

# Znaczenie aktywności fizycznej w chorobie Parkinsona

Anna Krygowska-Wajs<sup>1</sup>, Urszula Fiszer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

## STRESZCZENIE

Od wielu lat badania kliniczne i doświadczalne dostarczają dowodów wskazujących, że ćwiczenia fizyczne opóźniają postęp zaburzeń ruchowych w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) i wydłużają funkcjonalną niezależność chorego. W 2011 roku uznano ćwiczenia fizyczne za terapię dodatkową *possibly useful* w objawowym leczeniu PD. Ćwiczenia mogą także sprzyjać działaniom neuroprotekcijnym, obniżającym ryzyko wystąpienia choroby. Stosowanie różnych rodzajów ćwiczeń (ćwiczenia oporowe, aerobik, *nordic walking*, ćwiczenia równowagi i rozciągające, *tai-chi*) jest najbardziej optymalne dla osób z PD. Na podstawie wyników przeprowadzonych dotychczas badań nie wypracowano jednak jednoznacznej opinii na temat przewagi określonej metody fizjoterapii i czasu jej stosowania. Rozwój badań dotyczących aktywności fizycznej umożliwia poznanie mechanizmów neuroplastyczności w PD związanych z neurotransmisją w układach dopaminergicznym i glutaminergicznym. Badania wskazują na udział czynników troficznych, takich jak mózgowy czynnik neurotroficzny, czynnik wzrostu fibroblastów i glejowy czynnik neurotroficzny. W pracy przedstawiono wyniki badań i aktualne poglądy dotyczące tych zagadnień.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (2): 66–70*

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, aktywność fizyczna, neuroplastyczność

## Wprowadzenie

W chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) podstawowym objawem są postępujące zaburzenia funkcji ruchowych. Mimo stałego leczenia farmakologicznego zmniejsza się zdolność do codziennego funkcjonowania chorego, prowadząc do pogorszenia jakości jego życia. Leczenie farmakologiczne, polegające na stosowaniu dopaminy lub agonistów dopaminy, skutecznie zmniejsza nasilenie drżenia, sztywności i spowolnienia ruchowego, ale nie wpływa na objawy niedopaminergiczne, takie jak zaburzenia stabilności postawy i chodu prowadzące do upadków.

Od wielu lat badania kliniczne i doświadczalne dostarczają dowodów wskazujących, że ćwiczenia fizyczne opóźniają narastanie zaburzeń ruchowych w PD i wydłużają funkcjonalną niezależność chorego. Już w 2011 roku uznano ćwiczenia fizyczne za terapię dodatkową *possibly useful* w objawowym leczeniu PD [1]. Na podstawie metaanalizy opublikowanych wyników badań przedstawiono wniosek, że fizjoterapia powoduje krótkotrwały pozytywny efekt w leczeniu tego schorzenia [2]. Nie wypracowano jednak jednoznacznej opinii na temat przewagi określonej metody fizjoterapii i czasu jej stosowania [3]. Wykorzystywanie różnych rodzajów ćwiczeń (ćwiczenia oporowe, aerobik, *nordic walking*, ćwiczenia równowagi i rozciągające, *tai-chi*) jest najbardziej optymalne dla osób z PD [4–7]. Zanim jednak zostanie zalecony odpowiedni zestaw ćwiczeń, istotna jest ocena wpływu każdego rodzaju ćwiczeń na objawy choroby. Ćwiczenia oporowe w połączeniu z innymi ćwiczeniami poprawiają siłę mięśniową, wpływają na zaburzenia postawy, zmniejszają częstość upadków oraz spowolnienie ruchowe i poprawiają jakość życia. Corcos

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anna Krygowska-Wajs  
Katedra i Klinika Neurologii  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków  
tel./faks: 012 424 86 24  
e-mail: anna.krygowska-wajs@uj.edu.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 2, 66–70  
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.  
Copyright © 2014 Via Medica

i wsp. [8] przedstawili wyniki trwającego 2 lata badania randomizowanego dotyczącego wpływu określonych ćwiczeń oporowych, które wykazały poprawę w zakresie objawów ruchowych. Na podstawie tych badań sformułowano wniosek, że jest to „użyteczna terapia dodatkowo zmniejszająca objawy parkinsonizmu”.

### **Wpływ ćwiczeń fizycznych na neuroplastyczność mózgu**

Zarówno badania doświadczalne, jak i kliniczne dostarczają dowodów, że kompleksowość i duża szybkość wykonywanych ćwiczeń mają istotne znaczenie w rozwoju neuroplastyczności zależnej od aktywności uszkodzonego mózgu (ang. *activity-dependent neuroplasticity*), zwłaszcza w obszarze jąder podstawy [9]. Zależna od aktywności neuroplastyczność jest definiowana jako zmiana w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w odpowiedzi na aktywność fizyczną, która obejmuje procesy neurogenezy i synaptogenezy oraz adaptację molekularną, prowadząca do nabycia nowych umiejętności. Jednym z możliwych mechanizmów neuroplastyczności zależnej od aktywności w PD może być zmniejszanie aktywności korowo-prążkowiowej przez modulowanie sygnałów dopaminergicznych i zmniejszanie transmisji glutaminergicznej.

Wyniki badań laboratoryjnych i doświadczalnych wskazują, że ćwiczenia fizyczne wywołują poprawę funkcji ruchowych w PD [10]. W modelu doświadczalnym tej choroby wywołanym podaniem 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP) u myszy lub 6-hydroksydopaminy u szczurów wykazano, że ćwiczenia stosowane jeszcze przed ekspozycją lub w czasie podawania substancji neurotoksycznej działały neuroprotekcynie, co stwierdzono na podstawie obniżenia stężenia dopaminy w prążkowie. Ćwiczenia fizyczne o dużej intensywności na bieżni wysiłkowej rozpoczęte 5 dni po podaniu MPTP, tj. w okresie, w którym indukowana neurotoksyczność powoduje całkowitą śmierć komórek, również mogą prowadzić do poprawy funkcji ruchowych u myszy [11, 12]. Wykazano ponadto zmniejszenie regulacji transportera dopaminy (DAT, *dopamine transporter*) — białka odgrywającego ważną rolę w regulacji wychwytu dopaminy oraz zwiększenie aktywności (*upregulation*) receptora dopaminy D2, którego aktywacja jest ważna dla uzyskania pobudzenia ruchowego. Dopamina odgrywa istotną rolę w uczeniu się funkcji ruchowych i wykonawczych oraz w neuroplastyczności

w przypadku uszkodzenia jąder podkorowych. Intensywne ćwiczenia fizyczne poprawiają funkcje ruchowe oraz stabilność postawy.

Wyniki badań wskazują, że intensywne ćwiczenia fizyczne na bieżni (*treadmill*), poprzez adaptacyjne zmiany w obrębie zwojów podstawy i pętli ruchowych, mogą prowadzić do poprawy w zakresie powiązanych zadań ruchowych w modelu doświadczalnym [13].

W badaniach immunohistochemicznych wykazano także, że intensywne ćwiczenia fizyczne powodują zmniejszenie aktywności DAT i hydroksylazy dopaminowej w neuronach dopaminowych po uszkodzeniu MPTP [7]. Prowadzi to do zwiększenia dostępności synaptycznej, co można interpretować jako stymulację kompensacyjnego działania układu dopaminergicznego w wyniku wykonywanych ćwiczeń. Ekspresja DAT i hydroksylazy tyrozynowej oraz stężenie dopaminy w prążkowie są ze sobą ściśle powiązane. Badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) u osób z PD wykonujących ćwiczenia fizyczne (*walking*) dowiodły zmniejszenia aktywności DAT [14, 15]. Wstępne wyniki badań PET z zastosowaniem 18F-fallypirydu — ligandu benzamidu z dużym powinowactwem do receptora D2 — wykazały, że ćwiczenia indukują zwiększenie powinowactwa tego wiązania w obrębie prążkowie [16].

Efektom pozytywnego wpływu ćwiczeń fizycznych na neurotransmisję dopaminergiczną jest poprawa funkcji ruchowych, przy czym wpływ ten jest różny w prawidłowych i uszkodzonych zwojach podstawy [12]. Ćwiczenia prowadzą do kompensacyjnych zmian w modelu doświadczalnym wywołanym MPTP, powodując zwiększenie dostępności synaptycznej dopaminy w wyniku jej zwiększonego uwalniania, a także zmniejszenie jej wychwytu i rozpadu. W nieuszkodzonych jądrach podkorowych wzrost stężenia dopaminy jest spowodowany zwiększeniem jej biosyntezy wywołanym zwiększeniem aktywności hydroksylazy tyrozynowej.

Molekularny mechanizm wpływu ćwiczeń na neurotransmisję dopaminergiczną nie jest znany. Badania wskazują na udział czynników troficznych, takich jak mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*), czynnik wzrostu fibroblastów i glejowy czynnik neurotroficzny, które — poprzez aktywację dróg odprowadzających przez kinazy białkowe — mogą wpływać na plastyczność synaptyczną i neurotransmisję [17]. W procesie tym podkreślana jest

zwłaszcza rola BDNF, którego aktywność wzrasta w surowicy u osób po ćwiczeniach fizycznych i przenika on przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy [18, 19]. Prowadzone są rozległe badania dotyczące roli mRNA dla BDNF w neuroplastyczności mózgu [20].

Korowo-rdzeniowe drogi glutaminergiczne, które są ważnym modulatorem uwalniania dopaminy w prążkowie, stanowią inny układ biorący udział w indukowaniu zależnego od ćwiczeń zwiększenia uwalniania dopaminy. Wykazano zmianę gęstości receptorów GluR2 w prążkowie w modelu MPTP, w którym stosowano ćwiczenia, w porównaniu z modelem MPTP, w którym ćwiczeń nie stosowano [11]. Wyniki tych badań wskazują, że poprawa funkcji ruchowych może następować w wyniku działania nowych kompensacyjnych mechanizmów w obrębie zwojów podstawy, a mechanizmy powrotu funkcji mogą być odmienne w uszkodzonych i w nieuszkodzonych zwojach podstawy. W związku ze zwiększeniem neuroplastyczności przez ćwiczenia fizyczne stymulujące uwalnianie i wychwyt dopaminy badania te mogą mieć znaczenie w ograniczaniu zaburzeń neurodegeneracyjnych w PD, przy czym nie chodzi tu o przywrócenie całkowitego stężenia dopaminy w prążkowie, ale utrzymanie prawidłowych połączeń synaptycznych.

Ćwiczenia fizyczne mogą działać neuroprotekcynie. Hipoteza neuroprotekcynnego wpływu w PD powstała na podstawie eksperymentu, w którym wykazano, że ćwiczenia siłowe zastosowane przed lub po podaniu selektywnie działającej substancji neurotoksycznej działają ochronnie na neurony dopaminowe i zmniejszają nasilenie zaburzeń ruchowych [21]. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, że umiarkowana lub znaczna aktywność fizyczna w wieku 35–39 lat lub w ciągu ostatnich 10 lat była połączona z obniżeniem ryzyka wystąpienia PD [22]. Związek ten stwierdzono zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

### Wpływ ćwiczeń fizycznych na objawy parkinsonizmu

Postępowanie rehabilitacyjne powinno być ustalane indywidualnie dla każdego chorego w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych i stanu psychicznego. Ćwiczenia mogą być prowadzone według różnych schematów.

Programy ćwiczeń służące poprawie planowania i strategii chodu poprzez wykonywanie długich, wyrównawczych kroków w odpowiedzi

na destabilizację zwiększają stabilność postawy. W badaniach chorych z nasileniem objawów w zakresie od 2,5 do 4 stopni w skali Hoehn i Yakra dowiedziono, że ćwiczenia prowadzone w warunkach ambulatoryjnych 2 razy dziennie przez 20 minut przez 2 tygodnie powodują zwiększenie długości kroku i szybkości chodu. Jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza PDQ39 uległa znaczącej poprawie. Poprawa utrzymywała się przez 2 miesiące po zakończeniu badania, bez stosowania dodatkowych ćwiczeń [23].

Ćwiczenia na bieżni prowadzą do poprawy dynamiki chodu i równowagi oraz zmniejszają liczbę upadków. W badaniu 54 chorych, u których takie ćwiczenia prowadzono przez 8 tygodni, wykazano istotne statystycznie ograniczenie zaburzeń równowagi i chodu oraz zmniejszenie stopnia nasilenia lęku [24].

Program ćwiczeń *nordic walking* prowadzono 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni. Jeden trening w tygodniu obejmował naukę techniki chodzenia z kijkami, a dwa pozostałe koncentrowały się na treningu wytrzymałościowym (sesja trwała 70 min). Stwierdzono poprawę postawy ciała, zwiększenie stabilności, zmniejszenia liczby epizodów przy-mrożenia (*freezing*) oraz zwiększenie szybkości chodu i długości kroku. Zwraca się również uwagę, że *nordic walking* może być korzystną terapią w zaawansowanym okresie choroby, ponieważ chodzenie z kijkami obniża ryzyko upadków [25].

Ćwiczenia *tai-chi* powodują poprawę stabilności postawy u osób z PD o lekkim i średnim stopniu zaawansowania. *Tai-chi* z rozciąganiem i obrotami wykorzystuje rytmiczne przesunięcia środka ciężkości oraz powolne harmonijne ruchy całego ciała. W trwającym 24 tygodnie badaniu obejmującym chorych z umiarkowaną i średnio zawansowaną PD, u których stopień nasilenia objawów w skali Hoehn i Yakra wynosił 1,5–4, ćwiczenia *tai-chi* wykonywano 2 razy w tygodniu przez 60 minut. Stwierdzono zwiększenie szybkości chodu oraz długości kroków, zmniejszenie liczby upadków oraz poprawę sprawności ruchowej ocenianą w *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Poprawa utrzymywała się przez 3 miesiące od zakończenia badania [4, 5].

Większość przeprowadzonych dotychczas badań dotyczyła obserwacji w warunkach ambulatoryjnych. Zaobserwowano także skuteczność domowego programu ćwiczeń indywidualnie dostosowanego do sprawności chorego. W badaniu obejmującym 142 chorych, u których stosowano 6-tygodniowy program ćwiczeń

statycznie i dynamicznie wzmacniających siłę mięśni, zwiększających zakres ruchu w stawach, ćwiczenia równowagi i chodzenia, wykazano zmniejszenie liczby upadków. Ćwiczenia były wykonywane codziennie na podstawie instrukcji z ilustracjami, którą chorzy otrzymali od fizjoterapeuty [26]. W innym badaniu ćwiczenia prowadzono przez miesiąc pod nadzorem fizjoterapeuty, a następnie w warunkach domowych 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy. W badaniu tym również zaobserwowano zmniejszenie liczby upadków.

Nowe wzorce psychoruchowe mogą powstawać w mechanizmie biologicznego sprzężenia zwrotnego (*biofeedback*), który zmienia aktywność systemów regulacyjnych. Informacje zwrotne o zmianach stanu fizjologicznego mogą modyfikować czynności przez ich świadome kontrolowanie. Badania z zastosowaniem bodźców słuchowych zwiększają prędkość chodu i długość kroków u chorych z PD, a poprawa utrzymuje się po usunięciu sygnału [27]. W badaniach, w których wzorzec chodu oceniano za pomocą analizy trójwymiarowej, dowiedziono, że rytmiczne sygnały dźwiękowe pozytywnie wpływają na szybkość chodu i długość kroków; bardziej znaczący statystycznie był wpływ bodźców o większej częstotliwości [28]. Sygnały zewnętrzne ułatwiają chorym wykonywanie ruchów poprzez zaangażowanie w jego kontrolę w większym stopniu kory przedruchowej niż uszkodzonych zwojów podstawy, co zmienia charakter ruchu z automatycznego na kontrolowany. W badaniach z zastosowaniem bodźców wzrokowych wykazano poprawę chodu, a także zmniejszenie objawu przymrożenia (*freezing*). Najczęściej stosowane bodźce wzrokowe to poprzeczne linie na podłodze odpowiadające długości kroków charakterystycznej dla wieku i wzrostu chorego. Poprawę obserwowano nawet wtedy, gdy linie usunięto [29].

W rekomendacjach EFNS/MDS-ES dotyczących leczenia PD opublikowanych w 2013 roku [30] uznano, że aktywność fizyczna powoduje obniżenie ryzyka upadków (klasa II dowodów) oraz jest *probably effective* w leczeniu objawów ruchowych (klasa II dowodów). Niestety, badania prowadzono w małych grupach przez krótki okres i nie poddawano chorych randomizacji. Fizjoterapia jest obecnie uznaną metodą leczenia PD, a ustalenie optymalnych zasad jej prowadzenia należy do bardzo ważnych zadań badawczych.

## Podsumowanie

Ćwiczenia fizyczne w PD zwiększają sprawność ruchową i siłę mięśniową oraz ograniczają zaburzenia stabilności postawy i chodu, powodując zmniejszenie liczby upadków. Wpływa to pozytywnie na poprawę jakości życia chorych. Odpowiednio zaprogramowane ćwiczenia mogą także działać neuroprotektoryjnie, obniżając ryzyko wystąpienia i postępu choroby. Rozwój badań dotyczących aktywności fizycznej umożliwił poznanie mechanizmów neuroplastyczności w PD związanych z neurotransmisją w układach dopaminergicznym i glutaminergicznym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26 (supl. 3): S2–S41.
2. Tomlinson C.L., Patel S., Meek C. i wsp. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e5004.
3. Rascol O. Physical exercise in Parkinson disease: moving toward more robust evidence? *Mov. Disord.* 2013; 28: 1173–1175.
4. Corcos D.M., Comella C.L., Goetz C.G. Tai chi for patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1737–1738; odpowiedź autora 1738.
5. Li F., Harmer P., Fitzgerald K. i wsp. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 511–519.
6. Frazzitta G., Balbi P., Maestri R. i wsp. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 92: 523–532.
7. David F.J., Rafferty M.R., Robichaud J.A. i wsp. Progressive resistance exercise and Parkinson's disease: a review of potential mechanisms. *Parkinsons Dis.* 2012; 2012: 124527.
8. Corcos D.M., Robichaud J.A., David F.J. i wsp. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1230–1240.
9. Petzinger G.M., Fisher B.E., McEwen S. i wsp. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 716–726.
10. Moore C.G., Schenkman M., Kohrt W.M. i wsp. Study in Parkinson disease of exercise (SPARX): translating high-intensity exercise from animals to humans. *Contemp. Clin. Trials* 2013; 36: 90–98.
11. Fisher B.E., Petzinger G.M., Nixon K. i wsp. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J. Neurosci. Res.* 2004; 77: 378–390.
12. Petzinger G.M., Walsh J.P., Akopian G. i wsp. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J. Neurosci.* 2007; 27: 5291–5300.
13. Herman T., Giladi N., Hausdorff J.M. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review. *J. Neural. Transm.* 2009; 116: 307–318.
14. Ouchi Y., Kanno T., Okada H. i wsp. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124(Pt 4): 784–792.
15. Nozaki T., Sugiyama K., Yagi S. i wsp. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2013; 33: 415–421.
16. Petzinger G.M., Fisher B.E., Van Leeuwen J.E. i wsp. Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25 (supl. 1): 141–145.
17. Cohen A.D., Tillerson J.L., Smith A.D. i wsp. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J. Neurochem.* 2003; 85: 299–305.

18. Ahlskog J.E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77: 288–294.
19. Rothman S.M., Mattson M.P. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience* 2013; 239: 228–240.
20. Karpova N.N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology* 2014; 76: 709–718.
21. Faherty C.J., Raviie Shepherd K., Herasimtschuk A., Smeyne R.J. Environmental enrichment in adulthood neuronal death in experimental Parkinsonism. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005; 134: 170–179.
22. Xu Q., Park Y., Huang X. i wsp. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 341–348.
23. Jöbges M., Heuschkel G., Pretzel C. i wsp. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1682–1687.
24. Cakit B.D., Saracoglu M., Genc H. i wsp. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clin. Rehabil.* 2007; 21: 698–705.
25. Reuter I., Mehnert S., Leone P. i wsp. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J. Aging Res.* 2011; 2011: 232473.
26. Ashburn A., Fazakarley L., Ballinger C. i wsp. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 678–684.
27. Lim I., van Wegen E., de Goede C. i wsp. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin. Rehabil.* 2005; 19: 695–713.
28. Picelli A., Camin M., Tinazzi M. i wsp. Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurol. Sci.* 2010; 31: 423–430.
29. Rubinstein T.C., Giladi N., Hausdorff J.M. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1148–1160.
30. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.