

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO
SUI SINTOMI MOTORI E NON MOTORI
DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

Relatore: Prof. Gerardo Bosco

Correlatore: Prof Aram Megighian

Laureanda: Maria Cristina Menti

N° di matricola: 1094733

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

• INTRODUZIONE	pag. 2
• CAPITOLO 1: GENERALITÀ DELLA MALATTIA DI PARKINSON	3
1.1 ANATOMIA DEI GANGLI DELLA BASE.....	3
1.2 FISIOPATOLOGIA E SINTOMATOLOGIA.....	7
1.3 EZIOGENESI.....	10
1.4 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO ATTUALE DELLA MALATTIA DI PARKINSON	11
• CAPITOLO 2: EVIDENZE DEI BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO E MALATTIA DI PARKINSON.....	13
2.1 BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI SINTOMI MOTORI ...	14
2.2 BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI SINTOMI NON MOTORI.....	23
2.3 RUOLO PREVENTIVO, NEUROPROTETTIVO E NEURORESTORATIVO DELL'ESERCIZIO FISICO	27
• CAPITOLO 3: DUAL-HIT HYPOTHESIS: UNA MODERNA IPOTESI NELLO SCENARIO DELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	32
3.1 DUAL-HIT HYPOTHESIS:IL RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE	33
3.2 RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO ALL'INTERNO DELLA DUAL-HIT HYPOTHESIS.....	35
• DISCUSSIONE	38
• CONCLUSIONI	41
• BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson è la seconda malattia neurodegenerativa più comune al mondo dopo la malattia di Alzheimer. L'11 aprile di ogni anno ricorre la giornata mondiale per la lotta contro il Parkinson.

Negli Stati Uniti l'incidenza stimata è del 1,5% per anno negli adulti di età maggiore 65 anni, il totale stimato dei pazienti attuali è di un milione (Alberts, Rosenfeldt, 2020). La malattia di Parkinson è in continuo aumento e secondo la stima dell'OMS entro il 2030 i pazienti mondiali saranno duplicati. In Italia non esiste un registro ufficiale nazionale dei malati, esistono dei registri regionali più o meno datati, ma le stime più attuali sono fornite dalle associazioni italiane per la lotta contro il Parkinson. Secondo l'associazione Parkinsonlive (www.parkinsonlive.it) i pazienti italiani rasentano il mezzo milione (l'ultimo dato nazionale che certifica 250.000 malati risale al 2016).

Come dimostrano i dati, i pazienti Parkinson (PD) continueranno ad aumentare in parallelo con l'aumentare dell'aspettativa di vita media, pertanto è importante trovare delle strategie efficaci sia in ottica preventiva sia in ottica di trattamento della sintomatologia poiché sappiamo che non esiste una vera e propria cura. Lo scopo di questa tesi è di argomentare il ruolo benefico dell'esercizio fisico su tutti i sintomi della malattia di Parkinson e, in virtù di questo, suggerire una strategia di trattamento sintomatico che comprenda una *routine* di allenamento complementare alla terapia farmacologica.

Nel capitolo 1 esporrò le generalità della malattia di Parkinson (anatomia, fisiopatologia, sintomatologia, eziologia e terapia attuale), nel capitolo 2 analizzerò le evidenze scientifiche dei benefici dell'esercizio fisico sui sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson, nel capitolo 3 accennerò a una recente teoria sull'eziologia e la fisiopatologia della malattia. Nella discussione, dopo una mia personale analisi di quali sono i fattori che limitano l'adesione dei pazienti PD all'attività fisica, esporrò quello che penso si possa fare molto precocemente per migliorare i

sintomi dei pazienti. Sulla base dei dati esposti penso si possa affermare che l'esercizio fisico rappresenta una strategia vincente per migliorare la qualità della vita dei pazienti PD.

CAPITOLO 1: GENERALITA' DELLA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 ANATOMIA DEI GANGLI DELLA BASE

I gangli della base sono delle ampie aree subcorticali del sistema motorio che svolgono un ruolo di controllo sul movimento volontario. La loro azione è differente da quella del cervelletto (altra struttura di controllo motorio) in quanto i gangli della base sono coinvolti nella fase di preparazione del movimento volontario che precede l'attivazione della corteccia motoria primaria e coinvolge le aree premotorie che si trovano nel lobo frontale. Una lesione degenerativa dei gangli della base (precisamente la *Substantia nigra*) è alla base del morbo di Parkinson.

I gangli della base ricevono gli *input* eccitatori prevalentemente dalla corteccia cerebrale e il loro *output* è inibitorio sui neuroni talamo-corticali del nucleo talamico anteriore. Comprendono diversi nuclei interconnessi con il proencefalo, il diencefalo e il mesencefalo. La loro funzione, inizialmente considerata prevalentemente motoria, è stata più recentemente riconsiderata. Attualmente sono identificati nei gangli della base dei *loop* circuitali paralleli di tipo motorio, cognitivo e mnemonico che nell'insieme sarebbero coinvolti nella valutazione dei vantaggi e degli svantaggi di una risposta comportamentale adattativa (*goal directed action*). Questa valutazione produrrebbe la scelta del miglior modulo motorio per l'esecuzione dell'azione volontaria, cioè del modulo motorio che permette il raggiungimento del massimo vantaggio. In questo contesto i gangli della base assumono un ruolo nella fase di pianificazione del movimento e nella fase di *decision-making*. Le alterazioni motorie che accompagnano le patologie nervose che interessano i gangli della base, sono quindi la conseguenza della loro funzione. Nell'individuo affetto da morbo di Parkinson non si osserva mai una paralisi o paresi come nelle lesioni delle vie corticospinali (vie di esecuzione dell'azione), bensì un rallentamento e un'indecisione sul modulo motorio da utilizzare. Di qui il rallentamento e l'indecisione che si osserva

nella risposta motoria volontaria (difficoltà ad iniziare o terminare un'azione, difficoltà a cambiare l'azione una volta intrapresa un'altra).

Il complesso dei gangli della base è costituito da striato (composto da caudato, *putamen*, *nucleus accumbens*), nucleo subtalamico (STN), globo pallido diviso in globo pallido interno (GPi), globo pallido esterno (GPe) e globo pallido ventrale (VP), e per ultima, la *substantia nigra* composta da *pars reticulata* (SNpr) e *pars compacta* (SNpc). Lo striato e STN ricevono *input* principalmente esterni al complesso dei gangli della base (dalla corteccia motoria), lo striato riceve *input* anche dal nucleo subtalamico, mentre gli *output* originano dal GPi e dalla SNpr verso il nucleo subtalamico e il tronco encefalico. Il sistema motorio e sensoriale non forniscono alcun *input* diretto ai gangli e nessun *output* dei gangli è indirizzato direttamente al circuito motorio spinale. Ogni componente dei gangli della base differisce dall'altro sia a livello biochimico sia per funzionalità:

- **striato**: lo striato si trova nel proencefalo, comprende il caudato e il *putamen* (insieme il neostriato) e il *nucleus accumbens* (striato ventrale). È così chiamato a causa dei filamenti degli assoni che, attraversandolo, gli conferiscono un aspetto a strisce. Comprende quattro tipi diversi di neuroni: i neuroni medi spinosi, 90%-95% della popolazione neuronale, che hanno un grosso albero dendritico e assoni collaterali locali, utilizzano acido gamma-aminobutirico come neurotrasmettitore (GABA) e costituiscono l'*output* inibitorio dello striato verso GP e SN, mentre gli altri neuroni dello striato sono i neuroni grandi non spinosi, i neuroni piccoli non spinosi, i neuroni medi non spinosi, tutti e tre interneuroni che differiscono tra loro per aspetto e tipo di neurotrasmettitore. (in ordine acetilcolina, GABA, somatostatina).¹ Lo striato riceve la maggior parte degli *input* dalla corteccia cerebrale che raggiungono gli alberi dendritici molto ramificati dei neuroni medi spinosi formando delle sinapsi eccitatorie di tipo glutammatergico. Le proiezioni sono organizzate in modo topografico anche se una singola area della corteccia proietta su più aree dello striato creando una complessa sovrapposizione di *input*. Lo striato riceve anche *input* glutammatergici dai nuclei del talamo intralaminare e ventrolaterale, colinergici dai neuroni grandi non spinosi, GABA, *substantia P* e encefalina dai neuroni medi spinosi adiacenti, GABA dai piccoli interneuroni e una grossa quantità di *input* dopaminergici dalla SNpc (*input* dopaminergici che trovano due

famiglie di recettori nello striato, la famiglia D1 riceve *input* eccitatori, la famiglia D2 riceve *input* inibitori). È proprio il malfunzionamento di questi ultimi *input* dopaminergici ad essere caratteristico nella malattia di Parkinson;

- **nucleo subtalamico (STN)**: il nucleo subtalamico si trova a cavallo tra il diencefalo e il mesencefalo, ventralmente in connessione col talamo, lateralmente e rostralmente con il nucleo rosso. Il STN riceve *input* eccitatori glutamminergici dalla corteccia frontale, prevalentemente dal lobo frontale, con un grosso contributo delle aree motorie (corteccia motoria primaria, corteccia premotoria, corteccia motoria supplementare e lobo frontale oculare), riceve anche *input* inibitorio GABA proveniente da GPe. L'*output* di STN è eccitatorio glutamatergico (a differenza di quello dello striato che è inibitorio), verso i neuroni del GPi e SNpr, ed è più veloce dell'*output* dello striato;

- **il globo pallido (GP)**: il globo pallido si trova in connessione medialmente con il *putamen* e rostralmente con l'ipotalamo, un tratto fibrotico chiamato lamina midollare interna lo divide in globo pallido segmento interno (GPi) e globo pallido segmento esterno (GPe). Il GPi è composto principalmente da grossi neuroni inibitori gabaergici che scaricano fuori dal complesso dei gangli della base. Riceve *input* principalmente da striato e STN, dal primo riceve *input* inibitorio contenente GABA (*substantia P* e dinorfina), dal secondo riceve *input* eccitatorio contenente glutammato. L'*input* proveniente dallo striato avvolge diversi neuroni del GPi prima di concentrare la propria terminazione su un singolo neurone, mentre l'*input* proveniente da STN è divergente poiché ogni assone dell'STN è in connessione con più neuroni del GPi. L'*output* del GPi usa GABA come neurotrasmettitore, è inibitorio verso il talamo e il tronco encefalico, inoltre gli assoni collaterali scaricano anche nell'area in connessione con il mesencefalo. Il GPi viene associato funzionalmente, istochimicamente, per dimensione cellulare e per connessioni anatomiche alla *substantia nigra pars reticulata* (SNpr). Infatti come il GPi contiene grandi neuroni che scaricano fuori dai gangli della base, riceve i medesimi *input* dallo striato e da STN. L'*output* della SNpr è inibitorio, principalmente verso la parte ventro-laterale del talamo e verso la parte ventro-anteriore del talamo. Entrambi questi siti sono in connessione con la corteccia premotoria e prefrontale;

- **globo pallido esterno (GPe)**: riceve gli *input* e manda i propri *output* alle altre componenti dei gangli della base. Come il GPi, il GPe riceve *input* inibitorio dallo striato e eccitatorio da STN ma, diversamente da GPi, l'*input* striatale contiene GABA e encefalina ma non substantia P. La maggior parte degli *output* di GPe è verso STN. Inoltre esiste un *output* inibitorio monosinaptico GABAergico da GPe verso GPi e SNpr e delle proiezioni GABAergiche verso lo striato. Così i neuroni del GPe sono nella posizione di poter esercitare un ruolo inibitorio sia sullo striato e su STN sia su GPi e SNpr, in questo modo sembrano poter regolare l'attività del complesso dei gangli della base opponendosi, limitandola o enfatizzandola a seconda della loro frequenza di scarica;

- **substantia nigra pars compacta (SNpc)**: è la struttura più studiata dei gangli della base poiché è fatta da grandi cellule contenenti dopamina (DA) che vanno incontro a degenerazione nella malattia di Parkinson. Riceve i propri *input* inibitori GABAergici dallo striato e probabilmente altri *input* difficili da riconoscere a causa della sovrapposizione dei dendriti dei neuroni di SNpc e SNpr. I neuroni DA proiettano su tutto il caudato e *putamen* ma, i neuroni proiettano sullo stesso circuito da cui hanno ricevuto l'*input* striatale o su circuiti adiacenti. La loro azione è possibile poiché nello striato i neuroni medi spinosi hanno nell'albero dendritico delle terminazioni dopaminergiche contenenti tutte le famiglie dei recettori della dopamina (D1, D2, D3, D4, D5).

Riassumendo, i circuiti funzionali interni ai gangli della base sono principalmente tre. Il circuito che parte dallo striato con proiezione convergente e inibitoria verso i nuclei degli *output* dei gangli della base (GPi e SNpr), è chiamata via diretta (*direct pathway*). Il circuito che parte da STN con proiezione veloce, divergente, e eccitatoria verso i nuclei degli *output* dei gangli della base (GPi e SNpr), è chiamata via iperdiretta (*hyperdirect pathway*). Inoltre, i circuiti reciproci interni ai gangli della base hanno un ruolo di *feedback* positivo o negativo e possono regolare l'azione dell'intero complesso dei gangli della base, in particolare, il circuito striato-GPe-STN-Gpi e SNpr è chiamata via indiretta (*indirect pathway*). L'insieme del complesso dei gangli della base riceve *input* dalla corteccia cerebrale e proietta un *output* inibitorio da due strutture dei gangli, globo pallido interno e *substantia nigra pars reticulata*, verso le aree motorie del tronco encefalico e del talamo.

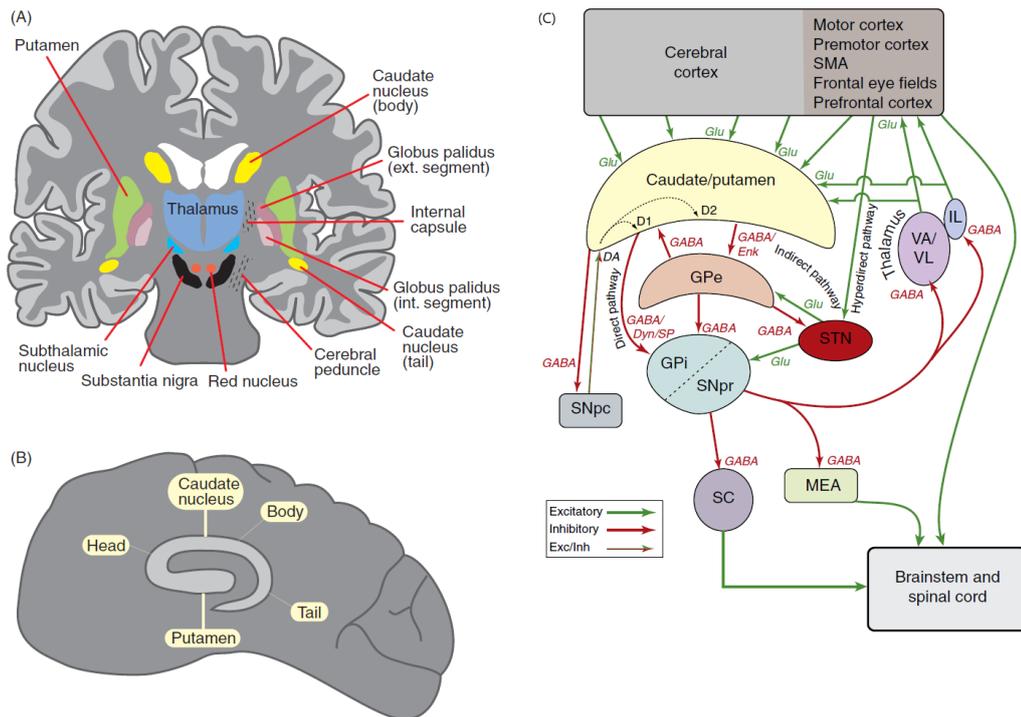


Figura 1 Posizione dei gangli della base nel cervello umano - (A) Sezione coronale. (B) Sezione para-sagittale. (C) Schema semplificato dei circuiti dei gangli della base (da "Fundamental neuroscience, fourth edition, 2013, Elsevier, chapter 29, p. 654)

1.2 FISIOPATOLOGIA E SINTOMATOLOGIA

Fisiopatologicamente il PD è caratterizzato da una degenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra pars compacta* SNpc. Questa, a differenza della *pars reticulata*, è composta da grandi cellule contenenti un pigmento, la neuromelanina, che conferisce un aspetto scuro alla *substantia nigra pars compacta* (da cui il nome *substantia nigra*) e che pare essere un prodotto ossidativo della dopamina. Infatti queste cellule sono le uniche all'interno del complesso dei gangli della base che contengono dopamina, proiettano i propri *output* sulle cellule con recettori dopaminergici topograficamente sul nucleo caudato e sul *putamen*, ma anche sulle cellule dello stesso circuito dello striato da cui ricevono *input* o su circuiti ad esso adiacenti. Pertanto, sembrano modulare l'attività neuronale interna ai circuiti dei gangli della base attraverso quella che viene chiamata via indiretta: infatti all'interno dello striato sono presenti due tipi di popolazione di cellule contenenti recettori dopaminergici che, a seconda del tipo di recettore che contengono

(ne esistono cinque famiglie, D1-D5, ma possono essere ricondotte a due grandi famiglie per funzionalità), possono modulare l'attività dei neuroni dello striato inibendola o enfatizzandola, famiglia D1 a *input* eccitatorio, famiglia D2 a *input* inibitorio.

Nel morbo di Parkinson i neuroni dopaminergici della *substantia nigra pc* presentano accumuli citoplasmatici di proteine aggregate definiti corpi di Lewis. Inoltre, sulla base di *marker* metabolici, sono evidenti sintomi derivanti dallo stress ossidativo quali la deplezione di glutatione, depositi di ferro, aumentati *marker* di perossidazione lipidica, diminuzione dell'espressione e dell'attività del complesso mitocondriale I nel sistema nervoso centrale (*marker* specifico per il PD visto che non è stato riscontrato in nessuna altra patologia neurodegenerativa).

La sintomatologia comprende sia disturbi nel movimento e nel controllo motorio, sia disturbi non motori. A livello motorio il malato di PD in fase adulta presenta tutti i seguenti sintomi (*motor symptoms MS*):

- 1) tremore a riposo degli arti, più pronunciato nella parte distale, spesso asimmetrico che scompare/si riduce durante un movimento e durante il sonno;
- 2) bradicinesia: lentezza nei movimenti che può rendere particolarmente difficile compiere azioni della vita quotidiana come vestirsi, scrivere, cucire;
- 3) acinesia: scarsità dei movimenti;
- 4) rigidità muscolare causata da un'eccessiva e continua contrazione muscolare;
- 5) postura instabile e difficoltà nell'equilibrio e conseguente *fear of falling*. Sappiamo che quella che noi chiamiamo postura è il risultato della collaborazione delle strutture che compongono il sistema tonico posturale (occhio, orecchio interno, piede, apparato stomatognatico e endorecettori dell'apparato locomotore), che permettono di mantenere la stabilità sia statica che dinamica. Pertanto ci si potrebbe aspettare che i problemi di instabilità dei pazienti derivino da una disfunzione a uno o più elementi del sistema tonico posturale, ad esempio, generalmente la postura dinamica instabile si associa a disturbi vestibolari che i pazienti PD però non presentano. Da uno studio del 2012 dove si comparano i risultati ottenuti al *Romberg*

balance test su pedana stabilometrica tra un gruppo di giovani pazienti PD idiopatico e un gruppo di controllo sano, gli autori, Ickenstein et al, ipotizzano una diversa causa dell'instabilità dei pazienti. Lo studio prevedeva che tutti i pazienti, dopo aver preso regolarmente la terapia farmacologica, venissero posti sulla pedana stabilometrica e fossero prese due misurazioni al *Romberg test*, una ad occhi aperti e una ad occhi chiusi; per questo studio, gli autori utilizzarono un test modificato che prevedeva le braccia sollevate orizzontalmente con i palmi rivolti al soffitto, questo per creare uno spostamento in avanti del centro di gravità e per dare una distrazione mentale ai soggetti dello studio. Dai risultati ottenuti, gli autori ipotizzano che le alterazioni posturali potrebbero essere la conseguenza del malfunzionamento del centro locomotore mesencefalico, cioè che l'instabilità dinamica durante la locomozione sarebbe la conseguenza di un'alterata sequenza cinematica risultante da un alterato controllo corticale abbinato a una scarsa capacità della regione locomotrice mesencefalica di reagire a questa alterazione. L'instabilità statica, invece, potrebbe essere legata ad alterazioni delle risposte riflesse reticolo spinali con il possibile cointeressamento dei neuroni reticolo spinali alla degenerazione parkinsoniana o conseguenza dell'alterato controllo del tono muscolare (rigidità) agonista ed antagonista. Inoltre, l'instabilità posturale non è soggetta a miglioramenti dati dal farmaco L-dopa (Beuter et al, 2008), ma può essere migliorato da un appropriato *balance training*, come vedremo successivamente.

I disturbi non motori (*non motor symptoms* NMS) comprendono sia disturbi psichiatrici, sia disturbi cognitivi sia disturbi autonomici e si manifestano prima dei sintomi motori (Trouw et al, 2008):

- 1) disturbi psichiatrici: ansia, apatia, depressione, stanchezza, psicosi;
- 2) disturbi cognitivi: deficit della memoria, disturbi esecutivi, afasia (disturbo non motorio in cui concorre anche il ruolo della bradicinesia, in quanto la locuzione è un atto motorio), problemi nelle abilità visuospatiali;
- 3) disturbi autonomici: i disturbi autonomici sono stati osservati già nella prima descrizione della malattia di Parkinson ad opera di James Parkinson nel 1817. La

manifestazione di questi sintomi è mutevole poiché dipende da quale componente del sistema nervoso autonomo sia danneggiata, enterico, parasimpatico colinergico, simpatico colinergico, simpatico noradrenergico, ormone adrenomidollare (Truong et al,2008). I disturbi autonomici comprendono: costipazione e altri disturbi gastrointestinali, disfunzioni della vescica e incontinenza urinaria, vertigini ortostatiche o post-prandiali, intolleranza al caldo o al freddo, disturbi cardiovascolari e ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali, disturbi olfattivi, disfunzioni nella sudorazione (ipo o iper idrosi).

4) disturbi del sonno: sonno frammentato, insonnia, disfunzioni della fase REM del sonno, sonnolenza diurna, attacchi di sonno.

1.3 EZIOGENESI

Sebbene l'eziologia della malattia di Parkinson non sia del tutto chiara, è ormai accettata l'ipotesi di un'origine multifattoriale della malattia, in cui interagiscono componenti ambientali e genetiche. Possibili fattori eziologici sono l'ereditarietà, lesioni cerebrali, infezioni, neurotossine endogene, fattori ambientali, alterate espressioni geniche. (Istituto Superiore della Sanità I.S.S.). In altre parole, non è chiara l'eziologia della malattia di Parkinson ma principalmente si distinguono due origini di essa, una dovuta a familiarità genetica (5%-10% dei casi) e una a insorgenza spontanea/idiopatica (il restante 95% dei casi).

Quando parliamo di Parkinson familiare intendiamo che la storia familiare positiva alla malattia può avere carattere ereditario e quindi aumentare il rischio della sua insorgenza. Forme ereditarie della malattia sono causate da mutazioni identificate per i seguenti geni: alfa-sinucleina (il più importante), parkina, dardarina, DJ-1. Le alterazioni nella manipolazione delle proteine derivanti da queste mutazioni geniche, sembrano essere centrali nella patogenesi del Parkinson familiare.

Il Parkinson spontaneo invece, ha un'eziologia più complessa e multifattoriale. Ad esempio la sostanza MPTP, una delle responsabili della nascita dei sintomi, è contenuta in prodotti chimici industriali destinati comunemente all'agricoltura. L'esposizione a insetticidi, erbicidi, fungicidi contenenti la sostanza può avvenire sia per

contatto diretto che per inalazione. Altra causa è l'insorgenza di gradienti metallici nella SNpc con mancanza di risposte omeostatiche che può portare al danno ossidativo: l'esposizione cronica a metalli come manganese, ferro, alluminio e piombo dunque, possono contribuire all'insorgenza della malattia. Anche solo alti livelli di stress ossidativo per lungo periodo possono giocare un ruolo eziologico. Inoltre le abitudini alimentari potrebbero avere un ruolo sull'insorgenza della malattia: cibi ricchi di grassi animali, saturi o insaturi, incidono positivamente sullo sviluppo della malattia mentre pare che cibi come noci, legumi e caffè abbiano un ruolo protettivo. In conclusione, esistendo diverse cause dell'insorgenza della malattia di Parkinson, sarebbe interessante collegare tutti i geni multipli e le cause sporadiche in un unico percorso biochimico comune così da elaborare un quadro eziologico globale e, forse, sulla base di questo trovare una strategia d'intervento prima dell'insorgenza della malattia. Infatti, come spiegherò in seguito, attualmente non esiste una vera e propria cura della malattia. La terapia clinica, farmacologica e no, si basa sul trattamento sintomatico e sul rallentamento della degenerazione delle cellule dopaminergiche ma non è né rigenerativa né risolutiva.

1.4 TRATTAMENTO ATTUALE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Attualmente non esiste una terapia risolutiva in grado di arrestare la malattia, e i pazienti affetti da morbo di Parkinson sono purtroppo destinati a disabilità sempre maggiori mano a mano che il processo degenerativo cronico avanza. Le strategie terapeutiche adottate hanno pertanto un'efficacia sintomatica, mirata al controllo dei sintomi, senza capacità di interferire, modificandola, il decorso della malattia.

Il trattamento farmacologico si basa sulla somministrazione del farmaco L-dopa, un precursore della dopamina in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. La posologia del trattamento varia da persona a persona a seconda della valutazione clinica del medico e la terapia è corretta e adattata regolarmente dal medico curante durante il decorso della malattia. La terapia farmacologica a lungo termine perde di efficacia sia per l'aggravarsi dei sintomi sia per una progressiva riduzione della risposta del paziente, inoltre, la risposta giornaliera al farmaco può variare per fattori legati alla sua emivita e quindi alle concentrazioni di principio attivo in circolo. Nei

pazienti in stadio avanzato della malattia, quando il trattamento farmacologico perde quasi del tutto la sua efficacia, è risultato efficace un trattamento neurochirurgico chiamato *deep brain stimulation* (DBS). L'intervento neurochirurgico consiste nell'impianto di microscopici stimolatori (simile al *pacemaker* cardiaco) all'interno dell'encefalo a livello dei gangli della base collegati ad un controllore esterno che regola la frequenza e l'intensità della stimolazione. Fisiologicamente consiste in una stimolazione cronica e continua dei nuclei del subtalamo che riducono drasticamente tremore a riposo, bradicinesia, discinesia e rigidità, i sintomi motori cardinali del PD. La DBS convenzionale ha bisogno di una fase di calibrazione iniziale e di un controllo e correzione delle frequenze regolare ad opera del medico, ed è per questo che si sta studiando la possibilità di un miglioramento del trattamento chiamato *deep brain stimulation* adattativa (Habets, Heijmans et al, 2018). Consiste nello stesso tipo di intervento ma con un impianto senza controllore esterno che, in maniera automatica, adatta la frequenza e l'intensità della stimolazione alla situazione clinica fluttuante del paziente; questo tipo di impianto rappresenterebbe un grande miglioramento rispetto all'impianto convenzionale per la qualità di vita dei pazienti parkinsoniani.

Premesso che, come ho detto inizialmente non esiste una terapia risolutiva che arresti la malattia, e che sia la terapia farmacologica a vita sia l'intervento chirurgico sono vincolanti e invasivi nella vita del paziente, è chiaro che siano da indagare e promuovere altre strategie non farmacologiche e non invasive per il trattamento dei sintomi del Parkinson. La ricerca scientifica ha ampiamente dimostrato il ruolo positivo dell'esercizio fisico sui pazienti parkinsoniani sia nel trattamento dei sintomi motori sia in quello dei sintomi non motori. Lo scopo di questa tesi è fare chiarezza se sulla base degli studi effettuati si possa ipotizzare che l'attività fisica, come terapia integrata al trattamento farmacologico attuale, possa ridurre gli effetti degenerativi della malattia e se possa addirittura avere un ruolo nella prevenzione della stessa.

CAPITOLO 2: EVIDENZE DEI BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO E MALATTIA DI PARKINSON

Storicamente le prime raccomandazioni per la pratica regolare dell'esercizio fisico nei malati di Parkinson nell'ottica di migliorare la propria condizione e di rallentare il processo degenerativo della malattia, risalgono al 1899 quando Charcot nel suo manuale "*Manual of Disease of the Nervous System*" riconosce per la prima volta che l'esercizio fisico abbia un potenziale effetto benefico sulla malattia; scrive infatti "*life should be quiet and regular, freed, as far as may be, from care and work*" e raccomanda la pratica regolare di attività fisica a bassa intensità e focalizzata sull'implemento del *range of motion* dei movimenti. Queste raccomandazioni si basavano largamente sull'esperienza più che sulle evidenze scientifiche, tanto che fino agli anni 80' l'attività fisica proposta era ancora a bassa intensità e non esistevano linee guida specifiche per la pratica dell'attività fisica come medicina integrata al trattamento farmacologico del morbo di Parkinson. Dagli anni 80' in poi il ruolo dell'attività fisica nella patologia è stato ampiamente indagato dalla ricerca scientifica che ad oggi può dimostrare indiscutibilmente che questa, se praticata regolarmente e a lungo termine, migliora i sintomi del morbo di Parkinson aumentando radicalmente la qualità della vita dei pazienti. È stato dimostrato infatti nei modelli animali trattati farmacologicamente con MPTP e 6-OHDA (sostanze che provocano una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra*) che l'esercizio fisico rallenta la degenerazione delle cellule dopaminergiche; in particolare i topi trattati farmacologicamente e sottoposti, dopo la somministrazione della tossina, ad attività fisica (corsa nella ruota) hanno una minore degenerazione delle cellule dopaminergiche nel tempo rispetto ai topi trattati farmacologicamente allo stesso modo ma senza la possibilità di compiere attività fisica. Inoltre è stato dimostrato nei modelli animali un ruolo addirittura preventivo dell'attività fisica sull'incidenza del morbo di Parkinson di cui parlerò in seguito. (Zigmond, Smeyne, 2013).

Nell'uomo l'esercizio fisico ha ormai un ruolo più che dimostrato nel miglioramento della condizione dei malati di Parkinson: infatti l'attivazione nervosa (misu-

rata con risonanza magnetica funzionale) durante l'esercizio fisico nei pazienti riflette quella dovuta all'azione del farmaco L-dopa e i pazienti che inseriscono nella loro routine un programma di allenamento a lungo termine sono in grado di diminuire la dose del farmaco somministrato. La ricerca scientifica porta evidenze del beneficio dell'esercizio fisico sia sui sintomi motori della malattia che su quelli non motori. I risultati variano a seconda del tipo di attività, della frequenza, della durata e dell'intensità.

2.1. BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI SINTOMI MOTORI

Sono stati indagati, studiati e sperimentati vari tipi di attività fisica nei soggetti parkinsoniani nell'ottica di migliorare i sintomi motori connessi alla malattia. Più sopra ho elencato i sintomi motori clinicamente ma non ho sottolineato come questi si traducano in un quadro complessivo molto peggiore se consideriamo il paziente parkinsoniano globalmente nelle sue abilità motorie. Il tremore a riposo e la lentezza dei movimenti *in primis* portano il paziente a diventare sedentario, la postura instabile e lo scarso controllo motorio porta il paziente ad avere paura di cadere durante la locomozione e questa paura, come una reazione a catena, induce il paziente a camminare molto lentamente e con una postura scorretta (quella che lo fa sentire più sicuro), o addirittura a non camminare; l'equilibrio precario e la mancanza di stabilità li rende insicuri in ogni situazione e posizione scoraggiandoli ulteriormente nel compiere qualunque attività della vita quotidiana e no; la rigidità dei muscoli comporta una drastica riduzione del *range of motion* e quindi una bassa mobilità. Se a tutto questo aggiungiamo i sintomi non motori della sfera psichiatrica (ansia, apatia e depressione), di cui parleremo in seguito, associati poi alla tendenza all'isolamento in conseguenza della situazione di disagio dei pazienti, è subito evidente la complessità di fattori da affrontare nel proporre esercizio fisico ai malati parkinsoniani: oltre a dover individuare una gamma di attività funzionali al miglioramento di tutti i deficit motori elencati sopra, l'attività deve risultare il più possibile confortevole e coinvolgente per i pazienti in modo da indurli ad iniziare, prevenire un loro precoce abbandono della terapia stessa, ma anche a far entrare l'eser-

cizio fisico nella loro *routine* poiché sappiamo che solo un programma a lungo termine porta i benefici auspicati e che in sole quattro settimane di inattività quasi tutti i miglioramenti sono persi. Di seguito cercherò di riassumere i benefici dell'esercizio fisico sui sintomi motori in base alla tipologia di attività.

a. **esercizio aerobico.** Nei modelli animali l'esercizio aerobico induce dei cambiamenti cerebrali positivi per la riduzione dei sintomi del Parkinson: aumenta i recettori D2 postsinaptici, regola le proteine di trasporto della dopamina, riduce la trasmissione di glutammato. (Van der Kolk, King, 2013) Nell'essere umano non abbiamo ancora evidenze scientifiche tali da poter affermare che avvenga la stessa cosa ma possiamo ipotizzare che esista un meccanismo simile. Non è ancora chiaro quale sia l'intensità, la frequenza, la durata, e il mezzo migliore per la somministrazione dell'esercizio aerobico ai pazienti PD. In particolare, il parametro dell'intensità ha dato diversi risultati: in uno studio del 2015, gli autori (Shulman et al) comparano i risultati ottenuti da due gruppi di pazienti PD sottoposti a allenamento aerobico al *treadmill* tre volte a settimana per tre mesi, il primo gruppo per 30' a sessione ad alta intensità (70%-80% frequenza cardiaca riserva), il secondo gruppo per 50' a sessione a bassa intensità (40%-50% frequenza cardiaca di riserva). I risultati ottenuti mostrano un significativo miglioramento cardiovascolare (entrambi i gruppi hanno aumentato la VO2max del 7%-8%), e un significativo aumento della velocità dell'andatura misurata con test di 6' di camminata al *treadmill*. L'aumento della velocità dell'andatura è stata nettamente migliore nel gruppo di allenamento a bassa intensità (aumento del 12%), rispetto a quella del gruppo ad alta intensità (aumento del 6%) suggerendo che l'allenamento a bassa intensità risulta più efficace di quello ad alta intensità in termini di miglioramento dei sintomi motori; nello studio gli autori non riportano miglioramenti dei sintomi non motori dei pazienti. In un altro studio invece, gli autori (Rosenfeldt et al, 2021) mettono in relazione il miglioramento di alcuni sintomi non motori con l'allenamento ad alta intensità di un gruppo di pazienti PD: il gruppo sperimentale di 50 pazienti PD si sottoponeva ad allenamento aerobico al cicloergometro tre volte a settimana per otto settimane ad alta intensità (60%-80% frequenza cardiaca di riserva) per 40' esclusi riscaldamento e defaticamento. I risultati mostrano un miglioramento dei sintomi motori e

del livello di fitness cardiovascolare, ma soprattutto un miglioramento dell'elaborazione processuale delle informazioni (un deficit di esso è uno dei sintomi non motori del PD) perdurato per otto settimane dopo l'intervento, e un pattern di attivazione cerebrale (misurato con risonanza magnetica funzionale) simile al pattern di attivazione cerebrale data dal farmaco L-dopa. Gli autori ipotizzano che l'alta intensità dell'esercizio aerobico sia necessaria non tanto per il miglioramento dei sintomi motori, che si ottengono anche con allenamenti a intensità minore, quanto per indurre i cambiamenti corticali nei pazienti PD. Per quanto riguarda i mezzi di allenamento, la scelta oscilla tra la camminata al *treadmill* e la pedalata al cicloergometro. La camminata al *treadmill*, rispetto alla camminata su strada, consente al paziente di praticare esercizio fisico in modo assistito, avendo la possibilità sia di scaricare parte del peso sia di poter interrompere l'attività al bisogno: questo è particolarmente vantaggioso per i pazienti poiché si sentono più sicuri durante l'attività. Infatti, il *treadmill* è risultato efficace nell'indurre i pazienti a modificare i parametri di velocità e lunghezza del passo, cosa che su strada risulta difficile per la loro paura di cadere e per l'ansia che si accompagna a ciò. Il cicloergometro, invece, risulta efficace nel miglioramento della fitness cardiovascolare ma, chiaramente, non incide direttamente sul miglioramento della stabilità o della velocità durante la deambulazione, né sulla lunghezza del passo. Il cicloergometro quindi, risulta essere meno benefico rispetto al *treadmill* ma può essere utile ad iniziare un programma di esercizio fisico per i pazienti particolarmente spaventati da possibili cadute e oscillazioni durante la camminata (Alberts, Rosenfeldt, 2020). In una recente *review* del 2020 gli autori, Alberts, Rosenfeldt, propongono un protocollo universale per la somministrazione di esercizio aerobico per i pazienti PD senza patologie aggiuntive: frequenza dell'esercizio tre volte a settimana minimo, durata 40' dell'esercizio principale a cui sommare il tempo di riscaldamento e defaticamento, intensità 60%-80% della frequenza cardiaca di riserva oppure 14-17 punti sulla scala di Borg20. In conclusione, inoltre, è da sottolineare che i pazienti parkinsoniani sono tendenzialmente soggetti sedentari e pertanto si trovano in una condizione di rischio cardiovascolare e è noto che l'esercizio fisico aerobico riduce questo rischio e migliora il sistema respiratorio polmonare. Dunque, al di là del miglioramento dei sintomi motori e no indotti dalla malattia di Parkinson, l'attività

aerobica è fortemente raccomandata a questi pazienti che nella maggior parte dei casi hanno un altissimo tasso di sedentarietà.

b. strenght and flexibility training. Rispetto alle persone sane i pazienti parkinsoniani hanno ridotte espressione di forza e potenza muscolare: questo potrebbe essere un deficit indotto dal sistema centrale o conseguenza diretta di inattività e sedentarietà. (Van der Kolk, King, 2013). In realtà la relazione forza-malattia di Parkinson è complessa e coinvolge molti fattori. Già in uno studio datato (Corcos et al, 1996) su un piccolo gruppo di nove pazienti (che avevano interrotto la terapia farmacologica per la durata dello studio) è stata studiata con elettromiografia (EMG) la debolezza muscolare indotta dalla malattia di Parkinson. I risultati mostrano che la debolezza muscolare si ritrova soprattutto a carico dei muscoli estensori, e che questa è causata da una ridotta attivazione dei muscoli agonisti abbinata in alcuni pazienti all'aumento della contemporanea attivazione dei muscoli antagonisti. Inoltre i risultati mostrano un aumento del tempo di rilassamento muscolare in seguito a una contrazione dovuta a problemi nell'interrompere l'attività della muscolatura agonista. Questi effetti sembrano essere direttamente collegati alla neurodegenerazione delle cellule dopaminergiche dei gangli della base poiché gli autori riscontrano un miglioramento della frequenza e del livello di scarica elettromiografica nei pazienti trattati farmacologicamente (o meglio, riscontrano un peggioramento dei valori di EMG nei pazienti dello studio dopo l'interruzione della terapia farmacologica).

Un altro fattore nella relazione forza-malattia di Parkinson concerne la capacità di reclutamento dei motoneuroni e la loro progressiva perdita. Mes et al, 2021, valutano la perdita dei motoneuroni periferici dei pazienti PD mediante il metodo elettrofisiologico del MUNE (*motor unit number estimation*) utilizzando l'analisi elettromiografica dell'abducente breve del pollice e dell'abducente del mignolo: dallo studio gli autori concludono che i pazienti PD hanno una ridotta capacità di reclutamento dei motoneuroni, mentre la loro perdita (denervazione) è lieve, distribuita non equamente nei muscoli, e attribuita dagli autori al fisiologico processo di invecchiamento più che alla neurodegenerazione.

Inoltre, la postura anormale dei pazienti PD contribuisce a modificare l'assetto locomotore diminuendo il *range of motion* della muscolatura, creando muscoli cronicamente corti, con conseguente perdita di forza e di mobilità generale. La postura può essere compromessa sia nella sua componente orientativa (postura curva, camptocormia, ecc) sia nella sua componente di equilibrio statico-dinamico di cui parlerò in seguito. Le alterazioni dell'assetto posturale non vedono miglioramenti in relazione a somministrazione di L-dopa né a trattamento di *deep brain stimulation*, ciò implica che non sono una diretta conseguenza della denervazione dopaminergica nigrostriatale (Benatru et al, 2008). La postura alterata più comune del PD è una postura curva con flessione delle ginocchia, flessione del tronco, gomiti piegati e braccia addotte. Altre alterazioni posturali comprendono l'ipercifosi dorsale con mento flesso verso lo sterno (già osservata da James Parkinson nel 1817), flessione laterale del tronco (può essere una curva laterale continua dal sacro fino alla regione cervicale oppure limitata al tratto lombo-dorsale della colonna), flessione del capo generalmente nella stessa direzione del busto, camptocormia (marcata flessione in avanti del tratto toraco-lombare che aumenta nell'arco della giornata e durante la deambulazione), sindrome di Pisa (marcata flessione laterale della colonna con componente di torsione).

Un'ultima, ma non meno importante, causa di ridotta espressione di forza è l'inattività muscolare conseguente dalla sedentarietà dei pazienti. I sintomi motori caratteristici della malattia come discinesia, bradicinesia e tremore a riposo inducono i pazienti all'isolamento e all'inattività peggiorando ulteriormente il loro livello di forza già compromesso dalla malattia. Tutti questi fattori concomitanti della riduzione di forza caratteristici della malattia di Parkinson peggiorano progressivamente con l'aggravarsi della malattia e si sommano alla riduzione della forza dovuta al fisiologico processo di invecchiamento. Il risultato globale di tutte queste concause è una cattiva qualità di vita dei pazienti, ad esempio, la mancanza di forza rende ancora più difficili svolgere attività della vita quotidiana (pensiamo a fare la spesa, a doversi spostare per fare commissioni, al semplice salire le scale), portando i pazienti a un affaticamento muscolare eccessivo al termine dell'attività o addirittura a desistere in partenza.

L'esercizio fisico di forza e mobilità combinato sembra essere l'unica strategia efficace per contrastare e rallentare gli effetti della malattia di Parkinson. Una *review* del 2017 (Ramazzina et al) prende in considerazione tredici studi sull'allenamento di forza dei pazienti PD (età minima 58 anni, età massima 75 anni): gli studi considerati comprendono vari tipi di allenamento tra cui esercizi con l'utilizzo di macchine isotoniche (*leg press, leg curl, leg extension, chest press, ecc*), allenamento boxe-simile, allenamento con esercizi per solo la fase eccentrica, allenamento con esercizi per solo la fase concentrica, allenamento di forza in acqua, allenamento con bande elastiche; anche la durata dell'intervento degli studi considerati è variabile, una sola sessione di allenamento, programmi di tre sessioni per 7 settimane, programmi più lunghi fino a tre sessioni a settimana per due anni. Tutti gli studi considerati riportano come risultato principale l'aumento della forza muscolare e miglioramenti sulla stabilità ed equilibrio, misurati con diversi test a seconda dello studio. La maggior parte degli studi riporta un miglioramento sulla scala UPDRS- (*Unified Parkinson disease rating scale*). Sei degli studi considerati verificano la qualità della vita dei pazienti dopo l'intervento mediante l'utilizzo di diversi questionari, di questi, quattro riportano un miglioramento significativo dei gruppi sperimentali rispetto ai gruppi di controllo.

Per tutti questi motivi è chiaro che un programma di allenamento combinato di forza e mobilità è necessario all'interno della routine di esercizio fisico dei pazienti PD. Per quanto riguarda un programma di forza, penso sia bene sia rinforzare singolarmente la muscolatura (magari con l'utilizzo di macchine isotoniche che possono far sentire più sicuro il paziente), sia rinforzare funzionalmente la muscolatura (allenarla negli schemi motori di camminata, di accosciata per raccogliere un peso, di trazione, di elevazione), sia rinforzare la muscolatura posturale di sostegno (cuffia dei rotatori, complesso del core, pavimento pelvico, medio gluteo) nell'ottica di migliorare la postura statica e dinamica e aumentare il senso di sicurezza del paziente. Per quanto riguarda la mobilità, il programma di allenamento dovrebbe mirare al recupero del totale *range of motion* articolare e sul recupero della postura fisiologica lavorando sul complesso articolazione-muscolo-tendini con esercizi di mobilità globale e settoriale e con esercizi di stretching globali e analitici.

c. **balance training.** L'equilibrio è stato categorizzato come uno dei disturbi motori che determinano una cattiva qualità della vita e portano a problemi come cadere, oscillare, sbandare e si traducono anche in una sensazione di forte disagio nella vita pubblica (Sumec et al, 2015). I problemi di equilibrio sono comuni nei pazienti parkinsoniani e probabilmente influenzano anche il loro stato d'animo, infatti sono strettamente associati a disturbi dell'umore come ansia e apatia poiché ansia e equilibrio condividono gli stessi circuiti nervosi, tanto che questa associazione vale anche all'inverso (gli adulti con disturbi d'ansia manifestano problemi nell'equilibrio e, con l'allenamento, migliorano i sintomi). Perciò migliorare l'equilibrio è un obiettivo importante. Noi sappiamo che quello che viene comunemente chiamato equilibrio è in realtà l'insieme di stabilità statica e dinamica dipendente in gran parte dalla forza e attivazione della muscolatura profonda, dalla capacità di reclutamento e di controllo della muscolatura fasica, dallo stato generale della mobilità del soggetto, dal corretto funzionamento del sistema tonico posturale. Inoltre, come ho scritto più sopra, le alterazioni posturali statiche e dinamiche dei pazienti PD potrebbero essere collegate al malfunzionamento del centro locomotore mesencefalico. È quindi mia opinione che il solo allenamento di *balance training* inteso come esercizi in situazioni instabili (pedane, bosu, ecc) non possa da solo migliorare complessivamente i problemi comunemente intesi come problemi di equilibrio anzi, che solo questo tipo di allenamento possa risultare difficile e pericoloso per i pazienti parkinsoniani scoraggiandoli nell'introdurre l'esercizio fisico nella loro routine, uno dei nostri obiettivi principali. Esercizi di *balance training* associati a un programma di forza e di mobilità invece, se accuratamente proposti e pensati, possono nella mia opinione dare un contributo positivo al miglioramento dei disturbi motori dei pazienti. Infatti, in uno studio del 2003, gli autori Hirsch et al, hanno comparato i risultati ottenuti su 15 soggetti PD idiopatico sottoposti ad un programma di allenamento di 10 settimane per tre volte a settimana a giorni alterni così ripartiti: il programma di allenamento del primo gruppo comprendeva solo allenamento di *balance training*, mentre il programma di allenamento del secondo gruppo comprendeva allenamento di *balance training* abbinato ad allenamento di forza ad alta intensità. I risultati ottenuti mostrano un miglioramento significativo di entrambi i gruppi nella postura dinamica (misurata con *sensory orientation test*),

con un effetto maggiorato nel gruppo di allenamento combinato, e un miglioramento della forza trascurabile nel gruppo di allenamento di solo *balance training* rispetto al miglioramento della forza ottenuto dal gruppo di allenamento combinato. Questi effetti positivi sono perdurati per 4 settimane dopo la fine dell'intervento. Anche in uno studio più recente (Van der Kolk, King, 2013) l'allenamento combinato di *balance* e forza ha dato risultati migliori rispetto all'allenamento di solo *balance training*.

d. arti marziali-discipline olistiche (tai chi, qi gong, yoga). La pratica di queste discipline richiede di eseguire movimenti controllati e il mantenimento delle posture per un tempo variabile, di conseguenza gli effetti dell'allenamento su di esse basate sono stati indagati dalla ricerca scientifica nei soggetti parkinsoniani. In particolare il Tai Chi sembra essere il migliore tra questi perché aumenta le abilità di controllo motorio, controllo della direzione dei movimenti, escursione massima, movimento di prensione, estensione del ginocchio, e anche un migliore controllo dinamico nell'affrontare un ostacolo con conseguente diminuzione della paura di cadere o di sbandare. Il Qi Gong lavora allo stesso modo ma con un maggiore accento sulla meditazione che potrebbe influire positivamente sulla plasticità neuronale. Lo yoga, oltre agli effetti positivi motori simili al Tai Chi, sembra aver effetti positivi rispetto a disturbi psichiatrici come la depressione e l'ansia. (Sumeç et al, 2015).

e. danza. Anche la danza è stata indagata dalla ricerca scientifica come attività adatta ai pazienti parkinsoniani perché combina concezione spaziale, equilibrio dinamico, forza, flessibilità, coordinazione, impegno aerobico, e inoltre stimola la socializzazione. In particolare il tango si è rivelato lo stile che rispetto ad altri balli ha portato il maggior beneficio in termini di miglioramento della postura, dell'equilibrio e della deambulazione, (Sumeç et al, 2015). Una valida alternativa al tango è la danza improvvisata: ha dato risultati motori buoni paragonabili a quelli del tango e, superando il limite di una danza strutturata (tecnicismi, precise caratteristiche estetiche da rispettare, coordinazione ritmica motoria), è di più facile adesione per i pazienti parkinsoniani. Inoltre, a prescindere dal tipo, la danza porta ottimi risultati anche in termini di socializzazione e condivisione dei pazienti che in questo modo

sono maggiormente stimolati a partecipare alle lezioni e magari a coinvolgere altre persone aumentando l'adesione all'esercizio fisico. (Van der Kolk, King, 2013).

f. **virtual reality**. L'allenamento a casa mediante l'uso della piattaforma Wii fit con la pedana di equilibrio e della piattaforma Wii dance ha dato dei buoni risultati sul miglioramento della postura, dell'equilibrio, e sulla componente aerobica (Sumec et al, 2015). Questi tipi di allenamenti non sono migliori di altri ma possono essere utilizzati in modo sano dai pazienti parkinsoniani con il vantaggio che possono essere praticati a casa e pertanto superare le barriere sociali di disagio o vergogna. È mia opinione personale che l'allenamento con insegnante presente sia sempre meglio rispetto all'allenamento con insegnante virtuale sia per la possibilità di correggere con precisione e in modo personalizzato, sia per la possibilità d'intervento in aiuto del paziente, ma, credo che, se questi allenamenti fossero abbinati ad allenamenti in presenza dove l'insegnante si assicuri che le posture e la capacità di esecuzione dei movimenti siano corrette, e che il paziente le possa riprodurre in autonomia a casa, ritengo che l'allenamento solitario mediante l'uso della piattaforma Wii possa migliorare il programma di allenamento in termini di sedute settimanali mirando a un allenamento giornaliero.

Ho sottolineato come l'esercizio fisico, sulla base delle evidenze scientifiche, migliora i MS del Parkinson soprattutto in termini di postura, stabilità, equilibrio e andatura della camminata, ma come agisce sul sintomo più comune e più caratteristico della malattia cioè il tremore a riposo? Una recente meta analisi (Farashi et al, 2021) cerca di fare chiarezza su questo punto. Gli studi considerati vanno dal 1985 al 2020, tutti mettono in correlazione l'esercizio fisico (diverso per tipo e per programma) con la riduzione del tremore a riposo misurato con scala UPDRS (*unified Parkinson's disease rating scale*) e con sensori elettronici che misurano ampiezza e frequenza del tremore. Alcuni di questi riportano effetti positivi altri no. Gli studi che gli autori riportano come quelli che hanno dato i miglioramenti maggiori sul tremore a riposo sono:

- Palmer (1986), programma sperimentale di 15' riscaldamento + *stretching*, 35' karate, 10' defaticamento + *stretching*, frequenza due volte a settimana per sei o

dodici settimane. Ha riscontrato una riduzione del tremore a riposo anche in posizione seduta;

- Duncan (2012), programma di 1h di tango, frequenza due volte a settimana per dodici mesi;
- Stuckenschneider (2015), programma di 40' esercizio aerobico, frequenza tre volte alla settimana per dodici settimane;
- Cikajlo (2019), programma di esercizi di raggiungimento e prensione in una realtà virtuale, frequenza tre volte a settimana per dieci sessioni
- Kadkhodaie (2019), programma di 35'-45' di esercizi eccentrici per il braccio, frequenza tre volte a settimana per sei settimane.

Sulla base della loro analisi gli autori concludono che a causa dell'eterogeneità degli studi sia per tipologia di attività fisica, sia per tipo di programma in termini di frequenza e di durata, sia per campionamento, è impossibile trarre una conclusione effettiva e generalizzata sugli effetti dell'esercizio fisico sul tremore a riposo dovuto alla malattia di Parkinson: sebbene le evidenze scientifiche riportano miglioramenti sul tremore, è necessaria una maggiore ricerca scientifica per chiarire quale sia il tipo di attività, la frequenza, l'intensità e la durata ottimale.

2.2 BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI SINTOMI NON MOTORI

All'inizio di questa tesi ho elencato tutti i sintomi non motori (NMS) in maniera generica (disturbi cognitivi, psichiatrici, autonomici) ma è giusto sottolineare che questi sono addirittura in maggior numero rispetto ai sintomi motori e che abbassano fortemente la qualità della vita dei pazienti. I NMS tendono a manifestarsi anni prima dell'insorgenza dei sintomi motori suggerendo che il danno cerebrale possa essere presente da tempo prima che si osservino i classici sintomi del Parkinson e, pertanto, riconoscerli prontamente potrebbe farli diventare uno strumento diagnostico. Solitamente, anche se esiste una specificità a seconda del soggetto si presentano prima i disturbi olfattivi e gastrointestinali, poi disturbi del sonno e dell'umore, disturbi motori e infine i disturbi cognitivi. Forse questa progressiva comparsa dei

sintomi è dovuta al diffondersi dei corpi di Lewis (Crowley et al,2019). Prima di parlare delle evidenze scientifiche sulla relazione tra esercizio fisico e NMS, è giusto mettere l'accento sull'importanza di trovare un trattamento adatto a questi sintomi ancor più rispetto ai sintomi motori. Poiché infatti, sia il trattamento farmacologico classico, sia la *deep brain stimulation* non solo non hanno beneficio sui NMS, ma anche possono creare degli effetti indesiderati (creando complicazioni dei disturbi neuropsichiatrici come incubi, allucinazioni, manie psicotiche, deliri, Truong et al 2008) o aumentare i disturbi cognitivi (nel caso di *deep brain stimulation*), è assolutamente necessario trovare nuove forme di terapia. (Amara, Memom 2018). Cercherò ora di dare una visione d'insieme completa sui benefici dell'attività fisica per tutti i NMS.

1) I disturbi autonomici causati dalla malattia di Parkinson comprendono: disturbi cardiovascolari, disfunzioni della vescica, disturbi gastrointestinali, disturbi olfattivi, disturbi del sonno. A livello cardiovascolare il paziente PD presenta problemi di ipertensione, tachicardia a riposo, ipotensione ortostatica che comporta un ulteriore aumento del rischio di cadere. Il trattamento farmacologico può dare effetti avversi come ipertrofia ventricolare e peggiorare l'ipertensione (Amara, Memom 2018). Si trovano in letteratura scientifica numerosi studi che hanno dimostrato come sia l'esercizio aerobico sia l'allenamento della forza degli arti inferiori ad esempio *leg extention* mediante banda elastica (Galliza, Abete 2013), hanno dato miglioramenti sia nell'ipotensione ortostatica sia nell'ipertensione. I soggetti di questi studi, che hanno riportato miglioramenti cardiovascolari, erano tutti soggetti in fase iniziale o giovane della malattia, mentre gli studi effettuati su un campionamento di soggetti in fase avanzata non riportano gli stessi effetti benefici.

I disturbi della vescica concernono soprattutto l'aumento della frequenza della minzione notturna e colpiscono il 93% dei pazienti. (Amara, Memom 2018). In letteratura non sono presenti sufficienti studi per poter affermare con certezza che l'esercizio fisico possa direttamente migliorare questo sintomo, ma ne esistono alcuni che riportano un effetto positivo. Ad esempio uno studio che ha messo in relazione l'esercizio fisico del pavimento pelvico con problemi di incontinenza (Vaughan, Juncos, 2011) ha riportato effetti positivi su urgenza e frequenza della minzione.

I disturbi gastrointestinali colpiscono il 70% dei pazienti PD e comprendono disturbi nella motilità gastrica, costipazione, incontinenza intestinale, disfagia, scialorrea. (Amara, Memom 2018). Come nel caso dei disturbi della vescica, anche in questo caso manca la letteratura scientifica adeguata per poter trarre conclusioni sui benefici dell'esercizio fisico in relazione ai disturbi gastrointestinali, ma esiste qualche studio con risultati positivi che incoraggia una maggior ricerca scientifica in questo ambito. Ad esempio uno studio del 2006 (Schmitz-Hubscht, Pyfer 2006) ha dato risultati positivi in merito al miglioramento della costipazione intestinale in relazione all'allenamento di Qigong.

I disturbi del sonno colpiscono il 98% dei pazienti PD. Sono stati osservati già nella prima descrizione di James Parkinson del 1817. I disturbi del sonno hanno una complessa eziologia legata non solo al processo neurodegenerativo ma anche ai disturbi motori e non motori del PD e alla terapia dopaminergica (Truong et al 2008). Il disturbo del sonno più comune è la difficoltà ad addormentarsi e il sonno frammentato: i pazienti PD spesso si risvegliano dopo 2/3 ore di sonno sentendosi abbastanza riposati e non riescono poi a riaddormentarsi facilmente. Il sonno frammentato potrebbe essere una diretta conseguenza dei sintomi motori specifici del PD, discinesia, tremore a riposo, immobilità notturna, sindrome della gamba inquieta, periodici movimenti degli arti, disturbi di respirazione nel sonno. Un altro disturbo del sonno tipico dei pazienti PD, è il movimento rapido e incontrollato dell'occhio durante il sonno che sottintende un'eccessiva attività motoria notturna ed è generalmente associato a sogni vividi o incubi. Anche i disturbi psichiatrici come la depressione e l'ansia possono influire negativamente sulla qualità del sonno dei pazienti PD. Inoltre, come diretta conseguenza dell'insonnia notturna, i pazienti PD hanno un'eccessiva sonnolenza diurna che può culminare in attacchi di sonno pericolosi per i pazienti. Sembra che la sonnolenza diurna e l'insorgenza degli attacchi di sonno siano in collegamento diretto con il trattamento farmacologico dopaminergico della malattia di PD (Truong et al 2008). Sappiamo che l'attività fisica, se inserita nella routine, da miglioramenti sulla qualità del sonno e sulla sua regolazione di per sé. Nel caso dei pazienti PD trovo interessante osservare che un regime di allenamento ad alta frequenza in termini di sedute ha dato miglioramenti netti. Lo studio a cui mi riferisco (Frazzitta, Maestri 2015) ha sottoposto 89 soggetti ad un allenamento

combinato multidisciplinare riabilitativo tre volte al giorno, cinque giorni a settimana per ventotto giorni. Al termine dello studio i pazienti hanno ottenuto benefici importanti in termini di qualità del sonno, insorgenza del sonno, e tempo totale di sonno.

2) I disturbi cognitivi includono una vasta gamma di sintomi tra cui deficit della *workin memory*, memoria visuospatiale, disturbi del linguaggio, disturbi nell'apprendimento. Al momento della diagnosi della malattia già il 20% dei pazienti presenta disturbi cognitivi e, durante il processo degenerativo della malattia, l'83% dei pazienti arriva a soffrire di demenza entro vent'anni dall'insorgenza dei disturbi motori (Amara, Memom 2018), mentre in media il 46% dei pazienti manifesta uno o più disturbi cognitivi (Crowley et al,2019). Possiamo affermare che l'esercizio fisico attenua il declino delle funzioni cognitive con l'avanzare della malattia. Infatti sono presenti numerose evidenze scientifiche a supporto di questo ruolo dell'esercizio fisico. Una recente meta analisi (Northey, Cherbun, 2017) ha raccolto gli studi che mettono in relazione diversi tipi di attività fisica e disturbi cognitivi in pazienti PD di età superiore a 50 anni. Nella meta analisi sono stati revisionati studi su varie modalità di attività fisica, in particolare aerobica, forza, tai chi, yoga; tutti gli studi revisionati hanno dato significativi miglioramenti sulle disfunzioni cognitive Parkinson dipendenti.

3) I disturbi neuropsichiatrici colpiscono tutti i pazienti PD e comprendono ansia, apatia, depressione, psicosi, fatica e stanchezza. (Amara, Memom 2018). Sappiamo già che l'esercizio fisico in fisiologia ha la capacità di migliorare sintomi come apatia, depressione e disturbi dell'umore per la sua relazione con la produzione di endorfine, ormoni oppiacei che agiscono sul miglioramento dell'umore attraverso due vie: legandosi ai recettori oppiacei nella corteccia frontale e nella regione limbica, interagendo con altri neurotrasmettitori come la dopamina, in entrambi i casi interagendo positivamente nelle aree della corteccia cerebrale deputate alla regolazione dell'umore (Cusso et al,2016). Ci si chiede che cosa succeda nel caso di esercizio fisico e NMS neuropsichiatrici associati al Parkinson. Le evidenze scientifiche non sono ancora sufficienti per determinare con chiarezza il ruolo dell'attività fisica su questi sintomi; esistono infatti studi che riportano un significativo miglioramento

su ansia e depressione, altri che non riportano alcun miglioramento: questo probabilmente è dovuto all'enorme variabilità in termini di tipo di attività, intensità, durata e frequenza. Riporto studi recenti che hanno avuto risultati significativamente positivi nel migliorare depressione e livello di ansia dei soggetti sperimentali: Park e Zid (2014), hanno riscontrato effetti significativamente positivi su depressione dopo un programma sperimentale di esercizio fisico combinato aerobico e forza ad intensità variabile, durata della seduta 1h, tre volte alla settimana, per un totale di quarant'otto settimane; Cugussi e Solla (2015) hanno riscontrato effetti significativamente positivi su depressione e livelli di ansia nel loro gruppo di 20 pazienti di età media 67 anni, dopo un programma sperimentale di 1h di *nordic walking* due volte a settimana per un totale di dodici settimane; Teixeira-Machado, Araújo (2015) hanno riportato effetti significativamente positivi nel miglioramento della depressione su un gruppo di 30 pazienti PD tra i 50 e i 70 anni, dopo un programma sperimentale di 1h due volte alla settimana per un totale di cinquanta sessioni basato sul metodo *Feldenkrais* (un metodo per il miglioramento dell'equilibrio e della stabilità che coinvolge tutto il corpo, compreso sistema tattile, vestibolare, propriocettivo, visuospaziale, in un modo multidimensionale).

Nonostante esistano evidenze che l'esercizio fisico potrebbe migliorare i sintomi neuropsichiatrici nei pazienti PD aumentando notevolmente la loro qualità della vita, è necessaria maggiore ricerca scientifica per poter creare un programma generalizzato da somministrare ai pazienti in termini di tipologia di attività fisica, tempo, durata, e intensità.

2.3. RUOLO PREVENTIVO, NEUROPROTETTIVO E NEURORESTORATIVO DELL'ESERCIZIO FISICO

La malattia di Parkinson, come detto più volte in questa tesi, è degenerativa e pertanto al di là delle varie strategie farmacologiche e non adottate per attenuare i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti, è chiaro che prevenire l'insorgenza della malattia è meglio che curarla soprattutto perché non esiste una vera e propria cura. Sappiamo inoltre che alcuni sintomi non motori di cui ho parlato nel paragrafo precedente compaiono diversi anni prima della diagnosi effettiva, quasi

come campanelli d'allarme di disturbi peggiori. Cosa si può fare quindi a livello preventivo per la popolazione in generale e cosa si può fare per prevenire la degenerazione della malattia dopo la comparsa dei primi sintomi-indizi? Ancora una volta le evidenze scientifiche riportano un ruolo dell'esercizio fisico a questo proposito. Per prima cosa c'è da dire che un primo collegamento tra l'esercizio fisico e la prevenzione della malattia, senza ricorrere a specifiche evidenze scientifiche, si può trovare tra alcuni fattori di rischio della malattia (tossine ambientali, disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo, forte componente infiammatoria), e l'esercizio fisico, che di per sé aumenta la produzione mitocondriale, stimola le difese antiossidanti, riduce l'infiammazione, crea angiogenesi e stimola la sinaptogenesi (Zigmond, Smeyne, 2013). Storicamente il primo studio a provare il ruolo preventivo dell'esercizio fisico nel PD risale al 1992 (Sasco et al): in questo studio sono state indagate le cause della mortalità e l'insorgenza di malattie neurodegenerative su un campione di popolazione di 50.000 persone che frequentarono diverse università americane negli anni dal 1916 al 1950. I dati epidemiologici che risultano dallo studio mostrano un collegamento tra l'aver praticato esercizio fisico regolarmente e minor incidenza del Parkinson. Da successivi dati epidemiologici pare che se la routine di esercizio fisico è regolare nella giovane età adulta (20-30 anni prima dei 65 anni, età media della diagnosi della malattia di Parkinson) questa protegga le cellule dopaminergiche e il sistema dei gangli della base, e nel caso di insorgenza della malattia, riduca il danno neuronale. (Hou, Chen 2017).

È opportuno fin da subito specificare che le evidenze scientifiche a supporto del ruolo protettivo dell'attività fisica derivano in gran parte dal modello animale. I modelli maggiormente utilizzati sono:

- 6-OHDA model: consiste nell'iniezione di una neurotossina catecolaminergica all'interno del sistema nigrostriatale dei roditori adulti e comporta un'immediata degenerazione delle cellule dopaminergiche. Le iniezioni possono essere unilaterali o bilaterali e il sito specifico dell'iniezione può variare. Questo modello viene utilizzato più comunemente per ricreare i sintomi non motori, soprattutto cognitivi, della malattia di Parkinson;

-MPTP model: consiste nella somministrazione della tossina in topi o scimmie, questa viene raccolta dai trasportatori dopaminergici dentro alle cellule DA e blocca il complesso mitocondriale 1 inibendo la respirazione cellulare e portando le cellule alla morte. Questo modello è utilizzato più comunemente per ricreare i sintomi motori della malattia di Parkinson.

Le attuali evidenze scientifiche sui modelli animali sono raccolte in una recente *review* del 2019 (Crowley et al) e sono molto incoraggianti. Nel modello trattato con 6-OHDA, l'esercizio fisico prima della somministrazione della tossina con iniezione unilaterale ha effetti positivi a livello neurologico cioè una minore degenerazione delle cellule dopaminergiche, riduzione dello stress ossidativo, minore componente infiammatoria. Il ruolo preventivo dell'esercizio è ulteriormente dimostrato considerando i sintomi successivi all'iniezione della tossina: a livello motorio i deficit sono largamente ridotti e a livello non motorio sono presenti minori comportamenti depressivi. Se invece l'esercizio fisico viene applicato dopo la somministrazione della tossina, a livello neurologico è presente un rallentamento della deplezione delle cellule dopaminergiche, a livello sintomatico i modelli riducono la discinesia, migliorano i livelli di ansia e i deficit di memoria. Nel caso di iniezioni bilaterali, l'attività fisica prima della somministrazione della tossina non ha effetti significativi di protezione neuronale (anche se gli autori riportano alcuni studi che hanno risultati contrari). L'attività fisica applicata dopo la somministrazione bilaterale della tossina invece, rallenta la degenerazione delle cellule dopaminergiche e ripristina i livelli di dopamina nello striato.

Nel modello trattato con MPTP, l'esercizio fisico prima della somministrazione della tossina ha dato un indiscutibile ruolo protettivo neuronale: i modelli sottoposti a 90 giorni di corsa volontaria prima della somministrazione della tossina hanno avuto protezione quasi completa in termini di numero di neuroni dopaminergici non compromessi dalla tossina, i modelli sottoposti a corsa volontaria per 17 settimane e trattati con la tossina una settimana dopo l'inizio dell'attività, hanno avuto una significativa riduzione del danno neuronale, minore disfunzioni mitocondriali e a livello sintomatico deficit minori cognitivi (memoria spaziale), ridotti deficit motori (andatura, equilibrio) rispetto al gruppo di controllo. Se invece l'attività fisica viene applicata ai modelli dopo la somministrazione della tossina, a livello neurologico

questi presentano aumentati *marker* di plasticità sinaptica, aumentata densità delle spine dendritiche neuronali nello striato, diminuzione dei *marker* infiammatori e evidenze contrastanti sulla minor degenerazione delle cellule dopaminergiche (gli autori riportano alcuni studi che vedono un miglioramento e altri no). A livello sintomatico sono presenti sia miglioramenti sui sintomi non motori, benefici su ansia e memoria associata all'ippocampo, sia sui sintomi motori, diminuzione del numero di cadute dalla ruota, lunghezza del passo, andatura delle zampe posteriori. Gli autori (Crowley et al 2019) dichiarano comunque i dati ancora inconsistenti per due fattori principali. Il primo, la grande variabilità dei modelli animali in termini di quantità, età, varietà di specie, peso corporeo, sito e tempo della somministrazione delle tossine in relazione all'esercizio fisico, differenza nella dose, estensione e danno della neurodegenerazione. Il secondo fattore riguarda l'esercizio fisico in termini di tempo, durata, intensità, tipologia e non per ultimo se l'esercizio fisico sia volontario o forzato: può essere che i modelli sottoposti ad esercizio fisico forzato producano un livello di stress tale da interferire con i benefici dell'attività fisica stessa, infatti le evidenze scientifiche più promettenti implicano l'esercizio fisico volontario.

Ritornando all'uomo, quali altri indizi per un ruolo preventivo dell'esercizio fisico abbiamo oltre ai dati epidemiologici? Una recente meta analisi (Hirsch, Sanjay, 2015) raccoglie evidenze sull'essere umano da 144 adulti (tutti giovani adulti per poter sostenere esercizio fisico ad alta intensità) in otto studi dal 2008 al 2015. Dagli studi emerge che l'esercizio fisico ad alta intensità nei pazienti parkinsoniani porta incremento dei valori dell'eccitabilità corticale, incremento del volume di sostanza grigia attivata e aumentati livelli di fattori neurotrofici.

L'eccitabilità corticale bassa è uno dei *marker* per la malattia di Parkinson, nel 2008 uno studio in California di Beth Fisher ha messo in relazione l'esercizio fisico ad alta intensità con un aumento dell'eccitabilità corticale oltre che a miglioramenti nella velocità della camminata e in altri parametri legati all'andatura. Su giovani adulti con una recente diagnosi di PD, le immagini cerebrali misurate con la PET hanno mostrato un aumento della densità dei recettori dopaminergici D2, particolarmente importanti perché legati alle spine dendritiche dei neuroni medi spinosi dello striato, dopo un'attività di camminata al *treadmill* continua e ad alta intensità.

Nel 2014, Bernhard Sehm riscontra rapidi cambiamenti nel volume della materia grigia attivata nei giovani pazienti PD durante e dopo sei sessioni da 45' di *balance training*.

I pazienti PD presentano ridotti livelli di neurotrofine. Le neurotrofine, *glia cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) e *brain derived neurotrophic factors* (BDNFs), garantiscono la sopravvivenza e regolano l'attività delle cellule dopaminergiche e sono potenti inibitori dell'apoptosi cellulare e della degenerazione cellulare dipendente dalle tossine. (Hirsch e Sanjay 2015). Jerzy Zoladz e i suoi colleghi all'università di Cracovia hanno riscontrato un aumento dei livelli di BDNF in 12 pazienti PD a età diverse dalla diagnosi della malattia, ma sempre giovani adulti, durante e dopo otto settimane di esercizio fisico aerobico intermittente ad alta intensità su cicloergometro. Queste evidenze, messe insieme, ci dicono che sicuramente l'esercizio fisico è una componente importante nei cambiamenti neuroplastici del cervello umano PD, allo stesso tempo pare che l'alta intensità dell'allenamento sia una condizione non negoziabile per indurre questi cambiamenti. Tutti i pazienti degli studi erano giovani adulti per poter sostenere l'alta intensità dell'esercizio fisico; proprio per questo non possiamo sapere se i risultati positivi ottenuti sono dovuti anche alla conseguente fase iniziale della malattia. Sono necessari dunque più studi per poter fare chiarezza su come poter somministrare l'esercizio fisico efficace per i cambiamenti neuroplastici descritti sopra anche a pazienti meno giovani e decondizionati a cui non può essere proposta attività fisica ad alta intensità senza rischi.

Per ultima cosa, per quanto riguarda un possibile ruolo riparativo o rigenerativo delle cellule dopaminergiche grazie all'esercizio fisico, ancora non ci sono evidenze scientifiche tali da poterlo affermare con certezza, ma solo delle ipotesi plausibili da indagare ulteriormente (Hou, Chen 2017):

- I neuroni DA danneggiati, ma non distrutti, diventano neuroni fantasmi cioè funzionalmente non significativi. È possibile che possano "riapparire" nella loro funzione se stimolati da esercizio fisico appropriato?

- Produrre nuovi assoni nello striato dalle residue cellule dopaminergiche. L'esercizio fisico potrebbe contribuire a questa possibilità? Sì, nei modelli animali che hanno dato evidenze di *sprouting neurons*. E nell'essere umano?

-Genesi di neuroni striatali dopaminergici locali. Lo striato può produrre potenzialmente neuroni che secernono dopamina a partire da interneuroni GABA, convertendoli, in risposta compensatoria alla denervazione DA. Questi neuroni sono limitati in numero e apparentemente non sono funzionalmente significativi. In che modo l'esercizio fisico potrebbe stimolare questa via?

- Nascita di nuovi neuroni DA nella SNpc. Non esiste alcuna evidenza scientifica che dica che questo possa accadere in età adulta.

CAPITOLO 3: DUAL-HIT HYPOTHESIS: UNA MODERNA IPOTESI NELLO SCENARIO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La dual-hit hypothesis è una recente teoria sia eziologica sia fisiopatologica della malattia di Parkinson. Questa teoria ipotizza che la disbiosi intestinale (alterazione della flora batterica intestinale e delle concentrazioni dei metaboliti) sia la causa, o quantomeno concorra, dell'insorgenza del Parkinson. La disbiosi corromperebbe il sistema nervoso enterico (*enteric nervous system* ENS) che, comunicando con il cervello mediante il nervo vago attraverso quella che è chiamata asse intestino-cervello (*gut-brain axis*, GBA), indurrebbe la neurodegenerazione. I disturbi gastrointestinali, come la costipazione, sono presenti nell'80% dei pazienti PD e precedono la diagnosi di svariati anni. La costipazione e la motilità ridotta nell'intestino sono associati a variazioni del microbiota intestinale e a cambiamenti neurodegenerativi nell'ENS: questi sintomi, all'interno della *dual-hit hypothesis*, potrebbero essere interpretati come *biomarker* della malattia di Parkinson cambiando radicalmente l'eziologia classica. (Scheperjans et al, 2014)

3.1 DUAL HIT-HYPOTHESIS: IL RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Braak et al (2003) sono i primi ad argomentare l'ipotesi che il PD origi perifericamente dalla disbiosi e sia collegato a sintomi non motori come la costipazione presenti negli stadi iniziali della malattia. Il suo studio mostra che la disbiosi compare in due siti del tratto gastrointestinale, nel sistema olfattivo e nel largo intestino, e gli autori ipotizzano che questo corrompa la via GBA prima della neurodegenerazione vista nel PD. L'inflammatione data dalla disbiosi e il conseguente malfunzionamento del microbiota intestinale ostruirebbe la via GBA causando i danni neurologici. Successivamente, nel 2011, Forsyth et al, trovano delle aggregazioni proteiche di alfa-sinucleina nel tratto gastrointestinale. Per questi motivi la ricerca ha cominciato a studiare il microbiota intestinale in relazione alla malattia di Parkinson. Il microbiota intestinale (inteso come tutta la popolazione batterica interna all'intestino ma anche come concentrazione di metaboliti) ha un ruolo significativo in fisiologia nel sistema immunitario, ha funzioni neurologiche e funzioni metaboliche (Zapanta, 2022), specificatamente:

- regola le funzioni immunitarie in compensazione allo stress ambientale (tossine endogene e patogeni) attraverso la via dell'inflammatione;
- regola il segnale dei neurotrasmettitori (es dopamina), ma anche delle proteine neuronali (es alfa-sinucleina) attraverso la via del ENS;
- supporta il metabolismo mantenendo sufficienti batteri e sufficiente concentrazione di metaboliti (acidi grassi a corta catena, acidi biliari);
- sintetizza neurotrasmettitori, oltre il 50% della dopamina prodotta è sintetizzata nel microbiota intestinale.

Quando c'è una disbiosi, la funzionalità del microbiota intestinale è compromessa e, risalendo attraverso la via GBA, comporterebbe il danno neurodegenerativo nella SNpc, specificatamente:

- lo stress aumentato dell'ambiente sovraregola l'inflammatione (considerata una delle cause primarie della disbiosi) comportando un'eccessiva risposta immunitaria per la quale i costituenti intestinali risalgono la via GBA e promuovono la neuroinflammatione;

- compromette la funzione del sistema nervoso gastroenterico che, danneggiato, inibisce i segnali dei neurotrasmettitori e crea aggregazioni proteiche di alfa-sinucleina nel tratto gastroenterico che sono poi inviate al cervello;
- disregola le funzioni metaboliche a causa dell'alterazione dei batteri e della concentrazione dei metaboliti compromettendo la sintetizzazione della dopamina.

Le alterazioni al microbiota intestinale date dalla disbiosi sono state trovate sia nei modelli PD, sia negli uomini *post-mortem*, (Zapanta, 2022), in particolare:

- l'infiammazione intestinale comporta un'esagerata risposta immunitaria tale da compromettere l'ENS, disregolare il GBA, attivare le cellule immunitarie del cervello e dell'intestino fino a portarle alla neurodegenerazione;
- cambiamenti dei batteri che coinvolgono la regolazione immunitaria, in particolare la riduzione di batteri anti-infiammatori come Bifidobacterium e Roseburia e un aumento di un batterio pro-infiammazione, Prvotella;
- disfunzioni dell'ENS e aggregazioni di alfa-sinucleina lungo il tratto gastroenterico;
- alta presenza di Lactobacillus, un batterio che potrebbe contribuire al malfunzionamento dell'attività dell'ENS e interrompere la comunicazione via GBA;
- la concentrazione alterata di metaboliti e la popolazione batterica alterata è stata vista negli pazienti PD, in particolare una considerevole diminuzione dei batteri responsabili della produzione di dopamina. Inoltre anche il batterio Butyrate, che gioca un ruolo importante nel metabolizzare il farmaco L-dopa, è presente in concentrazioni ridotte. Questo potrebbe spiegare perché con il tempo i farmaci perdono di efficacia.

Basandosi su queste evidenze, sembra che il microbiota intestinale giochi un ruolo significativo nei problemi immunitari, neurologici e metabolici osservati nelle malattie neurodegenerative. La malattia di Parkinson è un possibile frutto della disbiosi con conseguente compromissione del GBA e disfunzione del sistema fisiologico che interagisce con GBA. Questo è stato osservato prevalentemente in altre malattie neurodegenerative come Alzheimer e Huntington *disease*, nelle quali la disbiosi è

collegata ai sintomi motori e cognitivi, come è stato anche recentemente osservato nel PD (Zapanta, 2022). Perciò porre l'attenzione sul ruolo del microbiota intestinale potrebbe essere un modo per capire meglio l'eziologia e la progressione neurodegenerativa della malattia di Parkinson.

3.2. RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO ALL'INTERNO DELLA DUAL-HIT HYPOTHESIS

Negli studi no PD, l'esercizio aerobico e l'esercizio di forza sono associati positivamente all'aumento della diversità batterica e dei metaboliti e alla riduzione dell'infiammazione nel microbiota intestinale. Questi benefici sono probabilmente dovuti all'interazione fisiologica tra microbiota-sistema cardiovascolare e muscoloscheletrico, influenzati positivamente dall'esercizio fisico. È plausibile pensare, dunque, che l'esercizio fisico possa ristorare la salute intestinale (Zapanta, 2022).

- **esercizio aerobico:** è stato dimostrato nei modelli non PD miglioramenti in alcuni indicatori della disbiosi dovuti all'esercizio fisico aerobico quali, attenuata infiammazione intestinale, miglioramenti nelle funzioni neurologiche, miglioramenti nel metabolismo grazie all'aumento dei batteri benefici e dei metaboliti (Zapanta, 2022). L'esercizio aerobico ad intensità moderata nei modelli neurodegenerativi con disturbi cognitivi, ha migliorato le funzioni immunitarie aumentando l'attività mitocondriale e regolando i *marker* infiammatori nel microbiota intestinale, ciò è collegato alla neurogenesi e alla memoria (Houghton et al, 2018). L'esercizio aerobico intervallato ad alta intensità (H.I.I.T.), ha dato benefici alle funzioni neurologiche dell'ENS, miglioramento del segnale del nervo enterico e miglioramento della motilità gastrointestinale (Zapanta, 2022). Nell'uomo non abbiamo ancora abbastanza evidenze per poter affermare che l'esercizio fisico aerobico abbia lo stesso impatto ristorativo dei modelli sul microbiota intestinale, ma si può ipotizzare che accada qualcosa di simile. Sappiamo che l'esercizio fisico aerobico migliora alcuni *marker* infiammatori dell'intestino (lipopolisaccaride e interleuchina), presenti anche nelle malattie neurodegenerative, in soggetti affetti da diabete di tipo II; sappiamo anche che l'esercizio aerobico migliora la diversità batterica e la concentrazione di metaboliti in individui con malattie metaboliche come l'obesità (Motiani

et al, 2020). Non esistono ancora evidenze scientifiche che colleghino il beneficio esercizio aerobico-microbiota intestinale al miglioramento dei neurotrasmettitori come la dopamina, ma sappiamo che nei pazienti PD l'esercizio aerobico comporta l'aumento del livello di dopamina nello striato. (Zapanta, 2022). Come ho detto sopra, il 50% della dopamina prodotta viene sintetizzata a livello del microbiota intestinale, è possibile quindi ipotizzare che l'aumento del livello della dopamina nello striato sia conseguente al miglioramento del microbiota intestinale indotto dall'esercizio fisico nel paziente PD? La domanda rimane per ora senza risposta, ma è certo che l'attività fisica aerobica ha un ruolo ristorativo del microbiota intestinale e perciò, sia che la *dual-hit hypothesis* sia corretta ponendolo al centro dell'eziogenesi della malattia di Parkinson, sia che concorra al quadro generale della patologia, è chiaro che anche in quest'ottica l'esercizio fisico aerobico è da promuovere e da somministrare ai pazienti.

- **l'esercizio di forza:** se l'esercizio di forza abbia un ruolo ristorativo per il microbiota intestinale non è ancora certo. Si ipotizza che il muscolo scheletrico possa avere un ruolo attraverso l'asse muscolo-intestino (*muscle-gut axis*) come mediatore attivo metabolico, regolando l'infiammazione e la risposta metabolica del microbiota. Pertanto l'esercizio di forza e l'aumento delle dimensioni del muscolo scheletrico potrebbero avere una valenza ristorativa del microbiota intestinale (Zapanta,2022). Non esistono ancora evidenze nell'essere umano né in modelli animali neurodegenerativi per poter affermare un ruolo dell'esercizio fisico di forza in questo senso, ma esistono alcune prime evidenze su modelli animali sani: l'esercizio anaerobico (che si può paragonare nei modelli animali all'esercizio fisico di forza nell'uomo dal punto di vista metabolico) ha dato benefici sul microbiota intestinale in termini di riduzione dei *marker* infiammatori, di aumento di batteri benefici che riducono la disbiosi, di protezione dell'ENS grazie all'aumentata produzione di mucose (Luo et al, 2014). Non esistono evidenze che confermino queste ipotesi sull'uomo ma, se così fosse, anche l'esercizio di forza avrebbe degli effetti benefici sul microbiota intestinale che si potrebbero tradurre in un miglioramento delle neurodegenerazioni a livello centrale via GBA.

In conclusione, nonostante le poche evidenze scientifiche, è possibile affermare che l'esercizio aerobico e di forza combinato ha un ruolo ristorativo del microbiota intestinale grazie ai benefici indotti dall'esercizio sul sistema cardiovascolare e muscoloscheletrico a monte. In risposta all'esercizio fisico il microbiota si autoregola riorganizzandosi nelle sue componenti producendo un recupero immunologico, neurologico e metabolico. Ritornando ai pazienti PD, ho esposto nel capitolo 2 i benefici dell'attività fisica sui vari sintomi della malattia dimostrando come l'esercizio fisico migliori significativamente la loro qualità della vita. Seguendo la *dual-hit hypothesis*, questi benefici sarebbero derivanti dall'effetto ristorativo dell'esercizio per il microbiota intestinale compromesso dalla malattia di Parkinson.

DISCUSSIONE

È mia opinione pensare che il trattamento dei pazienti PD in merito all'attività fisica sia un esempio di come le conoscenze scientifiche non siano adeguatamente applicate nella realtà pratica. Infatti, nonostante il ruolo dimostrato dell'esercizio fisico nel migliorare i sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson, nonostante il suo potenziale nel rallentare la neurodegenerazione a livello centrale e nonostante il possibile ruolo preventivo dell'esercizio fisico sulla malattia, non esistono ancora linee guida precise per l'allenamento dei pazienti PD. Attualmente si usano le linee guida di *American College of Sports Medicine (ACSM)* per persone adulte (età maggiore di 50 anni) con disturbi cronici: è consigliato combinare nell'allenamento le componenti di esercizio aerobico, forza, flessibilità e *balance training* così ripartiti, esercizio aerobico minimo 5 volte a settimana per 30' ad intensità moderata o minimo 3 volte a settimana per 20' ad intensità vigorosa, esercizio di forza minimo 2 volte a settimana, flessibilità minimo 10' per ogni sessione di allenamento, esercizi di *balance training* nel caso di instabilità o paura di cadere. È chiaro che queste linee guida sono riduttive rispetto alla quantità di evidenze scientifiche presenti in letteratura e che non sono mirate specificatamente alle esigenze dei pazienti PD. Inoltre un altro grande aspetto da considerare è che nella realtà il tasso di sedentarietà dei pazienti PD è altissimo: spendono circa 10 ore del loro tempo diurno giornaliero in attività sedentarie, (Ellingson et al 2019). Le cause che spingono i pazienti PD alla sedentarietà sono molteplici e, tutte insieme, formano un quadro complesso di fattori e cofattori che si influenzano tra di loro creando un circolo vizioso pericoloso per i pazienti. In particolare credo che i fattori principali che limitano la partecipazione dei pazienti PD all'attività fisica siano tre: la paura, la scarsa autonomia, il disagio sociale derivante dalla disabilità. La paura maggiore dei pazienti PD è quella di cadere o di trovarsi in uno stato di affaticamento fisico insostenibile magari lontano da casa o magari in una situazione dove si credono impossibilitati a chiedere aiuto: questa *fear of falling*, purtroppo, non può fare altro che aumentare progressivamente durante il decorso della malattia invogliando sempre più i pazienti alla sedentarietà, allo stesso modo la stanchezza e il senso di affaticamento dei pazienti non può che aumentare con la sedentarietà stessa a causa dell'inattività

muscolo-scheletrica e il non allenamento dei grandi sistemi cardiocircolatorio e respiratorio. La scarsa autonomia dei pazienti PD li può facilmente scoraggiare nel compiere attività della vita quotidiana come vestirsi, curare la propria igiene personale, e tutti quei gesti a noi immediati e scontati per iniziare qualunque attività fuori casa. Quanto è in realtà difficile agli occhi di un paziente PD prepararsi per andare in una struttura dove fare attività fisica? La struttura è abbastanza vicina per poterci andare a piedi senza avere paura? E se fosse necessario raggiungere una struttura più distante ad esempio con un mezzo pubblico, sarebbe una situazione affrontabile o estremamente *border line* nella testa di un paziente PD? Chiaramente anche questi ragionamenti influenzano negativamente i pazienti e aumentano il tasso di sedentarietà. Non per ultimo, ritengo che il disagio derivante dalle disabilità motorie dei sintomi del Parkinson sia un grosso limite psicologico per i pazienti nell'intraprendere qualsiasi tipo di attività: tutti noi abbiamo sperimentato di sicuro almeno una volta nella vita il disagio derivante da una malattia quando ci troviamo in pubblico (pensiamo banalmente alla tosse o al raffreddore in questi due anni di pandemia), o al disagio dato dalla lentezza dei nostri movimenti e dal dover chiedere aiuto magari in seguito a una frattura, io suppongo che nel caso dei pazienti PD e dei loro sintomi motori questo disagio possa essere profondamente interiorizzato e, ancora una volta, essere un elemento di incentivo alla sedentarietà. Come ho scritto sopra, penso che questi siano i limiti maggiori, ma ci sono tanti cofattori che rendono il quadro ancora più complesso. Ad esempio ricordo che tra i disturbi non motori che colpiscono i pazienti PD ci sono sia disturbi psichiatrici come ansia e depressione, sia disturbi del sonno. Entrambi questi aumentano di sicuro la sedentarietà dei pazienti, l'ansia e la depressione di per sé portano all'isolamento, i disturbi del sonno portano i pazienti a dormire nelle ore diurne. Un altro cofattore importante potrebbe essere la disponibilità economica: sappiamo che in Italia l'allenamento individuale in una struttura piccola e controllata o all'aperto con la presenza costante di un chinesiologo può non essere economicamente alla portata di tutti, mentre le strutture in Italia più economiche come le palestre delle grandi catene non sono di sicuro una soluzione adatta al paziente parkinsoniano.

In questo complesso scenario dove la scienza afferma i benefici dell'esercizio fisico nel trattamento della malattia di Parkinson, ma la realtà mostra un alto tasso di sedentarietà, credo che si possa agire subito per migliorare la situazione. Per prima cosa, direi che la parola d'ordine è informazione: io stessa prima della elaborazione di questa tesi non ero a conoscenza della quantità di benefici dell'esercizio fisico sui sintomi della malattia di Parkinson, e della varietà di attività fisica che si può proporre ai pazienti con risultati efficaci. L'informazione fornisce gli strumenti necessari ai pazienti per capire l'importanza dell'esercizio fisico nella loro *routine* quotidiana e perciò, credo che una maggiore informazione nazionale sulla relazione Parkinson-attività fisica si tradurrebbe in una maggiore adesione alla stessa. Un altro elemento su cui credo si potrebbe lavorare fin da subito è il "mettere in contatto": fare in modo che già al momento della diagnosi il paziente PD sia messo in contatto con altri pazienti creando così un gruppo. Le dinamiche di un gruppo possono essere favorevoli all'adesione dei pazienti all'attività fisica, sia perché possono in qualche modo abbattere le insicurezze sociali, sia abbattere i costi di un programma di attività fisica quotidiano. Già questi due elementi da soli, secondo me, potrebbero diminuire la sedentarietà dei pazienti ma è chiaro che si potrebbe fare anche molto di più: i pazienti PD non hanno bisogno di una riabilitazione clinica per un tempo definito, hanno bisogno di inserire l'allenamento nella loro *routine* per tutta la loro vita seguiti da un chinesiologo specializzato e monitorati con regolarità dal medico. Sarebbe opportuno instaurare un canale collaborativo tra i medici e i chinesiologi specializzati in attività fisica per pazienti neurodegenerativi in modo da indirizzare subito i pazienti nella giusta direzione. Il territorio italiano è ben fornito di palestre pubbliche e private idonee a poter ospitare gruppi di pazienti PD; se fosse bene organizzata la comunicazione medico-chinesiologo e se esistessero rapporti collaborativi complementari tra le due figure sarebbe ipoteticamente facile gestire l'attività fisica dei pazienti PD, limitare l'abbandono, creare unione, e incentivare tutti i pazienti all'attività fisica. Credo che questo scenario collaborativo non sia così difficile da creare a livello pubblico né abbia un costo esoso sull' SSN, anche perché si tradurrebbe in un minor consumo di farmaci da parte dei pazienti (ricordo che in questa tesi ho presentato le evidenze scientifiche che dimostrano una minore assun-

zione del farmaco L-dopa in relazione alla pratica regolare di attività fisica). In conclusione, credo che la scienza ci abbia fornito tutti gli elementi necessari per rivedere il trattamento farmacologico e no della malattia di Parkinson, è necessario tradurre questi elementi nella realtà: per prima cosa creare delle linee guida *ad hoc*, successivamente lavorare sul territorio per diminuire il tasso di sedentarietà e includere i pazienti in *routine* di allenamento. L'esercizio fisico ha grandissime potenzialità nel migliorare la qualità della vita di questi pazienti, è nostro dovere agire per tradurre queste potenzialità in realtà.

CONCLUSIONI

La scienza afferma con certezza che l'esercizio fisico migliora la qualità della vita dei pazienti PD e che previene l'insorgenza della malattia stessa. Ancora non conosciamo con precisione i meccanismi fisiologici che sottintendono i cambiamenti indotti dall'esercizio fisico a livello cerebrale, né se esista un modo per rendere questi cambiamenti definitivi grazie alla plasticità neuronale o grazie a una possibile neurogenesi. Il compito della scienza rimane sempre lo stesso: indagare ulteriormente sulla relazione attività fisica-malattia di Parkinson e sui miglioramenti derivati da essa, indagare sull'eziogenesi della malattia fino ad avere un quadro completo e, in questo modo, aprire la strada allo sviluppo di una strategia definitiva per il trattamento della malattia e magari, in un futuro auspicabilmente non troppo lontano, trovare una cura risolutiva. Il nostro compito, in quanto chinesologi, è di istruirci anche nelle neuroscienze nella misura in cui possiamo fare la differenza e aiutare i pazienti neurodegenerativi come nel caso dei pazienti PD a migliorare la loro qualità della vita. Detta in altre parole, "*exercise is medicine*".

BIBLIOGRAFIA

1. Alberts, J. L., & Rosenfeldt, A. B. (2020). The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(s1), S21–S27. <https://doi.org/10.3233/JPD-202100>
2. Amara, A. W., & Memon, A. A. (2018). Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clinical Therapeutics*, 40(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.11.004>
3. Benatru, I., Vaugoyeau, M., & Azulay, J.-P. (2008). Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 38(6), 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.07.006>
4. Beuter, A., Hernández, R., Rigal, R., Modolo, J., & Blanchet, P. J. (2008). Postural Sway and Effect of Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 35(1), 65–68. <https://doi.org/10.1017/S0317167100007575>
5. Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
6. Cikajlo, I., & Peterlin Potisk, K. (2019). Advantages of using 3D virtual reality based training in persons with Parkinson's disease: A parallel study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0601-1>
7. Corcos, D. M., Chen, C.-M., Quinn, N. P., McAuley, J., & Rothwell, J. C. (1996). Strength in Parkinson's disease: Relationship to rate of force generation and clinical status. *Annals of Neurology*, 39(1), 79–88. <https://doi.org/10.1002/ana.410390112>
8. Crowley, E. K., Nolan, Y. M., & Sullivan, A. M. (2019). Exercise as a therapeutic intervention for motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Evidence from rodent models. *Progress in Neurobiology*, 172, 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.11.003>
9. Cugusi, L., Solla, P., Serpe, R., Carzedda, T., Piras, L., Oggianu, M., Gabba, S., Di Blasio, A., Bergamin, M., Cannas, A., Marrosu, F., & Mercuro, G.

- (2015). Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 37(2), 245–254. <https://doi.org/10.3233/NRE-151257>
10. Cusso, M. E., Donald, K. J., & Khoo, T. K. (2016). The Impact of Physical Activity on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, 3. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2016.00035>
 11. Duncan, R. P., & Earhart, G. M. (2012). Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(2), 132–143. <https://doi.org/10.1177/1545968311421614>
 12. Ellingson, L. D., Zaman, A., & Stegemöller, E. L. (2019). Sedentary Behavior and Quality of Life in Individuals With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(8), 595–601. <https://doi.org/10.1177/1545968319856893>
 13. Farashi, S., Kiani, L., & Bashirian, S. (2021). Effect of Exercise on Parkinson's Disease Tremor: A Meta-analysis Study. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 11. <https://doi.org/10.5334/tohm.599>
 14. Fisher, B., Wu, A., Salem, G., Song, J., Lin, C.-H., Yip, J., Cen, S., Gordon, J., Jakowec, M., & Petzinger, G. (2008). The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.013>
 15. Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Estes, J. D., Dodiya, H. B., & Keshavarzian, A. (2011). Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 6(12), e28032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>
 16. Frazzitta, G., Maestri, R., Bertotti, G., Riboldazzi, G., Boveri, N., Perini, M., Uccellini, D., Turla, M., Comi, C., Pezzoli, G., & Ghilardi, M. F. (2015).

- Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: A randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(2), 123–131. <https://doi.org/10.1177/1545968314542981>
17. Galizia, G., Abete, P., Testa, G., Vecchio, A., Corrà, T., & Nardone, A. (2013). Counteracting effect of supine leg resistance exercise on systolic orthostatic hypotension in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(7), 1152–1157. <https://doi.org/10.1111/jgs.12313>
 18. Habets, J. G. V., Heijmans, M., Kuijf, M. L., Janssen, M. L. F., Temel, Y., & Kubben, P. L. (2018). An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(12), 1834–1843. <https://doi.org/10.1002/mds.115>
 19. Hirsch, M. A., Iyer, S. S., & Sanjak, M. (2016). Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us? *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S78–S81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.030>
 20. Hirsch, M. A., Toole, T., Maitland, C. G., & Rider, R. A. (2003). The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit upon the author(s) or upon any organization with which the author(s) is/are associated. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(8), 1109–1117. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00046-7)
 21. Hou, L., Chen, W., Liu, X., Qiao, D., & Zhou, F.-M. (2017). Exercise-Induced Neuroprotection of the Nigrostriatal Dopamine System in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00358>
 22. Houghton, D., Stewart, C. J., Stamp, C., Nelson, A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Wipat, A., Trenell, M. I., Turnbull, D. M., & Greaves, L. C. (2018). Impact of Age-Related Mitochondrial Dysfunction and Exercise on Intestinal Microbiota Composition. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(5), 571–578. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx197>

23. Ickenstein, G., Ambach, H., Kloeditz, A., Koch, H., Isenmann, S., Reichmann, H., & Ziemssen, T. (2012). Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2012.00020>
24. Kadkhodaie, M., Sharifnezhad, A., Ebadi, S., Marzban, S., Habibi, S. A., Ghaffari, A., & Forogh, B. (2020). Effect of eccentric-based rehabilitation on hand tremor intensity in Parkinson disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(3), 637–643. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04106-9>
25. Luo, B., Xiang, D., Nieman, D. C., & Chen, P. (2014). The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.013>
26. Mes, M., Janik, P., Zalewska, E., & Gawel, M. (2021). Motor neurons loss in Parkinson Disease: An electrophysiological study (MUNE). *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 61, 102606. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2021.102606>
27. Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J.-J., Virtanen, K. A., Löytyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kalliokoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2020). Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(1), 94–104. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>
28. Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 52(3), 154–160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
29. Palmer, S. S., Mortimer, J. A., Webster, D. D., Bistevins, R., & Dickinson, G. L. (1986). Exercise therapy for Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(10), 741–745. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(86\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(86)90007-9)

30. Park, A., Zid, D., Russell, J., Malone, A., Rendon, A., Wehr, A., & Li, X. (2014). Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: A pilot study using a delayed start design. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.003>
31. Ramazzina, I., Bernazzoli, B., & Costantino, C. (2017). Systematic review on strength training in Parkinson's disease: An unsolved question. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 619–628. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131903>
32. Rosenfeldt, A. B., Koop, M. M., Fernandez, H. H., & Alberts, J. L. (2021). High intensity aerobic exercise improves information processing and motor performance in individuals with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 239(3), 777–786. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-06009-0>
33. Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 350–358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>
34. Schmitz-Hübsch, T., Pyfer, D., Kielwein, K., Fimmers, R., Klockgether, T., & Wüllner, U. (2006). Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: A randomized, controlled pilot study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(4), 543–548. <https://doi.org/10.1002/mds.20705>
35. Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., Draganski, B., Villringer, A., & Ragert, P. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.021>
36. Shulman, L. M., Katzel, L. I., Ivey, F. M., Sorkin, J. D., Favors, K., Anderson, K. E., Smith, B. A., Reich, S. G., Weiner, W. J., & Macko, R. F. (2013). Randomized Clinical Trial of 3 Types of Physical Exercise for Patients With Parkinson Disease. *JAMA neurology*, 70(2), 183–190. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.646>

37. Stuckenschneider, T., Helmich, I., Raabe-Oetker, A., Froböse, I., & Feodoroff, B. (2015). Active assistive forced exercise provides long-term improvement to gait velocity and stride length in patients bilaterally affected by Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 42(4), 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.08.001>
38. Šumec, R., Filip, P., Sheardová, K., & Bareš, M. (2015). Psychological Benefits of Nonpharmacological Methods Aimed for Improving Balance in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Behavioural Neurology*, 2015, e620674. <https://doi.org/10.1155/2015/620674>
39. Teixeira-Machado, L., Araújo, F. M., Cunha, F. A., Menezes, M., Menezes, T., & Melo DeSantana, J. (2015). Feldenkrais method-based exercise improves quality of life in individuals with Parkinson's disease: A controlled, randomized clinical trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 21(1), 8–14.
40. Truong, D. D., Bhidayasiri, R., & Wolters, E. (2008). Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1), 216–228. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.015>
41. van der Kolk, N. M., & King, L. A. (2013). Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(11), 1587–1596. <https://doi.org/10.1002/mds.25658>
42. Vaughan, C., Juncos, J., Burgio, K., Goode, P., Wolf, R., & Johnson, T. (2011). Behavioral therapy to treat urinary incontinence in Parkinson disease. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318219fab3>
43. Zapanta, K., Schroeder, E. T., & Fisher, B. E. (2022). Rethinking Parkinson Disease: Exploring Gut-Brain Interactions and the Potential Role of Exercise. *Physical Therapy*, pzac022. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac022>
44. Zigmond, M. J., & Smeyne, R. J. (2013). Exercise: Is it a neuroprotective and if so, how does it work? 6.
45. Zoladz, J. A., Majerczak, J., Zeligowska, E., Mencil, J., Jaskolski, A., Jaskolska, A., & Marusiak, J. (2014). Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflam-

mation in Parkinson's disease patients. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 65(3), 441–448.

46. *Fundamental Neuroscience, Fourth Edition*, 2013, Elsevier, chapter 29, chapter 30