIA**

L'elemento patologico distintivo della malattia, è la progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera nel mesencefalo, che causa una denervazione dopaminergica del nucleo striato. La degenerazione della sostanza nera colpisce prevalentemente il gruppo di cellule ventrolaterali che proietta al putamen posterolaterale. Il risultato di questa perdita di neuroni è la degenerazione della via nigrostriatale, con conseguente diminuzione dei livelli di dopamina nello striato e nei gangli della base. Ciò produce uno squilibrio tra la via diretta (facilitante il movimento) e la via indiretta (inibente il movimento), risultando in una manifestazione clinica chiamata “bradicinesia”. Si ritiene, perciò, che la riduzione del segnale dopaminergico e la perdita delle proiezioni neurali allo striato, producano i principali sintomi motori e non motori della malattia. Si pensa che, nel momento in cui si manifestano i primi sintomi motori, il 50-70% dei neuroni dopaminergici della sostanza nera sia già degenerato.

La neurodegenerazione non è limitata ai soli neuroni dopaminergici nigrali, ma coinvolge anche cellule situate in altre regioni della rete neurale. Una diffusa perdita di cellule nervose può essere riscontrata anche nei nuclei subcorticali, tra cui il “locus ceruleus”, il nucleo basale di Meynert, il nucleo motore dorsale del nervo vago, il nucleo peduncolopontino, i nuclei del rafe, e anche nell'ipotalamo e nel bulbo olfattivo. Si ritiene che la degenerazione di questi sistemi sia responsabile di una parte della sintomatologia non motoria della patologia. [2]



In più, studi hanno dimostrato che la morte neuronale è associata alla distruzione dell'integrità della membrana nucleare di tali cellule; questo processo favorirebbe il rilascio di fattori nucleari pro-aggreganti, i quali innescano l'aggregazione della proteina  $\alpha$ -synucleina. Questo fenomeno porta alla formazione di depositi citoplasmatici anomali all'interno dei corpi cellulari neuronali, immunoreattivi per la proteina  $\alpha$ -synucleina.

Questi aggregati proteici patologici sono chiamati "corpi di Lewy" e sono spesso accompagnati da neuriti distrofiche chiamate "neuriti di Lewy", per lo più assonali. Tali strutture sono inclusioni intracitoplasmatiche costituite da un nucleo granulare e da una corona circostante. Il componente strutturale principale è l' $\alpha$ -synucleina, una proteina ad espressione ubiquitaria nell'encefalo, soprattutto nell'ippocampo e nella neocorteccia e che fisiologicamente è espressa in una forma "unfolded", cioè in catene di monomeri. Nel Parkinson e in altre cosiddette sinucleinopatie, invece, questa proteina acquisisce una struttura filamentosa di tipo amiloide, diventando abnormemente fosforilata e formando aggregati sempre più voluminosi. L'aggregazione dell' $\alpha$ -synucleina è tossica e determina la degenerazione neuronale attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti.

È noto da molti anni che il processo di formazione dei corpi di Lewy nella malattia di Parkinson non si limiti alla sostanza nera mesencefalica, ma avanzi e interessi varie aree del cervello. Braak e collaboratori sono stati i primi a descrivere la progressione del deposito di alfa synucleina nell'encefalo di soggetti affetti da malattia di Parkinson, differenziando diversi stadi neuropatologici di malattia che rendono ragione della progressione clinica che si osserva durante la storia naturale della stessa. Secondo questa stadiazione, la patologia avanza con un andamento caudo-craniale attraverso sei stadi di propagazione; si manifesta precocemente nel nucleo motore dorsale del nervo vago nel midollo allungato e nel nucleo del bulbo olfattivo. In queste fasi, i pazienti sono considerati asintomatici o presintomatici, anche se possono presentare alcune caratteristiche non motorie precoci, soprattutto disfunzioni autonome (stipsi), olfattive e legate al sonno. In seguito, il processo continua nei neuroni del *locus ceruleus* del ponte e quindi nei neuroni dopaminergici della sostanza nera; da questo momento iniziano a manifestarsi le tipiche caratteristiche cliniche motorie. Infine, vi è il coinvolgimento dell'intera neocorteccia e delle aree più craniali dell'encefalo, compresa la corteccia prefrontale e le aree sensoriali e motorie primarie. Dal punto di vista clinico, si ritiene che ciò si traduca nelle caratteristiche che contraddistinguono le fasi avanzate di malattia, con declino cognitivo, dispercezioni visive ed alterazioni comportamentali.[2]

Inoltre, tracce di  $\alpha$ -synucleina fosforilata sono state osservate anche al di fuori del cervello, nel midollo spinale e nei gangli simpatici cervicali e toracici. In più, la deposizione di  $\alpha$ -synucleina si osserva addirittura in diversi organi periferici, tra cui la retina, l'utero, la vescica, la pelle, parti del sistema cardiovascolare e del sistema gastrointestinale, in particolare nello stomaco e nell'intestino. [8].

Questo concetto è in linea con la teoria del "gut-brain axis" ovvero della stretta connessione bidirezionale tra cervello e intestino, la quale favorirebbe la diffusione della malattia di Parkinson in direzione ascendente dall'intestino al cervello. Secondo questa teoria, alterazioni dell'apparato gastrointestinale (come infiammazione e modificazioni del microbioma) innescano l'aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina, e la propagazione di quest'ultima verso l'encefalo. Questa ipotesi ha avuto un profondo impatto sul quadro concettuale della malattia di Parkinson e ha portato alcuni ricercatori a proporre sottotipi di Parkinson "body-first" e "brain-first".

Ciò indica un coinvolgimento significativo del sistema nervoso periferico (in particolare del nervo vago) e solleva la questione se la formazione dei corpi di Lewy abbia origine nel cervello o nella periferia; oltre a sottolineare la natura multisistemica di questa patologia. [9, 10]

Infine, un'intuizione relativamente nuova è che questi cambiamenti patologici sono accompagnati da alterazioni compensatorie dell'attività cerebrale in aree inizialmente non interessate dalla patologia, come lo spostamento verso circuiti corticostriatali più anteriori e il reclutamento di regioni corticali. Si sospetta che alcune delle caratteristiche cliniche, tra cui i sintomi motori principali (tremore, bradicinesia e rigidità), derivino proprio da modelli aberranti di attività all'interno dei neuroni sopravvissuti. [11]

Tuttavia, data la complessità e la diversità dei processi fisiopatologici durante la fase prodromica o sintomatica precoce della malattia, rispetto alle fasi successive, la natura degli interventi dovrà essere accuratamente adattata alla malattia sottostante e ai processi patologici in atto, oltre che essere di natura multidisciplinare, per considerare tutte le esigenze cliniche e personali del paziente

### **1.3 DIAGNOSI**

La diagnosi di malattia di Parkinson rimane una sfida per i medici, poiché le caratteristiche cliniche della malattia si sovrappongono ad altre condizioni neurodegenerative e i test diagnostici non consentono una diagnosi definitiva. Di conseguenza, l'accuratezza della diagnosi clinica rimane subottimale, anche quando la condizione è clinicamente manifesta, tanto che un'errata classificazione diagnostica è comune, con tassi di errore che vanno dal 15% al 24%. [12]

Per questo motivo, sono stati proposti diversi criteri diagnostici clinici, concepiti per migliorare l'accuratezza diagnostica e basati principalmente sulla presenza dei classici segni motori della malattia, combinati con l'assenza di segni incompatibili o atipici. Il processo si basa, essenzialmente, sulla raccolta dell'anamnesi, sull'analisi del decorso della malattia e sull'esame clinico che permette al medico di evidenziare le manifestazioni tipiche della patologia. La prima fase diagnostica richiede la presenza della bradicinesia e di almeno una delle altre principali manifestazioni cliniche: rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale. La seconda fase prevede la compilazione di una lista di sintomi e segni che sono incompatibili con la diagnosi di malattia di Parkinson, come: storia di ictus ripetuti, storia di traumi cranici, segni cerebellari, demenza grave precoce, risposta negativa ad adeguate dosi di L-dopa e altri ancora. Infine, la diagnosi definitiva richiede la presenza di tre o più criteri di supporto, quali: insorgenza unilaterale, disturbo progressivo, asimmetria persistente, risposta eccellente al trattamento con L-dopa ed iposmia. [13]

Il paziente in genere viene sottoposto ad esami di neuroimaging, con lo scopo di escludere possibili cause secondarie, ma la diagnostica per immagini convenzionale è per il resto scarsamente informativa. È, invece, possibile osservare la presenza delle tipiche alterazioni della via dopaminergica sottoponendo il paziente ad uno studio SPECT cerebrale, una speciale scintigrafia che si avvale dell'utilizzo di un tracciante, I<sup>123</sup>-ioflupano (DATSCAN), che lega selettivamente il trasportatore della dopamina espresso a livello delle terminazioni sinaptiche striatali. Una ridotta captazione di questo tracciante da parte dello striato indica una perdita delle connessioni

dopaminergiche ed è pertanto da ritenersi, in particolare se l'ipocaptazione è asimmetrica e correla con il quadro clinico, un indicatore della degenerazione nigrostriatale tipica della malattia di Parkinson.

In molti casi può essere utile sottoporre il paziente con sospetta malattia di Parkinson a un test farmacologico basato sulla somministrazione di Levodopa (L-Dopa), un precursore metabolico della dopamina. L'osservazione di un rapido miglioramento clinico dopo somministrazione di L-Dopa rafforza significativamente il sospetto diagnostico.

La presenza di bradicinesia ed eventualmente altri segni extrapiramidali all'esame obiettivo viene indicata con il termine di "parkinsonismo". La malattia di Parkinson idiopatica è la più frequente causa di parkinsonismo di natura degenerativa, ma esistono altre condizioni, più rare, che vengono definite parkinsonismi atipici e che possono rientrare nella diagnosi differenziale di malattia di Parkinson. Esistono inoltre parkinsonismi dovuti a cause secondarie (causati dagli effetti di tossine, disturbi metabolici o farmaci). [14]

I parkinsonismi degenerativi possono essere ereditari o sporadici: essi sono caratterizzati dalla perdita di neuroni dopaminergici della substantia nigra che proiettano al putamen (cioè la via dopaminergica nigrostriatale) e pertanto questi pazienti hanno tutti un alterato DAT Scan.

Molte delle malattie degenerative più comuni insorgono in età medio-tardiva e presentano accumuli patologici di proteine cellulari all'interno di popolazioni neuronali più vulnerabili. La maggior parte dei disturbi degenerativi parkinsoniani rientra in una delle due classi molecolari, le tauopatie e le alfa-sinucleinopatie, basate sull'accumulo patologico della proteina tau o alfa-sinucleina all'interno dei neuroni e spesso anche delle cellule gliali.

Il termine parkinsonismo atipico è un termine generale identificativo per una varietà di disturbi neurodegenerativi, in cui la sindrome parkinsoniana è la caratteristica clinica prominente, nonostante lo spettro clinico completo, le basi neuropatologiche, la progressione e la prognosi differiscano profondamente dalla malattia di Parkinson. Le sindromi atipiche di parkinsonismo comprendono l'atrofia multisistemica, patologicamente definita da inclusioni citoplasmatiche gliali di  $\alpha$ -synucleina, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione corticobasale, definite dalla deposizione neuronale di aggregati di proteina tau fosforilata. All'inizio del decorso, tutte e tre le condizioni possono essere molto difficili da distinguere dalla malattia di Parkinson. [15, 16]

I parkinsonismi secondari, invece, comprendono tutte quelle malattie conseguenti a condizioni che determinano, in vari modi, delle alterazioni strutturali o funzionali dei gangli della base. Queste condizioni derivano da cause molteplici e di varia natura: cause infettive, tossiche, farmacologiche, iatrogene, metaboliche e vascolari, oltre che traumatiche e tumorali. Questi parkinsonismi, a differenza di quelli degenerativi, non sono cronici e progressivi, e possono talora regredire con un trattamento appropriato.

## 1.4 SINTOMATOLOGIA

### 1.4.1 Manifestazioni motorie

Le manifestazioni motorie iniziano in modo focale, tipicamente in un arto, quando le concentrazioni di dopamina scendono al di sotto del 60-70% nel corpo striato controlaterale. La loro comparsa è correlata alla perdita di dopamina nel putamen posteriore, che corrisponde alla regione motoria dello striato.[17] Le caratteristiche motorie principali della patologia, cioè bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e perdita dei riflessi posturali, sono perciò principalmente legate alla disfunzione del circuito motorio dei gangli della base. I sintomi motori della malattia di Parkinson non si limitano ai soli sintomi cardinali di cui sopra, ma comprendono anche una serie di fenomeni motori interrelati, come deficit nella pianificazione spazio-temporale, nella sequenza e timing di esecuzione dei movimenti, e nella coordinazione intermuscolare. [18]

È noto che la malattia di Parkinson sia una condizione caratterizzata da molteplici fenotipi motori. Infatti, in letteratura sono stati identificati fino a cinque sottotipi motori distinti: [18]

- *Tremor Dominant*, cioè pazienti che hanno una prevalenza sintomatologica caratterizzata dal tremore;
- *Axial Dominant*, pazienti con una sintomatologia prevalentemente del tronco;
- *Appendicular Dominant*, pazienti con manifestazioni principalmente individuabili agli arti;
- *Rigidity Dominant*, pazienti per cui la rigidità rappresenta il sintomo più importante;
- *Postural and Instability Gait Disorder Dominant*, ovvero pazienti che manifestano problematiche riguardanti la stabilità posturale e la capacità nella deambulazione.

#### - **Bradicinesia**

La bradicinesia è la manifestazione cardine della malattia di Parkinson ed infatti, clinicamente, la diagnosi si basa sulla presenza di questo sintomo e di almeno una delle altre caratteristiche principali (rigidità e tremore a riposo). Per bradicinesia si intende un prolungamento del tempo di movimento, ovvero il tempo che intercorre tra l'inizio e il completamento di un movimento volontario; in generale, ciò equivale a una velocità di movimento ridotta. [18] Il tempo di esecuzione di un movimento volontario è più lungo e i pazienti sono più lenti a correggere o arrestare un movimento errato. Molti studi sostengono che, a causa del deficit dopaminergico, i gangli della base non riescano ad eccitare in modo sufficiente la corteccia motoria per raggiungere la soglia di attivazione richiesta per l'esecuzione di un movimento di dimensioni e velocità desiderate. Per questo motivo, per innescare un movimento potrebbero essere necessari più tempo e più stimoli sensoriali afferenti, determinando particolare difficoltà nei movimenti generati internamente. [20]

In senso stretto, la bradicinesia descrive la lentezza dei movimenti eseguiti, mentre l'acinesia si riferisce alla povertà di movimenti spontanei (ipomimia e ipofonia) o associati (le sincinesie pendolari durante la deambulazione), mentre l'ipocinesia si riferisce al fatto che, oltre ad essere lenti, i movimenti sono anche ridotti di ampiezza, come nella cosiddetta micrografia.

## - **Tremore**

Il tremore rappresenta probabilmente il sintomo più celebre e facilmente riconducibile alla malattia di Parkinson: è un tremore a riposo, inizialmente unilaterale, di frequenza tra i 3 ed i 6 Hertz, che di solito si manifesta nell'arto superiore, distalmente. Nonostante la sua ben nota associazione con la malattia, fino al 25% dei pazienti con Parkinson non presenta tremore. La direzione del tremore può essere la flessione-estensione del polso, anche se è classico il tremore sul piano della prono-supinazione o il movimento di flessione e di presa delle dita (talvolta descritto come "contar monete"). Nella maggior parte dei pazienti, il tremore a riposo può essere interrotto da comandi motori volontari con lo stesso arto. La presenza di tremore può essere molto variabile in termini di intensità, distribuzione e gravità. [18]

## - **Rigidità**

La rigidità è l'aumento della resistenza muscolare al movimento passivo, che si verifica a causa dell'incremento del tono muscolare a riposo. Per definizione, si tratta di un segno notato dal clinico, anche se i pazienti spesso descrivono la rigidità come sintomo iniziale. La resistenza si percepisce come costante lungo tutta l'escursione di movimento, ed è velocità indipendente, ovvero la resistenza muscolare rimane sempre la stessa indipendentemente dalla velocità con cui si mobilizza l'arto (rigidità "a tubo di piombo"). La rigidità diventa più pronunciata durante il movimento volontario dell'arto controlaterale. Il miglioramento di questo sintomo dopo assunzione di levodopa è spesso considerato uno degli elementi più affidabili per determinare la risposta farmacologica e quindi elaborare una diagnosi. L'eziologia della rigidità è complessa: è stato dimostrato che la sensazione di rigidità è correlata alle anomalie dei riflessi da stiramento e alle proprietà meccaniche del muscolo. [18]

## - **Instabilità posturale**

L'instabilità posturale è uno dei segni cardinali della malattia di Parkinson. Può essere presente già alla diagnosi, ma diventa più prevalente e peggiora con la progressione della malattia. Rappresenta uno dei sintomi più invalidanti nelle fasi avanzate della malattia, in quanto è associata ad un aumento del rischio di cadute ed alla perdita di indipendenza. La fisiopatologia dell'instabilità posturale è molteplice: oltre al principale processo patologico e alle strategie di compensazione, l'anomalia più significativa nel controllo posturale deriva dalla compromissione dei riflessi posturali, sia reattivi ma soprattutto anticipatori. Ciò si manifesta con quello che viene definito come la caratteristica principale del deficit del controllo posturale, ovvero l'incapacità dell'individuo di adattarsi al variare del contesto. Infatti, le difficoltà maggiori avvengono prevalentemente in quelle situazioni in cui il compito richiede una programmazione molto frequente nel cambiamento dell'orientamento del corpo nello spazio: per esempio, negli spazi stretti o nei cambi di direzione, cioè in quelle condizioni in cui i meccanismi posturali anticipatori del primo passo sono fondamentali. [18, 21]

## - **Perdita dei movimenti automatici**

Uno tra gli aspetti più distintivi della sintomatologia della malattia di Parkinson e che probabilmente comprende molte delle altre manifestazioni motorie, è appunto la perdita dell'automaticità del movimento: la capacità di effettuare un atto motorio, senza un grosso investimento attenzionale ed un controllo volontario. Quasi la totalità dei pazienti affetti da Parkinson descrive disturbi nell'automaticità e tali anomalie possono essere uno dei sintomi di presentazione iniziale. Questi pazienti, perciò, devono affidarsi in misura molto maggiore ad un controllo motorio di tipo volontario, cercando di muoversi tutte le volte in maniera "goal directed", ovvero utilizzando un atto volitivo e con un grosso dispendio attenzionale. Questo compenso sembra contribuire alla comparsa della bradicinesia e del rallentamento motorio generale. In più, impedisce il cosiddetto "dual tasking", cioè la capacità di svolgere contemporaneamente due compiti distinti. L'esecuzione contemporanea di attività cognitive e motorie o di più attività motorie può essere compromessa, e attività come parlare mentre si cammina, ascoltare mentre si scrive e tenere in equilibrio oggetti trasportati mentre si cammina sono solitamente descritte come più difficili. [18]

## - **Disordini del cammino**

La deambulazione dei pazienti con Parkinson è stata storicamente uno dei fenomeni della malattia più riccamente descritti. Comunemente, queste manifestazioni non sono le prime ad apparire, ma a 4/5 anni dalla diagnosi, la percentuale di pazienti con prevalenti i sintomi relativi ai disordini del cammino passa dal 21% al 35%. Il primo elemento fondamentale del cammino parkinsoniano è che l'ampiezza del passo diminuisce; ciò porta i pazienti a notare una diminuzione generale della velocità di deambulazione. Con il progredire della malattia, i pazienti sviluppano una postura in antero-flessione del tronco, chiamata "camptocormia", che comporta lo sviluppo di festinazione. La festinazione è il fenomeno per cui avviene una accelerazione del ritmo ed un ulteriore accorciamento dell'ampiezza del passo, al fine di riportare il baricentro all'interno della base di appoggio ed evitare la caduta anteriore; questo poiché la camptocormia altera l'assetto posturale e sposta il centro di gravità più anteriormente. [18, 22]

Un altro fenomeno molto conosciuto e legato alla deambulazione parkinsoniana è il freezing della marcia. In generale si riferisce a una breve e improvvisa incapacità di generare un passo efficace per iniziare o continuare la deambulazione; può comparire nell'avvio della marcia, durante il cammino o nei cambi di direzione. Clinicamente, può manifestarsi con un ritardo o un fallimento nell'avvio dell'andatura o con un arresto del movimento in avanti, spesso con una fase di "stance" tremolante che si alterna da una gamba all'altra e con la sensazione soggettiva di non essere in grado di sollevare i piedi. Tra i più comuni fattori scatenanti del freezing vi sono: passaggi stretti e ostacoli, stress, distrazione e dual-tasking.

Il fenomeno del freezing può essere osservato anche negli arti superiori o nel linguaggio, dove un'improvvisa e transitoria interruzione della capacità di movimento è definita come blocco motorio o freezing dell'arto superiore. La prevalenza di questo fenomeno aumenta con l'avanzare della malattia e soprattutto durante le fasi cliniche "off" del trattamento farmacologico, evidenziando il ruolo chiave della deplezione della dopamina striatale nella sua patogenesi. Tuttavia, sono state ipotizzate molte altre cause dello sviluppo del freezing come: deficit del controllo posturale, riduzione dell'integrazione degli stimoli sensoriali e riduzione degli automatismi. [23]

### **1.4.2 Manifestazioni non motorie**

Tradizionalmente, l'attenzione si è concentrata sulla sintomatologia motoria del Parkinson, ma è ormai noto che i sintomi non motori si manifestano fino all'88% dei pazienti e possono essere un'importante fonte di disabilità. Le manifestazioni non motorie giocano un ruolo significativo nella compromissione della qualità di vita correlata alla malattia. [24] La causa della sintomatologia non motoria è multifattoriale, ma in larga misura queste manifestazioni sono legate alla natura del processo neurodegenerativo e alle diffuse alterazioni neuropatologiche associate alla malattia.

I sintomi non motori possono precedere l'insorgenza dei sintomi motori di molti anni e possono, perciò, essere utilizzati come strumenti di screening per l'identificazione precoce della malattia.

#### **- Alterazioni somatosensoriali**

La divisione in regioni sensoriali e motorie è probabilmente un po' troppo arbitraria, poiché molte aree motorie, anche degli stessi gangli della base, hanno campi recettivi sensoriali. Inoltre, è noto che l'esperienza motoria sia in grado di modificare le sensazioni. Pertanto, non dovrebbe sorprendere la presenza di disturbi sensoriali all'interno della sintomatologia della malattia di Parkinson, che potrebbe contribuire ai disturbi motori. Le alterazioni della funzione sensoriale descritte nei pazienti con Parkinson possono essere sia disturbi "puri" della percezione cosciente, come l'innalzamento della soglia sensoriale, sia disturbi dell'integrazione sensomotoria, in cui è alterata l'interazione tra input sensoriali ed output motori. [25] I deficit sensoriali sono probabilmente una conseguenza della denervazione dopaminergica dei gangli della base; ciò porta ad una perdita di specificità della risposta, con conseguente trasmissione alle regioni corticali di informazioni alterate e meno differenziate. Si sostiene che la difficoltà nell'elaborazione spaziale e temporale delle informazioni sensoriali produca segnali errati per la preparazione e l'esecuzione del movimento volontario.

Oltre alle numerose anomalie nella percezione somatosensoriale, tra cui la discriminazione di due punti, l'acuità spaziale e la localizzazione dello stimolo tattile, uno tra i sintomi non motori più significativi è la perdita della propriocezione. Questa anomalia si manifesta con alterazioni della cinestesia: consapevolezza della posizione, del movimento e dell'orientamento nello spazio degli arti e del corpo; ma anche con alterazioni del senso di contrazione e di sforzo muscolare. Tali disturbi possono essere responsabili della documentata dipendenza dei pazienti da segnali visivi e uditivi per l'esecuzione di compiti motori. [25]

#### **- Disturbi neuropsichiatrici**

I segni e i sintomi neuropsichiatrici sono tra le caratteristiche non motorie più comuni della malattia di Parkinson, tanto da far concettualizzare questa patologia come un complesso disturbo neuropsichiatrico. La letteratura dimostra che la prevalenza e la gravità di questi segni e sintomi spesso aumentano nel tempo, che possono presentarsi sia in modo isolato sia in associazione e che la loro eziologia è assai complessa.

Sovente queste manifestazioni rientrano in ampie categorie: disturbi dell'umore (depressione e ansia), di percezione e pensiero (psicosi) e di motivazione (disturbi del controllo degli impulsi e apatia). All'esordio della malattia, depressione e ansia sono i sintomi neuropsichiatrici più frequenti, la cui

prevalenza aumenta durante il decorso della malattia e con l'avanzare dell'età; nelle persone con malattia avanzata, circa il 60% presenta sintomi depressivi. Queste manifestazioni sono state ripetutamente riscontrate come uno dei principali fattori contribuenti alla riduzione della qualità di vita.

Un altro significativo sintomo neuropsichiatrico molto comune nella malattia di Parkinson è la psicosi. Frequentemente questa manifestazione si esprime attraverso allucinazioni visive ed uditive, accompagnate da ideazione paranoidea; è associata a un elevato rischio di ospedalizzazione, di ricovero in strutture di assistenza a lungo termine e ad un aumento della mortalità. È tipica delle fasi più avanzate di malattia ed è talvolta peggiorata dalla terapia farmacologica con dopamino-agonisti. Infine, sempre associati ad effetti collaterali del trattamento farmacologico a lungo termine, vi sono i disordini del controllo degli impulsi, la cui prevalenza è stata stimata attorno al 15% dei pazienti. Tra questi si annoverano: "pathological gambling", shopping compulsivo, ipersessualità, punding... [27]

#### - **Disturbi disautonomici**

Lo spettro dei sintomi disautonomici correlati al Parkinson è ampio e comprende disfunzioni cardiovascolari, gastrointestinali, urogenitali e termoregatorie. Il tasso di prevalenza stimato delle disfunzioni autonome varia tra il 14 e l'80% e pertanto può rappresentare un'entità sintomatologica di grande interesse sia in termini di disabilità provocata sia in termini di rilevanza prognostica. [24]

Una manifestazione disautonomica tra le più importanti è la costipazione: questo sintomo è estremamente comune nel Parkinson, raggiungendo tassi di prevalenza del 58% tra i pazienti. Si ritiene che derivi da una combinazione di processi neurodegenerativi che influenzano la motilità gastrointestinale e dagli effetti della terapia farmacologica; inoltre in accordo con la teoria di Braak e Braak espressa precedentemente, le prime alterazioni neuropatologiche della malattia si osservano nel nucleo motore dorsale del nervo vago, e proprio nel tratto gastrointestinale sono state osservate tracce di proteina  $\alpha$ -synucleina fosforilata. Per questi motivi, la costipazione e i disturbi gastrointestinali sono considerati potenziali sintomi prodromici della malattia, precedendo i segni motori extrapiramidali di anni. Un altro sintomo molto comune che appare precocemente nel decorso della malattia è la disfunzione olfattoria o iposmia; circa il 70-100% dei pazienti affetti da Parkinson riferisce una perdita dell'olfatto, che spesso precede la comparsa dei sintomi motori.

Infine, altre manifestazioni disautonomiche possono comprendere anche ipotensione ortostatica, disfunzioni urinarie e disfunzioni sessuali.



## - **Disturbi del sonno**

Le disfunzioni del sonno sono state riconosciute come parte intrinseca della sintomatologia del Parkinson sin dalla descrizione originale della “Paralysis Agitans” da parte di James Parkinson nel 1817. I tassi di prevalenza riportati vanno dal 75 al 98% dei pazienti rappresentando forse la manifestazione più frequente ma soprattutto un altro fattore con un forte impatto sulla qualità della vita. I disturbi del sonno sono caratterizzati da difficoltà di addormentamento, sonno di scarsa qualità, frequenti risvegli notturni e risveglio precoce. Il processo neuropatologico principale, infatti, colpisce diverse strutture del tronco encefalico e molteplici neurotrasmettitori che sono intrinsecamente coinvolti nella regolazione del sonno e della veglia, oltre che nella regolazione dei ritmi circadiani.

Il disturbo del sonno più caratteristico è il “Rapid eye movement Behaviour Disorder” (RBD), un disordine con una prevalenza nella popolazione con malattia di Parkinson tra il 33 ed il 60%. L’RBD è una parasonnia caratterizzata da un’attività motoria prominente e da vocalizzazioni associate al sogno durante il sonno REM. La causa di tale comportamento è la perdita dell’atonia muscolare che normalmente accompagna il sonno REM, permettendo così alle persone di muoversi e “agire” nei propri sogni.

L’origine di questo fenomeno sta nel processo neurodegenerativo che colpisce le regioni colinergiche, serotoninergiche e noradrenergiche del tronco encefalico, come il nucleo peduncolo pontino e il complesso del locus caeruleus. [24]

## CAPITOLO 2 – IL MIRT

Il primo capitolo è servito ad introdurre la malattia di Parkinson in generale, evidenziando una moltitudine di aspetti che la rendono un disturbo dalla natura assai multifattoriale ed eterogenea. Proprio questa sua caratteristica determina, per i pazienti affetti da tale condizione, la necessità di ricevere una presa in carico riabilitativa che consideri l'intero spettro delle esigenze cliniche, e non si fermi solo alla consueta terapia medica.

. Sebbene vi sia un consenso generale sul fatto che l'assistenza multidisciplinare dovrebbe essere il “gold-standard” nella gestione della malattia di Parkinson e delle malattie croniche in generale, l'attuazione diffusa di tali modelli rimane limitata a causa di molti fattori.

### 2.1 LA “MULTIDISCIPLINARY CARE”

L'attuale approccio terapeutico della malattia di Parkinson è spesso considerato “monodisciplinare”, cioè, solo una disciplina medica è coinvolta nella cura dei pazienti. Nella maggior parte dei casi si tratta di un medico specialista (neurologo o geriatra) che si concentra sulla minimizzazione dei sintomi motori e sulla riduzione della gravità della malattia. La terapia si basa principalmente sul trattamento sintomatico attraverso farmaci dopaminergici, di solito efficaci nel ridurre le caratteristiche motorie classiche. Tuttavia, l'attuale farmacoterapia presenta degli svantaggi. In primo luogo, la Levodopa non è in grado di alleviare sufficientemente tutti i sintomi motori; ad esempio, il freezing della marcia, le cadute e l'instabilità posturale non rispondono al trattamento dopaminergico. In secondo luogo, solo pochi sintomi non motori rispondono al trattamento dopaminergico. Alcuni sintomi non motori possono anzi effettivamente peggiorare a causa della terapia dopaminergica, come ad esempio l'ipotensione ortostatica o le allucinazioni. In terzo luogo, l'uso a lungo termine del trattamento dopaminergico è complicato dallo sviluppo di fluttuazioni della risposta, comprese le discinesie, talvolta molto invalidanti. [27, 28]

La stimolazione cerebrale profonda, invece, può essere presa in considerazione quando i sintomi motori non possono più essere controllati in modo soddisfacente con il trattamento farmacologico. Queste procedure chirurgiche sono adatte solo a un gruppo selezionato di pazienti e gli effetti sintomatici sembrano non superare quelli ottenuti con la terapia dopaminergica. Pertanto, la farmacoterapia e la neurochirurgia da sole non sono sufficienti a soddisfare l'intero complesso di sintomi della patologia.

Un approccio multidisciplinare, che combini terapie farmacologiche e non farmacologiche, sembra quindi necessario per ottenere un'efficacia terapeutica ottimale. Per questo motivo, e per la crescente base di evidenze scientifiche, i centri specializzati in Parkinson hanno iniziato a implementare programmi di cura integrati e multidisciplinari all'interno della loro pratica clinica, con professionisti sanitari provenienti da più discipline, ma formati e specializzati in tale disturbo. Questi centri di assistenza d'equipe possono essere strutturati secondo vari modelli di organizzazione interna, con diversi livelli di integrazione multidisciplinare e di centralizzazione del paziente nel processo riabilitativo. [29] Il modello forse più utilizzato è quello “multidisciplinare” o “a carosello”, in cui il paziente viene sottoposto a valutazioni in serie ed in cui ogni disciplina lavora in parallelo dal proprio ambito di applicazione; il team poi sviluppa un piano di cura complessivo e integrato. [30]

In termini di trattamento, però, gli interventi multidisciplinari variano ampiamente per quanto riguarda il contenuto, la dose, il setting e la composizione dei membri dell'equipe. Il team di professionisti sanitari è, infatti, la chiave dell'assistenza multidisciplinare. Oltre a figure professionali "classiche" come il neurologo, il geriatra, lo psichiatra, il fisioterapista e il terapeuta occupazionale, devono far parte dell'equipe anche professionisti che affrontino aspetti della patologia a volte trascurati: il gastroenterologo, l'infermiere specializzato, il logopedista, il dietologo, l'urologo, lo specialista di disturbi del sonno, il neurochirurgo e lo specialista delle cure palliative ecc.

La riabilitazione può essere organizzata in programmi di ricovero mirati della durata di 3 o 4 settimane, in regime ambulatoriale o di day-hospital, oppure in comunità o a domicilio; si sfruttano quindi, periodi di riabilitazione molto brevi, per concentrare trattamenti più ravvicinati nel tempo, favorendo così un'alta intensità (anche 4,5 ore giornaliere).

Come specificato, esiste una crescente base di evidenze a favore di serie di interventi terapeutici multidisciplinari nel Parkinson. Molti studi hanno evidenziato miglioramenti in moltissimi aspetti della patologia: miglioramento dei punteggi clinici motori secondo la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS); miglioramento dello stato funzionale, dell'autoefficacia, della soddisfazione del paziente, dei sintomi non motori, compresa la depressione; della minore necessità di farmaci dopaminergici, della riduzione delle cadute e del benessere del caregiver. [31]

In sintesi, è presente una importante quantità di evidenze, ma data la sostanziale eterogeneità della letteratura pubblicata, non è possibile trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un intervento rispetto a un altro. Inoltre, sebbene vi sia un consenso generale sul fatto che l'assistenza basata su un'equipe multidisciplinare dovrebbe essere il gold-standard della gestione del Parkinson, l'implementazione diffusa di tali modelli rimane limitata a causa di molti fattori, tra cui soprattutto: sistemi sanitari radicati che si sono evoluti sulla base del modello tradizionale incentrato sul medico; l'indisponibilità o i ritardi nell'adozione di tecnologie che potrebbero supportare metodi alternativi di erogazione delle cure; e la mancanza di solide evidenze, compresi i dati relativi al rapporto costo-efficacia, a favore di questi modelli. [31]

## **2.2 IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO MULTIDISCIPLINARE INTENSIVO (MIRT)**

Come evidenziato nello scorso capitolo, è stato ipotizzato che il miglior approccio alla riabilitazione nella malattia di Parkinson sia un trattamento multidisciplinare. Esistono però poche proposte multidisciplinari nella riabilitazione di tale patologia, e ancor meno i protocolli analizzati attraverso studi e trials randomizzati controllati per verificarne la validità.

Uno di questi approcci recentemente sviluppati è il "Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment" (MIRT). IL MIRT è un protocollo di riabilitazione multidisciplinare intensiva specifico per la malattia di Parkinson. È stato ideato, secondo le più recenti evidenze scientifiche, dal Dottor Giuseppe Frazzitta e colleghi, i quali attraverso numerosi studi clinici ne hanno verificato la validità e l'efficacia riabilitativa. [32, 33, 41-46]

Questo protocollo viene al momento attuato in centri fisioterapici d'eccellenza di molte città italiane, al fine di aggregare tutto il territorio nazionale ad una corretta gestione dei sintomi clinici della Malattia di Parkinson.

Il MIRT è un trattamento riabilitativo multidisciplinare di tipo aerobico, motorio-cognitivo, intensivo e basato su obiettivi specifici per i pazienti con Parkinson. Lo scopo del trattamento è quello di riapprendere i movimenti disfunzionali derivanti dalla malattia, attraverso l'uso di strategie di apprendimento sia esplicite che implicite, di riacquistare e, infine, eseguire correttamente le azioni automatiche attraverso processi esecutivi e volitivi. [32]

Il protocollo prevede l'intervento di molteplici figure professionali: in primo luogo il neurologo che effettua le valutazioni iniziali e gestisce la terapia farmacologica che viene somministrata in parallelo alla riabilitazione; i fisioterapisti che organizzano e sviluppano piani di trattamento e interventi riabilitativi di varia natura (aerobico, intensivo, "goal-based" ...); i terapisti occupazionali che si occupano dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana; il logopedista che gestisce le problematiche legate al linguaggio ed alla deglutizione; il neuropsicologo che valuta i disturbi cognitivi e monitora il quadro psicologico, ed altri come fisiatristi e infermieri.

Il protocollo che è stato sviluppato e testato negli studi clinici, consiste in un programma di 4 settimane in ambiente ospedaliero, composto da 4 sessioni riabilitative giornaliere per 5 giorni e da 1 ora di esercizio fisico il sesto giorno. La durata di ogni sessione è di circa 1 ora.

La prima sessione è composta da un trattamento individuale con un fisioterapista. Comprende attività di riscaldamento cardiovascolare, esercizi attivi e passivi per migliorare il range di movimento delle articolazioni, stretching dei muscoli addominali, rafforzamento dei muscoli paravertebrali, training dei passaggi posturali ed esercizi che agiscono sull'equilibrio e sul controllo posturale.

La seconda sessione prevede esercizi per migliorare l'equilibrio e la deambulazione, utilizzando piattaforme stabilometriche con indicazioni visive, e un allenamento sul tapis roulant, associato a indicazioni uditive e visive, dette "cues". Negli esercizi con la piattaforma stabilometrica, ai pazienti viene chiesto di seguire un percorso circolare sullo schermo con un cursore che rappresenta i movimenti dei piedi sulla piattaforma. Per l'allenamento sul tapis roulant, l'indicazione visiva è uno schermo che esibisce un bersaglio che i pazienti devono raggiungere entro un passo, mentre l'indicazione uditiva consiste in battiti musicali, sincronizzati con le cues visive, con una frequenza di 0,5 cicli/s. Tutti gli esercizi sul tapis roulant sono aerobici con una riserva di frequenza cardiaca dal 60% al 70% e una velocità massima di scorrimento del tapis roulant di 3,5 km/h.

I pazienti si allenano per 30 minuti al giorno per 4 settimane, per un totale di 20 sessioni. Un fisioterapista monitora le attività dei pazienti durante l'intero allenamento sul tapis roulant. Prima della sessione di allenamento, si determina la velocità massima di deambulazione tollerata. Questa velocità è ridotta del 40% e utilizzata per un riscaldamento di 2 giorni. La velocità del nastro è stata poi aumentata ogni 3 giorni di 0,05 cicli di passi/s.

La terza sessione consiste in una seduta di terapia occupazionale volta a migliorare l'autonomia nelle attività della vita quotidiana. La sessione si concentra sulla destrezza delle mani, sulla scrittura e sulle attività della vita quotidiana (ADL). L'allenamento della destrezza della mano e delle dita prevede esercizi volti a riacquistare l'uso funzionale della mano più colpita e le abilità nelle attività coordinate di entrambe le mani. Il trattamento di riabilitazione della scrittura consiste in esercizi con carta e

matita e utilizza indicazioni visive e strategie verbali per ingrandire le dimensioni delle lettere e migliorare la leggibilità. Infine, i pazienti vengono addestrati a svolgere le ADL nel contesto riabilitativo, sfruttando strategie di autogestione e cognitivo-comportamentali. La sessione comprende trasferimenti da seduti a in piedi, rotolamenti da supini a seduti e da seduti a supini; vestizione, uso di strumenti ed esercizi per migliorare la funzionalità e le abilità delle mani (ad esempio, l'uso di viti e bulloni).

La quarta sessione comprende un'ora di logopedia. In questo campo, si propongono tre possibili tipi di intervento: un counselling per i pazienti ed i caregiver per una buona gestione dei problemi di linguaggio e deglutizione; un training individuale di deglutizione, che comprende il monitoraggio dei pasti e l'apprendimento di strategie per una corretta ingestione di cibi e liquidi; una terapia di gruppo finalizzata al trattamento della disartria ipocinetica (esercizi di respirazione per rilassare e alleviare la pressione del linguaggio; esercizi facciali per migliorare la gamma delle espressioni facciali e i movimenti della bocca; esercizi per migliorare la vocalizzazione, l'articolazione e la prosodia del discorso).

Alla dimissione, i pazienti sono istruiti a continuare una serie di esercizi appresi, al fine di mantenere la funzionalità della colonna vertebrale, delle articolazioni scapolari e pelviche, insieme all'istruzione di camminare almeno 30 minuti al giorno o di utilizzare il tapis roulant per 20 minuti al giorno. Ai pazienti è anche chiesto di tenere un diario di queste attività.

Il programma di riabilitazione può includere anche l'idroterapia in caso di gravi disturbi dell'equilibrio e posturali, l'addestramento alla deambulazione assistita da robot per i disturbi complessi dell'andatura, l'addestramento alla realtà virtuale e gruppi psicoeducativi con i neuropsicologi. [32, 33]

## **2.3 IL PERCHE' DEI TRATTAMENTI FISIOTERAPICI DEL MIRT**

Nella realizzazione degli interventi, il fisioterapista è sicuramente la figura professionale che riveste la maggior importanza, sia nel progettare una presa in carico personalizzata, sia poi nel somministrare la riabilitazione. Per quanto riguarda il MIRT, gli elementi fondanti l'intervento fisioterapico sono: l'esercizio di tipo aerobico, motorio-cognitivo, "goal-based" ed intensivo; queste caratteristiche, come indicato dalla letteratura scientifica, sono essenziali nel percorso riabilitativo specifico per i pazienti parkinsoniani. Quindi, tali aspetti dell'approccio riabilitativo giocano un ruolo centrale all'interno della presa in carico fisioterapica del MIRT; ma perché?

### **2.3.1 Trattamento Aerobico**

Per trattamento di tipo aerobico, si intende ogni attività che faccia raggiungere al paziente almeno il 65% della frequenza cardiaca rispetto alla frequenza cardiaca di base. Lo strumento con il quale si incrementa la frequenza cardiaca non è tutto sommato così importante, perciò possono essere eseguite attività come: cammino su tapis roulant, jogging, allenamento in bicicletta, danza e altri esercizi.

L'esercizio aerobico ha dimostrato di essere uno stimolo molto importante per migliorare tanto la salute fisica, tanto quella mentale nei pazienti con Parkinson. In letteratura, una grande quantità di studi evidenzia l'efficacia di questo intervento nel modificare una moltitudine di aspetti della patologia: dai parametri del cammino all'equilibrio, dalla resistenza cardiopolmonare alla qualità della vita, fino alla modifica delle funzioni e della struttura del cervello stesso. [34]

Come principale risultato, dagli studi che analizzano gli effetti di training aerobici nei pazienti con Parkinson è emerso che tale tipologia di intervento migliora in primo luogo le risorse motorie generali, come: l'equilibrio e l'andatura, compresi parametri come la velocità del passo, la lunghezza delle falcate e la capacità di camminare in contesti differenti; in più sembra migliorare la mobilità e la forza muscolare degli arti inferiori. [35]

Le basi neurofisiologiche che sostengono questi miglioramenti sembrano fondarsi sulla capacità del trattamento aerobico di modificare funzionalmente e strutturalmente plurime regioni del cervello.

Tra i vari possibili meccanismi indotti dall'esercizio aerobico, i principali sono: un aumento della connettività funzionale del putamen anteriore con la corteccia sensomotoria, rispetto al putamen posteriore; a livello comportamentale, un miglioramento del controllo cognitivo; un aumento della connettività funzionale nella rete frontoparietale destra; miglioramenti della forma fisica, e una generale riduzione dell'atrofia cerebrale globale. [36]

Tra tutte le modalità di erogazione di un training aerobico, quella per cui sono stati effettuati maggiori studi è sicuramente il treadmill, o tapis roulant. Una enorme quantità di trials clinici e revisioni ha sottolineato la cruciale importanza di una tipologia di intervento come il treadmill, nel migliorare la deambulazione e nel ristabilire il potenziale motorio dei pazienti con Parkinson.

Infatti, in questi individui, il cammino è tipicamente l'aspetto motorio più alterato e meno automatico; tali modificazioni dell'andatura sono associate ad un'alterazione della ritmicità e ad un aumento del rischio di caduta. Modelli recenti suggeriscono che durante la deambulazione, i pazienti con Parkinson utilizzino risorse cognitive, in particolare il lobo prefrontale, nel tentativo di compensare i deficit motori; e che si affidino in misura molto maggiore ad un controllo motorio di tipo volontario, cercando di muoversi tutte le volte in maniera "goal directed", ovvero utilizzando un atto volitivo e con un grosso dispendio attenzionale.

L'evidenza scientifica suggerisce che potrebbe essere possibile migliorare l'automaticità del cammino bypassando il loop tra i gangli della base e la corteccia motoria, riducendo così l'attivazione prefrontale compensatoria. Ciò è possibile grazie ai cosiddetti "cues esterni". Affidandosi a un pacemaker esterno, come il treadmill, l'automaticità viene potenziata e la deambulazione diventa più ritmica e normale. In particolare, è stato dimostrato che la deambulazione su tapis roulant migliora la stabilità dell'andatura, in quanto il treadmill fornisce uno spunto esterno derivante dalla velocità costante del nastro in movimento, ma anche da altri feedback sensoriali adeguati come input visivi e tattili.

Indicazioni visive posizionate sul pavimento in corrispondenza della lunghezza del passo desiderata o indicazioni uditive ritmiche possono aiutare l'avvio e l'esecuzione dell'andatura, migliorando così lo schema del passo. [37, 38]

### 2.3.2 Trattamento “Motorio-Cognitivo” e “Goal-Based”

Negli individui sani, le prestazioni motorie dipendono dall’interazione tra il controllo motorio automatico (inconsapevole) e quello cognitivo (consapevole). Al contrario, nella malattia di Parkinson, la perdita precoce di dopamina nei gangli della base porta ad una diminuzione del controllo automatico e ad un aumento del controllo cognitivo (corteccia frontale) del movimento.

Di conseguenza, le persone con Parkinson devono gestire e sostenere un carico cognitivo maggiore per eseguire compiti motori o cognitivi, di norma automatici.

Questo aspetto patologico influisce negativamente sul cosiddetto apprendimento motorio, ovvero la capacità di un individuo di imparare ed interiorizzare un atto motorio complesso. Il processo di apprendimento motorio si costituisce di più fasi: la fase iniziale comporta l’attivazione di circuiti coinvolti nell’apprendimento basato sulla ricompensa e sull’obiettivo, in cui il dispendio attentivo e cognitivo sono molto alti. Questo circuito comprende le connessioni tra le regioni rostrali dei gangli della base e la corteccia prefrontale.

Nella seconda fase, l’allenamento prolungato di un’abilità motoria comporta il passaggio da un apprendimento di tipo cognitivo ad uno basato sull’abitudine, più automatico e meno attentivo. Quest’ultima fase dell’apprendimento porta a una diminuzione dell’attivazione dei circuiti nei gangli basali prefrontali-rostrali e ad un aumento dell’attivazione dei circuiti nella zona caudale. La diminuzione di dopamina, predominante proprio nei gangli basali caudali, comporta una grande difficoltà nell’apprendimento motorio di tipo abituale, inconscio e di conseguenza implica la perdita del controllo motorio automatico. [39]

Per questo motivo, molti studi evidenziano l’importanza di interventi riabilitativi, che comprendano allenamenti delle abilità motorie di tipo “goal-based”, ovvero diretti ad un obiettivo, al fine di coinvolgere i circuiti cognitivi necessari per l’apprendimento motorio. In queste tipologie di esercizio, fondamentale è il cosiddetto “coinvolgimento cognitivo”. Durante compiti motori è molto importante far concentrare il paziente su aspetti di tipo attenzionale e cognitivo, così da rendere l’esercizio motorio meno consapevole e più automatico. Il coinvolgimento cognitivo può essere facilitato da feedback (ad esempio verbale o propriocettivo), “cueing” (cioè attenzionale), dual tasking (cioè un doppio compito) e motivazione. [40]

Alcune modalità di esercizio che riguardano compiti motori come la deambulazione e l’equilibrio, incorporano anche aspetti di allenamento delle abilità “goal-based”, aumentando al contempo il coinvolgimento cognitivo.

Per esempio, nel “Lee Silverman Voice Treatment” (LSVT) si chiede ai pazienti con Parkinson di concentrarsi sulla generazione di movimenti di grande ampiezza che coinvolgano tutto il corpo durante la pratica di un esercizio. Questa forma di allenamento, che comporta un’importante quantità di feedback verbali e di strategie attenzionali, produce miglioramenti nella velocità e nell’ampiezza dei movimenti che sembrano analoghi ai risultati osservati con il treadmill.

Allo stesso modo, il Tai Chi si concentra sul controllo posturale dinamico attraverso lo spostamento del peso, per controllare il centro di gravità durante i movimenti. Altre forme di esercizio che combinano la pratica di abilità motorie con un alto coinvolgimento cognitivo sono: la danza, il tango argentino, e la boxe.

In conclusione, tutte le attività motorie che obblighino il paziente a mettere in atto un controllo posturale maggiormente “cognitivizzato” e che inseriscano feedback sensoriali e “cues” multipli, sembrano essere efficaci nel migliorare il potenziale sia motorio che cognitivo dei pazienti. [41]

### **2.3.3 Trattamento Intensivo**

Un'altra caratteristica dell'intervento fisioterapico del MIRT è la componente intensiva. L'intensità del trattamento dipende da vari fattori, quali: la frequenza e la durata del trattamento, il numero di ripetizioni e la complessità degli esercizi. Un trattamento è generalmente considerato intensivo quando prevede 2-3 ore di esercizio fisico a settimana, per 6-14 settimane.

L'intensità dell'esercizio è un parametro cruciale in quanto, oltre a migliorare le prestazioni motorie, promuove una neuroplasticità di tipo attività-dipendente.

Nell'ultimo decennio, già un numero considerevole di articoli aveva dimostrato l'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare le prestazioni motorie nella malattia di Parkinson. In particolare, però, studi recenti si sono concentrati sull'efficacia dell'esercizio fisico di tipo intensivo, per ottenere risultati ottimali nella riabilitazione dei pazienti con questa patologia. [42]

Nel complesso, i risultati di queste ricerche dimostrano che l'esercizio fisico intensivo, attraverso un meccanismo neurorestaurativo, esercita effetti benefici sulla trasmissione della dopamina all'interno dei gangli della base, diminuendo così tutta quella serie di manifestazioni che deriva proprio da questo deficit.

Inoltre, tali effetti neuroplastici sono probabilmente legati all'aumento dell'espressione di diversi fattori neurotrofici. In particolare, il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF) e il fattore neurotrofico di derivazione gliale (GDNF) sono i fattori di crescita più coinvolti in questo processo. Il BDNF è un componente chiave di diversi aspetti della neuroplasticità (neurogenesi, sinaptogenesi e sopravvivenza cellulare), mentre è stato dimostrato che il GDNF promuove la sopravvivenza e la differenziazione dei neuroni dopaminergici e mantiene la sopravvivenza dei neuroni catecolaminergici adulti. [42]

## **2.4 EVIDENZE SCIENTIFICHE**

Tutti gli studi clinici effettuati sul MIRT, di cui la maggior parte trials pilota randomizzati e controllati di tipo caso-controllo, hanno evidenziato importanti evidenze a favore della validità di tale protocollo e della sua efficacia riabilitativa. Queste indagini comparavano 2 gruppi di pazienti: il primo gruppo, oltre a continuare la propria terapia farmacologica, partecipava al protocollo MIRT; mentre il secondo gruppo, di controllo, proseguiva con la sola terapia farmacologica, uguale a tutti i partecipanti.

La principale scala di valutazione utilizzata, per monitorare i miglioramenti e le differenze tra i due gruppi nel tempo era la “Unified Parkinson's Disease Rating Scale” (UPDRS): la più importante scala di valutazione clinica per la definizione della severità della malattia di Parkinson. In particolar modo vengono considerate le sezioni II, III, IV: rispettivamente riguardanti le attività di vita quotidiana, la



valutazione motoria e le complicazioni della malattia. Oltre all'UPDRS, presente trasversalmente in tutti i trials, vengono utilizzate altre scale di valutazione più specifiche e mirate all'obiettivo del singolo studio, come: la Time Up and Go (TUG), la 6-minute walking test (6MWT), la Parkinson's Disease Disability Scale (PDDS), la Berg Balance Scale (BBS) e altre ancora.

Per quanto riguarda le evidenze emerse dalle indagini, il MIRT si è rivelato essere un metodo assai efficace, con risultati promettenti in molti aspetti della riabilitazione.

Il risultato principale di questi studi pilota è che, il protocollo MIRT sembra rallentare la progressione del decadimento motorio, modificando il decorso della malattia. Infatti, uno studio con 2 anni di follow-up dimostra che, alla fine del periodo di osservazione, nel gruppo MIRT i punteggi delle prestazioni motorie e delle attività della vita quotidiana erano migliori rispetto ai punteggi iniziali; mentre sono rimasti stabili nel gruppo di controllo (punteggi misurati con scala UPDRS). Il MIRT, soprattutto per pazienti nella fase iniziale del Parkinson, non solo sembra rallentare la progressione della malattia, ma può anche portare ad una migliore performance motoria.

Il secondo risultato più rilevante emerso da questi studi riguarda la possibilità, durante il ricovero riabilitativo, di ridurre il dosaggio della terapia dopaminergica. Infatti, il dosaggio giornaliero dei farmaci veniva ridotto nei pazienti trattati, mentre risultava significativamente aumentato nei pazienti di controllo. In sintesi, il naturale peggioramento dei sintomi associati al Parkinson e il parallelo aumento del dosaggio dei farmaci sembrano poter essere contrastati da un trattamento riabilitativo adeguatamente studiato. L'aggiunta di cicli periodici di riabilitazione intensiva al trattamento farmacologico dovrebbe essere presa in considerazione per migliorare le prestazioni motorie e l'autonomia nelle attività quotidiane, nonché per ritardare l'aumento del dosaggio dei farmaci ed evitare possibili effetti collaterali, quali discinesie, fluttuazioni motorie e allucinazioni. [33, 43]

Oltre a questi due strabilianti effetti, uno studio di Ferrazzoli et al. hanno analizzato in particolare l'efficacia del MIRT nel miglioramento della qualità di vita nelle persone affette da Parkinson. Attraverso il "Parkinson's Disease Questionnaire-39" (PDQ-39), un questionario specificamente progettato per valutare la qualità di vita, è emerso che, nel gruppo di studio, tutti i valori sono migliorati in modo significativo; tale miglioramento si è mantenuto nel corso di un periodo di follow-up di 3 mesi. Questo aspetto è rilevante perché suggerisce una connessione diretta tra l'esercizio fisico, le funzioni esecutive, e la qualità della vita. [32]

Anche per quanto riguarda aspetti motori come il cammino e l'equilibrio, sembra che il MIRT abbia un considerevole effetto. Frazzitta et al. hanno dimostrato che un approccio multidisciplinare, fornito da un team efficiente e ben coordinato è molto efficace nel migliorare la stabilità posturale e la deambulazione. In questo studio, al termine del trattamento, tutti i punteggi delle scale considerate (UPDRS, 6MWT, BBS e TUG) sono migliorati in modo significativo; ed alcuni valori addirittura anche dopo un periodo di follow-up di 1 anno. Nonostante la natura degenerativa della malattia, i pazienti parkinsoniani possono migliorare l'equilibrio e la deambulazione attraverso un trattamento intensivo multidisciplinare in regime di ricovero e mantenere parzialmente il risultato nel tempo se continuano a fare attività fisica regolare. [44]

Un altro studio di Frazzitta et al. ha dimostrato l'efficacia del MIRT nel migliorare la qualità del sonno nei pazienti con malattia di Parkinson. Il risultato principale di questo studio è che un trattamento riabilitativo intensivo di quattro settimane ha un effetto positivo sulla qualità del sonno,

sui sintomi motori notturni e sulla sonnolenza diurna. I valori sono stati misurati con la “Parkinson’s disease Sleep Scale” (PDSS), una scala che affronta specificamente i disturbi del sonno di questa malattia. Questa evidenza è di grande rilevanza, per il fatto che i disturbi del sonno sono tra i sintomi non motori più comuni della malattia e interferiscono notevolmente con le attività quotidiane, diminuendo la qualità della vita. In più, il riscontro di una significativa correlazione inversa tra il dosaggio di levodopa e i punteggi PDSS, suggerisce che l’aumento della terapia dopaminergica ha un impatto negativo sulla qualità del sonno dei pazienti con Parkinson. Perciò un piano di trattamento come il MIRT, che sembra riuscire a ridurre la necessità di farmaci dopaminergici, avrebbe un’ulteriore efficacia sul miglioramento dei disturbi del sonno. [45]

Infine, risultati sono emersi a favore dell’efficacia del MIRT rispetto ad un altro problema legato alla terapia farmacologica: le discinesie. Uno dei principali effetti avversi della terapia con levodopa è, infatti, lo sviluppo di discinesie, che colpisce il 30-40% dei pazienti parkinsoniani trattati cronicamente. È stato ipotizzato che il protocollo riabilitativo possa consentire una riduzione del dosaggio di levodopa senza peggiorare le prestazioni motorie, riducendo così la frequenza e la gravità delle discinesie. Oltre all’UPDRS, è stata utilizzata la “Abnormal Involuntary Movement Scale” (AIMS), ed è emerso che, in seguito al programma riabilitativo di 4 settimane, tutte le variabili e i valori di tali misurazioni hanno subito un significativo miglioramento. Inoltre, la semplice riduzione dell’intensità e della durata delle discinesie durante il giorno, ha portato i pazienti a migliorare le loro prestazioni motorie e l’autonomia durante le attività della vita quotidiana. [46]

## **CAPITOLO 3 – LA PRATICA DEL PROTOCOLLO**

Questo capitolo ha lo scopo di esporre un modello, un prototipo di organizzazione del protocollo di riabilitazione intensiva MIRT. Non esiste, infatti, un unico e rigido modo di attuare e fornire questa tipologia di interventi. Il protocollo è in realtà un programma che viene attentamente personalizzato a seconda del numero e delle necessità dei pazienti, dei professionisti sanitari coinvolti e delle possibilità della struttura somministrante tale servizio. I concetti ed i punti chiave devono comunque guidare la realizzazione di tale progetto e devono fornire una base di evidenza scientifica su cui poi costruire i singoli interventi.

In particolare, l'esempio di protocollo descritto in questo capitolo è stato sviluppato ed eseguito dal centro di fisioterapia "STUDIOERRE" di Brescia, presso cui ho svolto una settimana di tirocinio.

### **3.1 DESCRIZIONE ED ORGANIZZAZIONE DEL PROGRAMMA**

Il programma intensivo ha una durata di 3 settimane e prevede 3 sedute riabilitative settimanali di circa 3-4 ore, ed una attività supplementare di gruppo. Gli interventi, si distinguono in due tipologie: quelli individuali e quelli di gruppo.

Il numero di pazienti che partecipa ad un ciclo del programma MIRT, di norma, si aggira attorno a 5-6; spesso tali pazienti sono già presi in carico dalla struttura, attraverso un progetto riabilitativo di tipo estensivo sviluppato durante tutto l'anno.

Nell'arco dell'anno questo periodo intensivo viene organizzato 2 o 3 volte, al fine di mantenere i miglioramenti clinici, motori e funzionali guadagnati dal ciclo precedente; studi con tempi di follow-up di circa 1 anno hanno, infatti, dimostrato che i risultati di periodi riabilitativi intensivi vengono conservati per periodi molto lunghi. [33, 43]

Sono coinvolti molti professionisti sanitari, che a seconda delle necessità dei pazienti, prendono parte al programma in momenti differenti della riabilitazione: alle valutazioni iniziali, per i trattamenti stessi o solo per eventuali consulenze. Partecipano attivamente: il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il logopedista, il neuropsicologo e il nutrizionista.

Le proposte di trattamento comprendono:

- Trattamento individuale con il fisioterapista, di tipo "front to front";
- Palestra di gruppo, ovvero attività impostate a circuito con l'utilizzo di macchinari quali treadmill, ellittica, vogatore e altri strumenti come elastici, pesi e palloni;
- Gruppo FKT, ovvero attività di gruppo a corpo libero che tendono alla funzionalità e alle attività di vita quotidiana;
- Logopedia in gruppo;
- Psico-educazione di gruppo con neuropsicologo e altri membri dell'equipe ed eventuali incontri individuali

- Valutazione con nutrizionista;
- Attività di gruppo di natura socializzante e ludica come nordic walking, percorso vita, escursionismo e canto corale, sia con le famiglie che con l'equipe

Settimana	1° giorno	2° giorno	3° giorno	Sabato
1a settimana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutazione individuale FKT</li> <li>- Palestra di gruppo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT a corpo libero</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Logopedia di gruppo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT individuale</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Seduta dal NPS</li> </ul>	Nordic walking
2a settimana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT a corpo libero</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Seduta dal NPS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT individuale</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Logopedia di gruppo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT individuale</li> <li>- Palestra di gruppo</li> </ul>	Percorso vita
3a settimana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT a corpo libero</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Seduta dal NPS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FKT individuale</li> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Logopedia di gruppo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palestra di gruppo</li> <li>- Valutazione finale FKT</li> </ul>	Canto corale

*Tabella 1 Esempio di organizzazione delle attività nel periodo intensivo*

All'inizio del periodo intensivo, vengono eseguite le visite preliminari con il neurologo. In questi incontri, nei quali sono presenti anche i fisioterapisti coinvolti nel MIRT, il medico oltre ad eseguire un'attenta valutazione neurologica e ad ascoltare i pazienti sui miglioramenti o peggioramenti delle performance motorie e funzionali, analizza ed eventualmente modifica la terapia farmacologica.

Quest'ultimo aspetto è determinante, poiché uno dei principali ostacoli della riabilitazione del paziente con Parkinson è l'eccesso di terapia dopaminergica e gli effetti collaterali correlati a questa: discinesie, disturbi comportamentali, blocchi motori e freezing, allucinazioni.

Per questo motivo, la gestione della terapia farmacologica nella direzione di un abbassamento della dose giornaliera di levodopa, è uno dei principali obiettivi del MIRT e della presa in carico del paziente con Parkinson, parallelamente alla riabilitazione neuromotoria.

Infine, sempre prima dell'inizio del periodo intensivo, vengono organizzati degli incontri di carattere educativo tra i pazienti, le famiglie e il team multidisciplinare. Queste attività formative hanno uno scopo didattico, di informare sulla patologia e sui plurimi aspetti di essa, sia da un punto di vista teorico che pratico. La componente di educazione è fondamentale per far capire ai pazienti che la loro patologia coinvolge la persona a 360° e che parallelamente alla riabilitazione c'è bisogno di un cambiamento di stile di vita, maggiormente consapevole, propenso al movimento e più attivo.

### 3.2 I SINGOLI INTERVENTI

Di seguito vengono riportati i concetti dietro ad ogni trattamento inserito all'interno del programma MIRT sviluppato specificamente dalla clinica "STUDIOERRE" di Brescia.

#### 3.2.1 Il trattamento "front to front" attraverso la metodica Bobath

Per trattamento "front to front" si intende la seduta di riabilitazione fisioterapica svolta singolarmente da un unico paziente con il suo fisioterapista di riferimento. Proprio per questo aspetto di specificità del trattamento, il "front to front" riveste un fondamentale ruolo valutativo all'interno del protocollo, poiché permette di concentrarsi sulle singolarità del paziente, modellando le proposte in base alle necessità della persona.

Ciò che viene approfondito maggiormente è l'analisi del movimento funzionale e la sua relazione con il controllo posturale; questi elementi, assieme all'aspetto sensoriale, sono considerati i fondamenti della competenza motoria.

Il "front to front" ricerca e lavora sulla qualità del movimento e del controllo posturale, al fine di preparare il paziente a tutte quelle attività di tipo quantitativo, che necessitano una solida base di controllo del tronco, come: lavoro di gruppo, esercizi con i macchinari ed attività supplementari.

Per questo motivo, il trattamento si concentra molto sulla componente posturale della parte assiale. Attraverso facilitazioni manuali e appropriate indicazioni verbali, si cerca di ottimizzare e favorire l'efficienza di un movimento corretto e allo stesso tempo di scoraggiare la fissazione di soluzioni compensatorie e maladattive, soprattutto a livello del tronco.

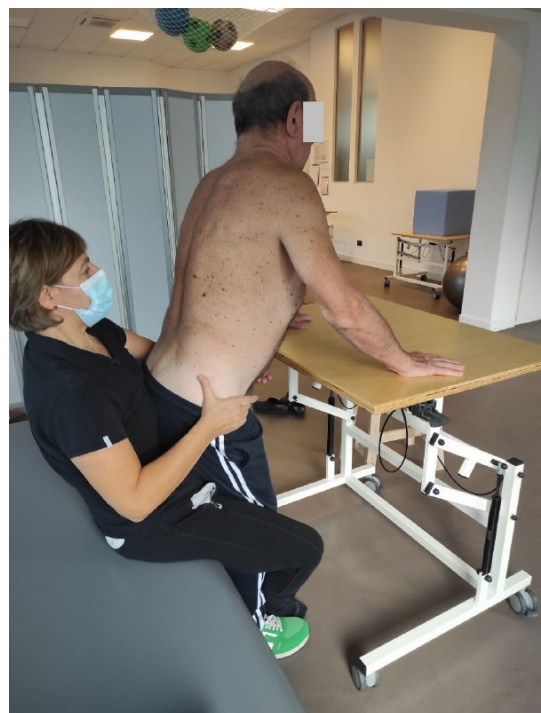


Foto 1 facilitazione manuale nello stand to sit

Il trattamento si focalizza sul ripristino delle corrette lunghezze muscolo-fasciali, sia attraverso manovre manuali sia attraverso co-contrazioni attive della muscolatura. Principalmente si agisce sulla catena laterale di tronco, torace e scapola per recuperare lunghezza dai tessuti del gran dorsale, gran pettorale, dentato anteriore, muscoli scapolo-omerale. Questo per favorire il recupero di allineamenti e equilibri posturali sia dal lato maggiormente colpito che da quello più sano, al fine di aumentare la corretta percezione della linea mediana del corpo.



*Foto 2 Spinta antigravitaria con contatto manuale a livello dorsale*

Nel trattamento, molto spazio è rivestito dal lavoro sull'interazione con la base d'appoggio. Proposte sia in posizione seduta che in posizione eretta, hanno lo scopo di aumentare la percezione del carico e danno la possibilità di lavorare sulla corretta spinta antigravitaria in estensione, per l'esecuzione del primo passo.

Inoltre, per rallentare la progressione della malattia e preservare la competenza motoria del soggetto, il trattamento front-to-front permette la risoluzione dei problemi osteo-muscolo-articolari, come la riduzione del range di movimento, le retrazioni muscolari, la perdita di elasticità tendinea e i deficit nel reclutamento muscolare.

Lo svincolo dei cingoli, il tronco e il mantenimento di lunghezze muscolari adeguate sono tra le componenti principali del trattamento. Inoltre, il paziente viene istruito su un preciso schema del passo e sui passaggi posturali per i trasferimenti.



*Foto 3 Svincolo dei cingoli*

In tal senso, il concetto Bobath è stata la metodica di riabilitazione utilizzata nel trattamento individuale del paziente.

Il concetto di Bobath è attualmente definito come “un approccio problem-solving, inclusivo, individualizzato e basato sul modello sistemico del controllo motorio, dove per l'analisi del movimento e per il recupero motorio è fondamentale considerare l'integrazione tra controllo posturale, movimento selettivo e afferenza sensoriale” [47].

Può essere applicato a individui di tutte le età, di tutti i gradi di disabilità fisica e funzionale ed è congruente con l'ICF, poiché tale metodica non tratta la "condizione neurologica" in sé, ma tratta l'impatto individuale della condizione neurologica sul paziente secondo prospettive di movimento, percezione e cognizione. Il fine ultimo è, quindi, quello di raggiungere il maggior livello di attività e partecipazione possibile, massimizzando il recupero funzionale ma riducendo al minimo lo sviluppo di compensi.

Il paziente è al centro del modello di pratica clinica Bobath, che viene articolato per produrre un ragionamento clinico e, in ultima analisi, un trattamento. Esaminando la relazione tra lo stato di salute del paziente, le caratteristiche personali e il contesto ambientale, tale modello cerca di ottimizzare l'attività e la partecipazione.

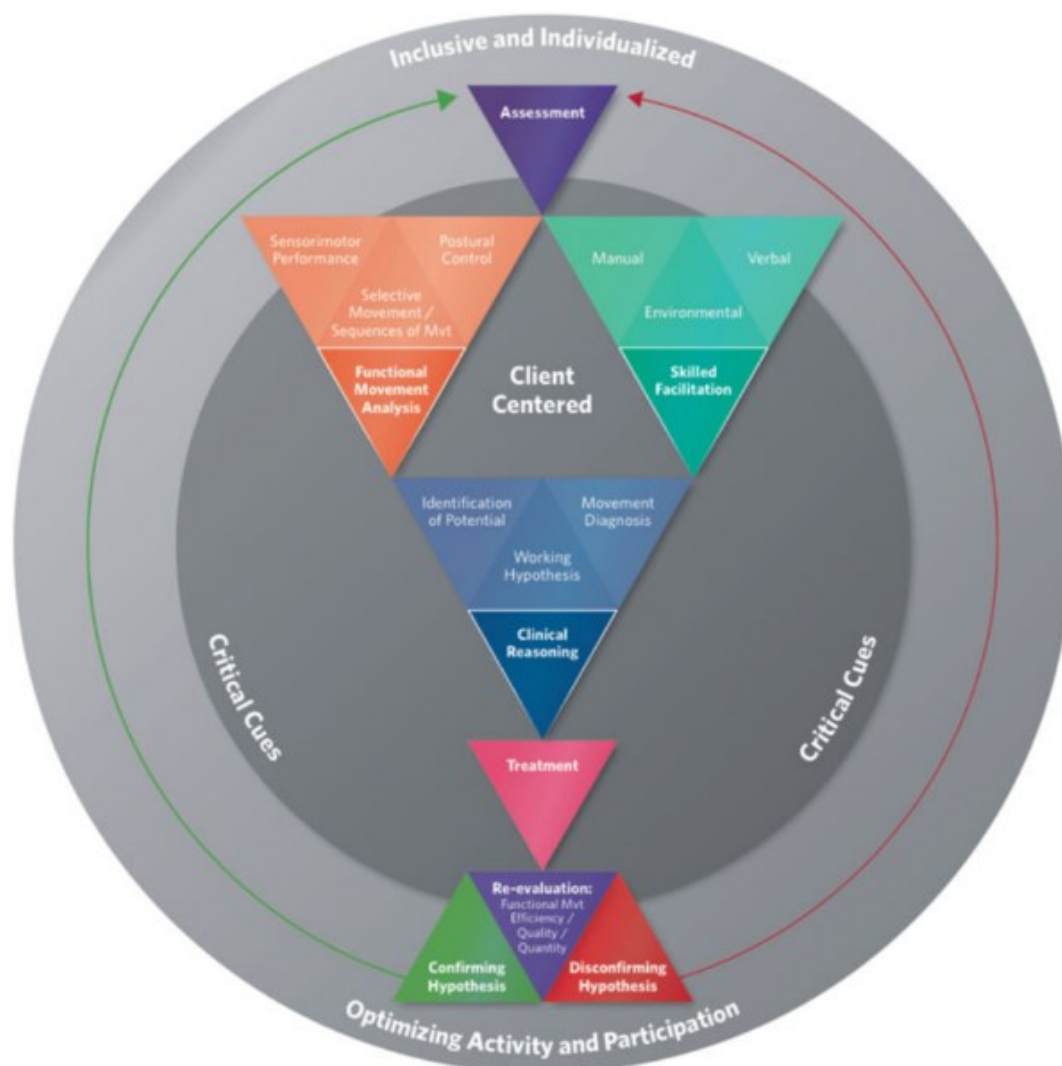


Figura 1 tratta da Marc Michielsena, 2014, "The Bobath concept – a model to illustrate clinical practice"

Il pensiero critico è ciò che guida il processo di ragionamento clinico; è proprio attraverso il pensiero critico che vengono identificati i cosiddetti “critical cues”, ovvero manifestazioni cliniche e aspetti del paziente considerati dal fisioterapista come significativi ed importanti, e perciò condizionanti il processo di ragionamento clinico. L'interpretazione dei “critical cues” è un processo logico e sistematico che consente di sviluppare ipotesi di trattamento per guidare poi la pianificazione dell'intervento.

Il modello di pratica clinica Bobath si basa su tre componenti fondamentali: l'analisi del movimento funzionale, la facilitazione e il ragionamento clinico.

L'analisi del movimento funzionale è il punto di partenza per la valutazione del paziente; è un processo descrittivo di ogni movimento, sequenza o pattern motorio durante l'esecuzione di un compito. Si costituisce di tre specifiche e correlate unità: il controllo posturale, la performance sensomotoria e il movimento selettivo.

Il concetto Bobath basa l'analisi del compito e l'intervento sulla comprensione della relazione integrale tra questi tre elementi, e considera non solo il completamento del compito stesso, ma anche la qualità e l'efficienza dell'esecuzione, come un aspetto integrante della valutazione e della rivalutazione.

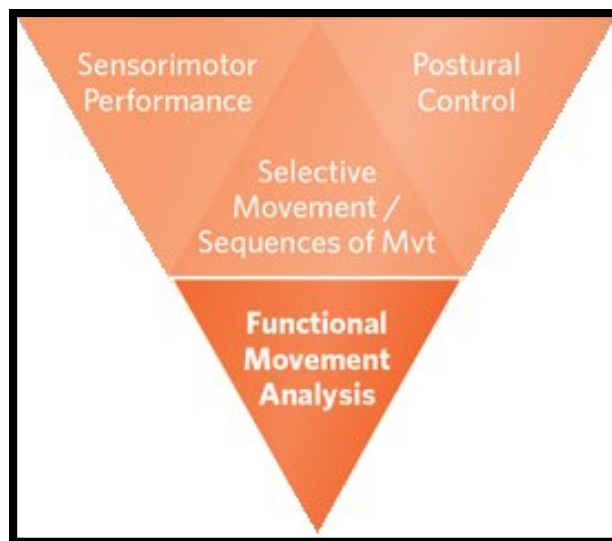


Figura 2 Analisi del movimento funzionale

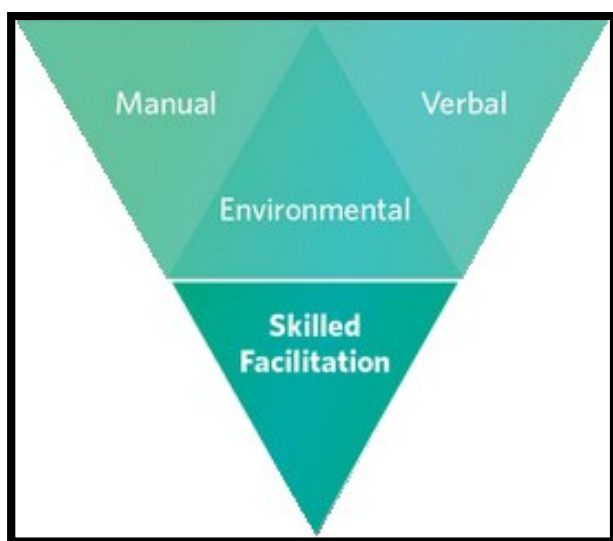


Figura 3 Facilitazioni

Il secondo principio fondamentale del concetto Bobath è il ruolo dell'input afferente, sia nel controllo motorio e sia nell'ottimizzare lo schema corporeo e potenziare la performance, nonché la sua importanza nell'apprendimento motorio. Questa metodica considera la facilitazione, che comprende la manipolazione terapeutica, la modifica dell'ambiente e l'uso appropriato di indicazioni verbali, un aspetto chiave della pratica clinica.

La manipolazione terapeutica (stimoli tattili al torace durante la deambulazione per migliorare l'allineamento dei segmenti corporei e l'efficienza

della deambulazione); la gestione dell'ambiente (l'uso del "light touch" come aiuto all'equilibrio in piedi prima di passare alla posizione eretta); la selezione del compito (la scelta di un compito



significativo per il cliente e specifico per il contesto); nonché l'uso appropriato di indicazioni verbali, sono tutte facilitazioni prese in considerazione per potenziare l'iniziazione del movimento o per creare le condizioni necessarie per un'esperienza di movimento che il paziente non può ancora eseguire da solo.

Infine, il ragionamento clinico è un processo cognitivo necessario alla valutazione e al trattamento dei problemi del paziente, rappresentando il culmine del pensiero critico. Si costituisce di tre componenti: l'identificazione del potenziale, la diagnosi di movimento e l'ipotesi di lavoro.

L'identificazione del potenziale dipende dall'interpretazione dei "critical cues" positivi e negativi del paziente e si fonda sulle conoscenze attuali della neuroplasticità, della prognosi e della capacità di apprendimento motorio. Viene poi formulata una diagnosi di movimento, ovvero l'elaborazione degli aspetti più significativi del paziente, raccolti nel processo di analisi del movimento funzionale. Ed infine, l'ipotesi di lavoro è l'elemento che guida il piano di intervento, per quanto riguarda il controllo posturale, l'esecuzione del compito, il movimento selettivo e le sequenze di movimento.



Figura 4 Ragionamento clinico

Successivamente, vengono rivalutate l'efficacia, la qualità e la quantità del movimento funzionale. Questo viene fatto sia durante le sedute di terapia per valutare il livello di movimento raggiunto, sia attraverso l'uso di quantificatori affidabili. Seguendo questa procedura, sarà possibile confermare o smentire le ipotesi di lavoro create durante la fase di valutazione. [47]

### 3.2.2 Le attività in gruppo

Gli interventi riabilitativi di gruppo sono parte integrante del programma MIRT e giocano un ruolo chiave nella riabilitazione del paziente con malattia di Parkinson: non solo perché agiscono su aspetti di performance motoria e funzionale, ma soprattutto perché permettono ai pazienti di interagire tra loro, di scambiarsi le proprie esperienze; avendo un aspetto socializzante così rilevante, riescono ad affrontare i vari disturbi psicologici tipici di questa patologia.

Le attività in gruppo si possono sostanzialmente dividere in 3 tipologie: la palestra di gruppo, l'attività a corpo libero, l'attività socializzante del sabato.

La prima tipologia, ovvero il trattamento in palestra prevede 60 minuti di esercizio su attrezzature specializzate per l'attività aerobica, l'allenamento dell'equilibrio e la stimolazione delle componenti motorie a rischio nella malattia di Parkinson. L'attività viene svolta in piccoli gruppi omogenei (non più di cinque persone) con la direzione e la supervisione del fisioterapista di riferimento. Tale sessione di trattamento viene impostata come una sorta di attività a circuito in cui circa 5 pazienti, girano e si spostano da stazione a stazione: attrezzature, attività di balance, wii o attività virtuale, ellittica, elastici, pesi e rinforzo...

Le attrezzature maggiormente utilizzate comprendono: il treadmill, l'ellittica, la cyclette (anche con braccia), il vogatore. Sono tutte attività che includono e comprendono sia una componente ritmica che una componente posturale: due aspetti chiave del training con macchinari nel paziente con Parkinson.

L'attività a corpo libero o "gruppo FKT" invece, prevede proposte a corpo libero, quindi attività senza l'utilizzo di macchinari: si propongono esercizi che hanno dimostrato di avere successo nel trattamento dei sintomi motori del paziente con Parkinson. Questi includono: esercizi funzionali che richiamano circostanze della vita quotidiana e che favoriscano l'autonomia nei passaggi postural (entro esco dal letto, metto e tolgo la giacca, vado a terra e mi rialzo...); richieste di movimenti di grande ampiezza, per contrastare la tendenza del paziente a diminuire la velocità e l'ampiezza dei movimenti; l'allenamento al senso dello sforzo; l'allenamento alla coordinazione (anche per sequenze motorie complesse), un training dell'equilibrio ed esercizi per la propriocezione.

L'attività, della durata di 60 minuti, viene svolta in piccoli gruppi con abilità motorie e obiettivi terapeutici simili (circa 3-4 persone). Si utilizzano, inoltre, protocolli validati come il "Lee Silverman Voice Treatment" (LSVT-BIG) e il "Sensory Attention Focused Exercise (SAFEx)".



Foto 4 Attività di gruppo a corpo libero

Infine, il sabato si inserisce un'attività dalla natura molto più socializzante e ludica. La rete sociale e l'interazione con l'altro sono aspetti determinanti per pazienti con questo tipo di patologia, dato che disturbi neuropsichici quali depressione, ansia e apatia, sono tra le manifestazioni più frequenti. Tali proposte riescono a coniugare sia la componente motoria sia, appunto, quella socializzante e ricreativa, in contesti di gruppo con terapisti e famiglie. Queste attività motorie semplici vengono svolte all'aria aperta e comprendono esempi come "nordic walking" e percorso vita; oppure, assieme al logopedista, si svolge l'attività di canto corale.

### 3.2.3 Protocolli di esercizi

Durante le attività di gruppo a corpo libero vengono proposti una serie di esercizi che fanno parte di protocolli di riabilitazione validati e appartenenti alla cosiddetta “Evidence Based Practice” (EBP), ovvero dei programmi di intervento studiati e testati da trials clinici.

In particolare, in questo programma MIRT vengono eseguiti due specifici protocolli: il “Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-BIG)” e il “Sensory Attention Focused Exercise (SAFEx)”

Il LSVT-BIG è un protocollo di trattamento di tipo intensivo e specifico per le persone affette da Parkinson poiché è sostanzialmente orientato a due sintomi fondamentali della malattia: la rigidità e la bradicinesia.

È stato però originariamente sviluppato come protocollo LSVT-LOUD, progettato per aumentare l'intensità della voce nelle persone con malattia di Parkinson, ed è ora un intervento validato per migliorare l'intensità vocale e l'articolazione della voce attraverso la ricalibrazione della percezione



Foto 5 Esercizio del protocollo LSVT-BIG

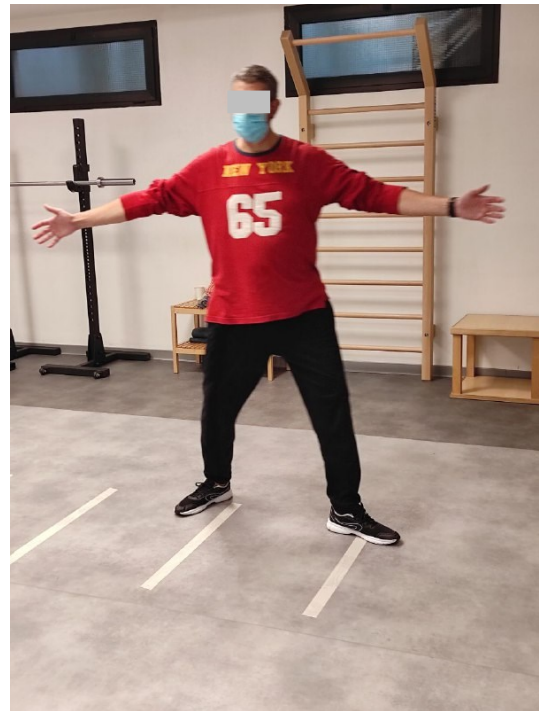
sensoriale dell'intensità vocale. L'errata percezione che la voce sia forte, quando in realtà è molto bassa, è analoga al fenomeno dell'ipocinesia e della bradicinesia osservate nei movimenti degli arti e del corpo. Una caratteristica della malattia di Parkinson è che l'individuo tende a eseguire movimenti lenti e di piccola ampiezza. [48]

Questo protocollo è appunto l'addestramento a movimenti di grande ampiezza del corpo intero per aumentare sia la velocità che l'ampiezza dei compiti funzionali nelle persone con malattia di Parkinson. LSVT-BIG prevede un allenamento concentrato di movimenti di grande ampiezza degli arti e del corpo; si concentra sull'ampiezza per ottenere movimenti più grandi, più veloci e più precisi nel tentativo di ripristinare i normali schemi di movimento. Questi movimenti di grande ampiezza sono progettati per invertire l'ipocinesia ricalibrando la percezione dell'ampiezza del movimento da parte dell'individuo.

Il programma consiste in esercizi standardizzati per tutto il corpo (testa, braccia, tronco e gambe) che comportano movimenti multidirezionali ripetitivi di ampiezza massima (ad esempio, passi e allungamenti) e stretching, concentrandosi sulla consapevolezza sensoriale della "grandezza del movimento". Comprendono, inoltre, attività di vita quotidiana mirate all'aumento della funzionalità e autonomia. [48, 49]

L'obiettivo della LSVT/BIG è quello di insegnare ai pazienti un nuovo modo di muoversi nella vita di tutti i giorni, in modo che i movimenti quotidiani costituiscano un esercizio continuo. Per ottenere ciò, è necessario affrontare e superare l'alterazione sensomotoria che accompagna lo sforzo a produrre movimenti più ampi del solito, dato che questi movimenti vengono percepiti come esageratamente ampi.

I pazienti devono imparare a "ricalibrare", a riconoscere lo sforzo necessario per regolare internamente i movimenti fino ad una ampiezza normale. [49]



*Foto 6 Ricerca dell'ampiezza del movimento*

Il secondo protocollo è il "Sensory Attention Focused Exercise (SAFEEx)". Il SAFEEx è un protocollo di esercizi che si concentrano sui deficit sensomotori identificati nel Parkinson, con l'obiettivo di aumentare il feedback sensoriale e la propriocezione. Gli esercizi, volti a migliorare la consapevolezza e la percezione corporea, hanno il potenziale per migliorare i deficit di equilibrio in questo disturbo, dato che il controllo dell'equilibrio stesso dipende fortemente dagli input sensoriali e propriocettivi.

L'obiettivo del programma SAFEEx è quello di focalizzare l'attenzione del paziente sul feedback sensoriale durante il movimento (in particolare su quello propriocettivo). A tal fine sono utilizzati esercizi che sfidano la coordinazione, la percezione dello sforzo e l'equilibrio, richiamando al tempo stesso la concentrazione sui feedback sensoriali specifici di ciascun esercizio. Per ottenere questo risultato, i partecipanti devono completare gli esercizi a occhi chiusi.

Vengono proposti sia compiti statici che coinvolgono l'intero corpo sia esercizi per il cammino. Possono essere inserite attività con l'utilizzo di elastici per aumentare la resistenza al movimento e far concentrare il paziente al senso di sforzo e contrazione muscolare.

In letteratura, il principale risultato di studi riguardanti questo protocollo riguarda il miglioramento significativo della capacità di utilizzare le informazioni propriocettive, e quindi il controllo dell'equilibrio. [50]

### **3.2.4 Trattamento neuropsicologico**

L'obiettivo del trattamento neuropsicologico è quello di valutare i disturbi neuro cognitivi e monitorare il quadro neuropsicologico dei pazienti, al fine di identificare precocemente potenziali complicazioni, come la sovrapposizione di quadri depressivi o lo sviluppo di disturbi comportamentali, i quali rendono più difficile la gestione del quadro clinico globale.

Uno tra gli aspetti maggiormente considerati nella presa in carico del paziente, sia individualmente sia in gruppo, è quello della componente educativa. Lo scopo specifico del trattamento psicoeducativo è quello di accompagnare il paziente parkinsoniano in percorsi volti a educarlo sulla propria condizione patologica e sui trattamenti disponibili. Si lavora, perciò sulla consapevolezza e sulla educazione circa cosa sia la malattia e del suo impatto nella vita. Spesso questo aspetto della presa in carico viene svolto in gruppi, cosicché i pazienti possano confrontarsi e interagire, scambiandosi strategie vincenti e aumentando così la loro motivazione.

La riabilitazione vera e propria si concentra in una stimolazione delle abilità neuro cognitive, attraverso dispositivi digitali e software per migliorare la velocità di elaborazione delle informazioni, le capacità attentive e le funzioni esecutive come controllo e pianificazione. All'interno del programma MIRT, il trattamento neuropsicologico può comprendere anche training autogeno e gruppi di rilassamento muscolare.

Inoltre, si ritiene essenziale che i pazienti comprendano la necessità di dover eseguire una certa attività motoria in modo continuativo, la necessità di dover cambiare il proprio stile di vita in termini di abitudini e attività motoria; capovolgendo la visione dell'approccio al trattamento.

Infine, poiché molti problemi neuropsicologici possono manifestarsi come reazioni avverse ai farmaci, il neuropsicologo spesso collabora strettamente con altri membri dell'equipe, soprattutto con il medico neurologo e con i fisioterapisti.

### **3.2.5 Trattamento logopedico**

Il trattamento logopedico mira a gestire i problemi di linguaggio e deglutizione in coordinamento con i progetti neuromotori e medici. La gestione della disfonia ipocinetica e della disfagia/deglutizione è l'obiettivo principale del trattamento. La terapia individuale cerca di identificare il problema specifico del paziente e di progettare un percorso personalizzato, mentre la terapia di gruppo si concentra sulla promozione della comunicazione, sull'educazione dei familiari e sull'insegnamento di esercizi specifici che possono essere eseguiti da soli o sotto supervisione a distanza (teleriabilitazione). Il nutrizionista e il logopedista collaborano per individuare eventuali problemi alimentari e sono disponibili a fornire un piano alimentare personalizzato.

Nel trattamento logopedico si propongono tre possibili tipi di intervento: un counselling per i pazienti e i caregiver per una buona gestione dei problemi di linguaggio e deglutizione; un training individuale di deglutizione, che comprende il monitoraggio dei pasti e l'apprendimento di strategie per una corretta ingestione di cibi e liquidi; una terapia di gruppo finalizzata al trattamento della disartria

ipocinetica (esercizi di respirazione per rilassare e alleviare la pressione del linguaggio; esercizi facciali per migliorare la gamma delle espressioni facciali e i movimenti della bocca; esercizi per migliorare la vocalizzazione, l'articolazione e la prosodia del discorso).

### **3.3 SCALE DI VALUTAZIONE E ASSESSMENT UTILIZZATI**

La prima seduta della prima settimana è costituita dalla valutazione individuale con il fisioterapista. La valutazione si costituisce sia di una componente maggiormente qualitativa, in cui il fisioterapista analizza la qualità del movimento, del controllo posturale e di tutta una serie di compiti funzionali durante il "front to front", sia di una parte quantitativa, ovvero attraverso la somministrazione di alcune scale di valutazione che si concentrano più su aspetti come i parametri del cammino e l'equilibrio.

La valutazione viene poi ripetuta durante gli ultimi incontri con il fisioterapista, al fine di avere una visione dei miglioramenti avuti nel corso delle 3 settimane o dei risultati ottenuti rispetto al ciclo MIRT eseguito precedentemente.

Le principali scale di valutazioni utilizzate sono:

- La Berg Balance Scale (BBS);
- La "Six Minute Walk Test" (6MWT);
- La "Timed Up and Go" (TUG);
- La Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini BESTest)

La Berg Balance Scale (BBS) viene utilizzata per determinare quantitativamente la capacità (o l'incapacità) di un paziente di stare in equilibrio in sicurezza durante una serie di compiti predeterminati. Questa scala è utilizzata anche per valutare il rischio di cadute e più in generale l'equilibrio sia statico che dinamico.

Si tratta di un elenco di 14 voci, ognuna delle quali consiste in una scala ordinale a cinque punti che va da 0 a 4, con 0 che indica il livello minimo di funzionalità e 4 il livello massimo di funzionalità, e richiede circa 20 minuti per essere completata. Altri fattori che incidono sui punti assegnati sono il tempo necessario per completare il compito, il tempo in cui è possibile mantenere la posizione e la quantità di supervisione o assistenza richiesta. Non comprende la valutazione della deambulazione.

Tra i 14 item ci sono perciò sia compiti statici come mantenere la posizione eretta senza supporti, con una base d'appoggio ristretta, in posizione monopodalica e con gli occhi chiusi, sia compiti dinamici come alzarsi da una sedia, sedersi, fare un giro su sé stessi, raccogliere un oggetto da terra, sporgersi in avanti...

Su un totale di 56 punti, i punteggi inferiori a 45 sono associati a un rischio maggiore di cadute. Un punteggio inferiore a 40 è associato quasi a un rischio di caduta del 100%. [51]

Il 6 minute walk test (6MWT) è uno strumento semplice e valido per testare la capacità di camminare. È ampiamente utilizzato nelle popolazioni anziane e in quelle affette da patologie che alterano la deambulazione e la performance motoria in generale. Il test misura la distanza che un paziente riesce a percorrere su una superficie piana in un periodo di 6 minuti.

Nei pazienti con Parkinson, la gravità della malattia, l'equilibrio nelle attività funzionali, e la deambulazione sono aspetti che possono influenzare e condizionare i risultati di tale test. Perciò il test ha più una valenza intra individuale, poiché la distanza percorsa in un tempo di 6 minuti viene utilizzata come risultato per confrontare le variazioni della capacità di performance motoria, nel corso del programma riabilitativo. [52]

Il Timed Up and Go test (TUG) può essere utilizzato per prevedere e determinare il rischio di cadute e per misurare i progressi dell'equilibrio, della capacità di stare in piedi e della deambulazione. Il test consiste nel cronometrare il tempo impiegato da una persona nell'alzarsi da una sedia, camminare per 3 metri, girarsi e poi sedersi di nuovo.

Come è stato sottolineato nei capitoli precedenti, le persone affette da malattia di Parkinson presentano alterazioni della deambulazione, come una diminuzione della lunghezza del passo, alterazione dello schema, e un generale rallentamento. Questi cambiamenti sono dovuti a una diminuzione dell'automaticità e della capacità attentiva. Questi individui sono a maggior rischio di cadute perché, quando svolgono un esercizio con un "dual task", danno priorità al secondo compito rispetto a quello posturale, e perciò vanno incontro a cadute.

Per questo motivo sono state sviluppate due varianti al TUG: il TUG "manual" e il TUG "cognitive", ovvero due test che oltre alla prova originale, inseriscono rispettivamente un secondo compito di natura motoria e cognitiva. [53]

Infine, il Mini-BESTest è una scala di valutazione che può essere utilizzata per valutare i disturbi dell'equilibrio in diverse altre patologie, soprattutto nel morbo di Parkinson e nell'ictus. Comprende 14 item che esaminano le prestazioni relative all'equilibrio dinamico, come la stabilità dinamica del corpo, i trasferimenti, l'andatura, la capacità di adattamento al variare delle superfici di appoggio e delle condizioni visive, la gestione degli ostacoli, le reazioni alle perturbazioni esterne e le prestazioni durante il dual tasking..

Ogni item ha un punteggio da 0 (grave compromissione dell'equilibrio) a 2 (nessuna compromissione dell'equilibrio) e il punteggio massimo possibile è di 28 punti. Punteggi più alti indicano migliori prestazioni di equilibrio. È stata riscontrata un'elevata affidabilità sia interindividuale che intraindividuale del Mini-BESTest in pazienti con disturbi dell'equilibrio, ictus cronico e malattia di Parkinson.

Nei pazienti con malattia di Parkinson, il Mini-BESTest ha dimostrato un'elevata sensibilità (89%) e specificità (81%) nell'identificare risposte posturali anomale. [54, 55]

## CONCLUSIONI

La malattia di Parkinson rappresenta una condizione altamente eterogena, sia in termini di manifestazioni cliniche sia, soprattutto, in termini di necessità e di bisogni assistenziali; coinvolge l'individuo sotto tutti gli aspetti della persona, portandolo ad un progressivo peggioramento delle abilità motorie, ad un aggravamento delle manifestazioni non motorie e, perciò, ad una riduzione della autonomia globale.

In una patologia cronica e degenerativa, in cui l'aspettativa di vita è normale, l'obiettivo principale diventa, quindi, perseguire il più alto livello di qualità di vita possibile. Il trattamento deve essere di tipo integrato, deve perciò considerare tutti gli aspetti della patologia, affrontandoli con multipli interventi, sia di natura farmacologica che di natura riabilitativa.

In questo, il progetto MIRT trova la più totale applicazione. Questa nuova frontiera riabilitativa, infatti, permette di affrontare in modo olistico e integrato tutti gli aspetti della patologia, intervenendo su più piani della persona e massimizzando così l'efficacia terapeutica.

La multidisciplinarietà è sicuramente uno dei principi chiave di questo trattamento riabilitativo. La partecipazione di molti professionisti sanitari all'interno del programma riabilitativo fa sì che le manifestazioni cliniche vengano affrontate, permettendo una valutazione globale del paziente e una presa in carico quanto più conforme alle sue necessità. Inoltre, la presenza di un'équipe multidisciplinare favorisce la percezione, nel paziente, di una maggior interazione tra i trattamenti e di un approccio condiviso tra i vari professionisti.

Anche l'aspetto di intensità è un concetto fondamentale per questo protocollo, ed è ben supportato dalla più recente letteratura. Concentrare la riabilitazione in un periodo di poche settimane e aumentare l'intensità in termini di trattamenti e sessioni riabilitative, è ciò che sostiene i miglioramenti nelle performance motorie, nella percezione dei disordini non motori e perciò nella qualità della vita. Cicli di periodi intensivi, organizzati 2/3 volte l'anno, permettono il mantenimento dei risultati e dei miglioramenti conseguiti nei cicli precedenti e nella presa in carico estensiva lungo tutto l'arco dell'anno.

Inoltre, l'inserimento all'interno del programma riabilitativo sia di attività individuali sia di attività in gruppo è una componente essenziale di questa metodica. Tramite l'intervento individuale si ha la possibilità di lavorare su aspetti specifici e singolari della persona, modulando ogni singola seduta sulle necessità del paziente e prediligendo la qualità della performance motoria e posturale. In questo senso trova grande applicazione il concetto Bobath; questa metodica, nonostante la scarsità di letteratura correlata alla malattia di Parkinson, si può applicare molto bene, soprattutto su tutti quegli aspetti del controllo posturale della parte assiale del corpo e su asimmetrie, rigidità, compensi, per prevenire le deformità posturali che minano l'equilibrio e la stabilità del paziente.

Con le attività di gruppo, invece, ci si concentra maggiormente sugli aspetti quantitativi della competenza motoria: sia con le attività ai macchinari sia con quelle a corpo libero. Questi interventi hanno lo scopo di potenziare altre competenze, quali la deambulazione, l'ampiezza dei movimenti, la propriocezione, la funzionalità nelle attività di vita quotidiana e altre ancora. In più, inserendo il paziente in un contesto di gruppo, si sfrutta la componente di interazione sociale e di motivazione: elemento essenziale per questa tipologia di pazienti.



Il contatto con persone con la stessa condizione patologica non solo favorisce uno scambio di esperienze e di strategie vincenti per la vita di tutti i giorni, ma anche fornisce un importante stimolo positivo per contrastare tutti quegli aspetti legati ai disturbi depressivi e del tono dell'umore.

Lo scopo della tesi era quello di esporre ed evidenziare l'efficacia di questa nuova frontiera riabilitativa rispetto alla consueta presa in carico del paziente con Parkinson, analizzando i principi e i fondamenti di tale metodica. In più, la descrizione del protocollo MIRT sviluppata nel terzo capitolo, vuole fornire un esempio di come questo tipo di intervento riabilitativo possa essere organizzato e fornito nella pratica clinica di tutti i giorni.

Sebbene in letteratura vi sia un consenso generale sul fatto che l'assistenza multidisciplinare dovrebbe essere il "gold-standard" nella gestione della malattia di Parkinson e di altre malattie croniche neurodegenerative, l'attuazione diffusa di tali modelli rimane limitata a causa di molti fattori. I principali ostacoli alla diffusione di questa pratica clinica sono: rappresentati da sistemi sanitari radicati in un modello tradizionale incentrato sul medico; dall'indisponibilità o ritardi nell'adozione di tecnologie che potrebbero supportare metodi alternativi di erogazione delle cure e dalla mancanza di solide evidenze, soprattutto sui dati relativi al rapporto costo-efficacia, a favore di questi modelli.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C, (2021 Jun 12), "*Parkinson's disease*". *Lancet*.;397(10291):2284-2303
2. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL., (2018 Dec 21), "*Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*". In: Stoker TB, Greenland JC, editors. (2018), "*Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*". Brisbane (AU): Codon Publications; Chapter 1
3. Simon DK, Tanner CM, Brundin P., (2020 Feb), "*Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology*". *Clin Geriatr Med*.;36(1):1-12.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. (2018), "*The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic*". *J Parkinsons Dis*.;8(s1): S3-S8.
5. Darweesh SKL, Raphael KG, Brundin P, Matthews H, Wyse RK, Chen H, Bloem BR. (2018), "*Parkinson Matters*". *J Parkinsons Dis*.;8(4):495-498.
6. Mehanna R, Jankovic J. (2019 Aug), "*Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life*". *Parkinsonism Relat Disord*.; 65:39-48.
7. Tanner CM, Comella CL. (2015 Feb), "*When brawn benefits brain: physical activity and Parkinson's disease risk*". *Brain*; 138(Pt 2):238-9.
8. Dickson DW. (2018 Jan), "*Neuropathology of Parkinson disease*". *Parkinsonism Relat Disord*.;46 Suppl 1(Suppl 1): S30-S33.
9. Dickson DW. (2012 Aug 1), "*Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology*". *Cold Spring Harb Perspect Med* ;2(8): a009258.
10. Tan AH, Lim SY, Lang AE. (2022 Aug) "*The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic*". *Nat Rev Neurol*.;18(8):476-495.
11. McGregor MM, Nelson AB. (2019 Mar 20), "*Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease*". *Neuron*.;101(6):1042-1056.
12. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W., (2021 May), "*Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease*". *Lancet Neurol*.;20(5):385-397.
13. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. (2013 Jan), "*EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*". *Eur J Neurol*.;20(1):16-34.
14. Williams DR, Litvan I., (2013 Oct), "*Parkinsonian syndromes*". *Continuum (Minneap Minn)*; 19(5 Movement Disorders):1189-212.
15. Dickson DW., (2012 Aug 1), "*Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology*". *Cold Spring Harb Perspect Med*; 2(8): a009258.
16. Deuschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK., (2018 Jan), "*Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective*". *Eur J Neurol*.;25(1):41-58.

17. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA. (2009 Dec), "*Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms*". *Lancet Neurol*; 8(12):1128-39.
18. Hess CW, Hallett M. (2017 Apr), "*The Phenomenology of Parkinson's Disease*". *Semin Neurol*;37(2):109-117.
19. Eisinger RS, Hess CW, Martinez-Ramirez D, Almeida L, Foote KD, Okun MS, Gunduz A., (2017 Oct), "*Motor subtype changes in early Parkinson's disease*". *Parkinsonism Relat Disord*.;43:67-72.
20. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M., (2001 Nov), "*Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*". *Brain* ;124(Pt 11):2131-46.
21. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS., (2013 Feb), "*Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management*". *CNS Drugs*.;27(2):97-112.
22. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, Bloem BR. (2011 Jun), "*Postural deformities in Parkinson's disease*". *Lancet Neurol*. 10(6):538-49.
23. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJ., (2011 Sep), "*The pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait in Parkinson's Disease*". *J Clin Neurosci*.;18(9):1154-7.
24. Simuni T, Sethi K., (2008 Dec), "*Nonmotor manifestations of Parkinson's disease*". *Ann Neurol*; 64 Suppl 2: S65-80.
25. Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A, (2013 Dec), "*Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease*". *Nat Rev Neurol*; 9(12):687-97.
26. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A., (2022 Jan), "*The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges*". *Lancet Neurol*; 21(1):89-102.
27. van der Marck MA, Kalf JG, Sturkenboom IH, Nijkrake MJ, Munneke M, Bloem BR., (2009 Dec), "*Multidisciplinary care for patients with Parkinson's disease*". *Parkinsonism Relat Disord*.;15 Suppl 3: S219-23.
28. You H, Mariani LL, Mangone G, Le Febvre de Nailly D, Charbonnier-Beaupel F, Corvol JC., (2018 Jul), "*Molecular basis of dopamine replacement therapy and its side effects in Parkinson's disease*". *Cell Tissue Res*.;373(1):111-135.
29. Post B, van der Eijk M, Munneke M, Bloem BR., (2011 Apr), "*Multidisciplinary care for Parkinson's disease: not if, but how!*" *Pract Neurol* ;11(2):58-61.
30. Radder DLM, de Vries NM, Riksen NP, Diamond SJ, Gross D, Gold DR, Heesakkers J, Henderson E, Hommel ALAJ, Lennaerts HH, Busch J, Dorsey RE, Andrejack J, Bloem BR., (2019 Feb), "*Multidisciplinary care for people with Parkinson's disease: the new kids on the block!*" *Expert Rev Neurother*.;19(2):145-157.
31. Lidstone SC, Bayley M, Lang AE., (2020 Jun), "*The evidence for multidisciplinary care in Parkinson's disease*". *Expert Rev Neurother*.;20(6):539-549.
32. Ferrazzoli D, Ortelli P, Zivi I, Cian V, Urso E, Ghilardi MF, Maestri R, Frazzitta G. (2018 Aug), "*Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study*". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;89(8):828-835.

33. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M, Uccellini D, Turla M, Comi C, Pezzoli G, Ghilardi MF. (2015 Feb), “*Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up*”. *Neurorehabil Neural Repair*; 29(2):123-31.
34. de Oliveira MPB, Lobato DFM, Smaili SM, Carvalho C, Borges JBC. (2021 Jul-Aug), “*Effect of aerobic exercise on functional capacity and quality of life in individuals with Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials*”. *Arch Gerontol Geriatr*; 95:104422
35. Li Y, Song H, Shen L, Wang Y., (2021 Mar), “*The efficacy and safety of moderate aerobic exercise for patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*” *Ann Palliat Med*; 10(3):2638-2649.
36. Johansson ME, Cameron IGM, Van der Kolk NM, de Vries NM, Klimars E, Toni I, Bloem BR, Helmich RC. (2022 Feb), “*Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial*”. *Ann Neurol*; 91(2):203-216.
37. Thumm PC, Maidan I, Brozgol M, Shustak S, Gazit E, Shema Shiratzki S, Bernad-Elazari H, Beck Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. (2018 May), “*Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease*”. *Gait Posture*; 62:384-387.
38. Bello O, Fernandez-Del-Olmo M. (2012 Feb), “*How does the treadmill affect gait in Parkinson's disease?*” *Curr Aging Sci*; 5(1):28-34.
39. Yang YR, Cheng SJ, Lee YJ, Liu YC, Wang RY. (2019 Jun 20), “*Cognitive and motor dual task gait training exerted specific training effects on dual task gait performance in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled pilot study*”. *PLoS One*.;14(6): e0218180.
40. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. “*Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease*”. *Lancet Neurol*. (2013 Jul); 12(7):716-26.
41. Ferrazzoli D, Ortelli P, Maestri R, Bera R, Gargantini R, Palamara G, Zarucchi M, Giladi N, Frazzitta G. (2017 Mar 31), “*Focused and Sustained Attention Is Modified by a Goal-Based Rehabilitation in Parkinsonian Patients*”. *Front Behav Neurosci*.; 11:56.
42. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. (2013 Jun), “*The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression*”. *Am J Phys Med Rehabil*.;92(6):523-32.
43. Frazzitta G, Bertotti G, Riboldazzi G, Turla M, Uccellini D, Boveri N, Guaglio G, Perini M, Comi C, Balbi P, Maestri R. (2012 Feb), “*Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up*”. *Neurorehabil Neural Repair*.;26(2):144-50.
44. Frazzitta G, Bertotti G, Uccellini D, Boveri N, Rovescala R, Pezzoli G, Maestri R. (2013), “*Short- and long-term efficacy of intensive rehabilitation treatment on balance and gait in parkinsonian patients: a preliminary study with a 1-year follow-up*”. *Parkinsons Dis*; 2013:583278.
45. Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, Riboldazzi G, Bera R, Fontanesi C, Rossi RP, Pezzoli G, Ghilardi MF. (2015 Apr 2), “*Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease*”. *J Clin Mov Disord*.;2:11.

46. Frazzitta G, Morelli M, Bertotti G, Felicetti G, Pezzoli G, Maestri R. (2012), “*Intensive rehabilitation treatment in parkinsonian patients with dyskinesias: a preliminary study with 6-month follow-up*”. *Parkinsons Dis.*; 2012:910454.
47. Michielsen M, Vaughan-Graham J, Holland A, Magri A, Suzuki M. (2019 Aug) “*The Bobath concept - a model to illustrate clinical practice*”. *Disabil Rehabil.*; 41(17):2080-2092.
48. McDonnell MN, Rischbieth B, Schammer TT, Seaforth C, Shaw AJ, Phillips AC. (2018 May) “*Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-BIG to improve motor function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*”. *Clin Rehabil.*; 32(5):607-618.
49. Farley BG, Koshland GF. (2005 Dec) “*Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease*”. *Exp Brain Res.*; 167(3):462-7.
50. Lefaivre SC, Almeida QJ. (2015 Feb) “*Can sensory attention focused exercise facilitate the utilization of proprioception for improved balance control in PD? Gait Posture*”. 41(2):630-3.
51. Miranda-Cantellops N, Tiu TK. (2022 May) “*Berg Balance Testing*”. In: *StatPearls*. (2022 Jan) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 8.
52. Kobayashi E, Himuro N, Takahashi M. (2017 Mar) “*Clinical utility of the 6-min walk test for patients with moderate Parkinson's disease*”. *Int J Rehabil Res.*; 40(1):66-70.
53. Browne W, Nair BKR. (2019 Jan) “*The Timed Up and Go test*”. *Med J Aust.*; 210(1):13-14.e1.
54. Jácome C, Cruz J, Oliveira A, Marques A. (2016 Nov) “*Validity, Reliability, and Ability to Identify Fall Status of the Berg Balance Scale, BESTest, Mini-BESTest, and Brief-BESTest in Patients With COPD*”. *Phys Ther.*; 96(11):1807-1815.
55. Di Carlo S, Bravini E, Vercelli S, Massazza G, Ferriero G. (2016 Jun) “*The Mini-BESTest: a review of psychometric properties*”. *Int J Rehabil Res.*; 39(2):97-105.

## SITOGRAFIA

- <https://www.studioerre.bs.it/it/mirt>
- <https://www.physio-pedia.com/home/>