



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

**Teràpies no farmacològiques en la rehabilitació de la
malaltia de Parkinson: comparació de la
musicoteràpia i l'entrenament cognitiu**

Roser Ribosa i Nogué

Tesi Doctoral que presenta Roser Ribosa i Nogué
per optar al grau de Doctor

Teràpies no farmacològiques en la rehabilitació de la
malaltia de Parkinson: comparació de la
musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Directors: Jaume Kulisevsky, Javier Pagonabarraga

Tutor: Carles Roig

Programa de doctorat en Medicina, Departament de Medicina
Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Tesi realitzada en la Unitat de Trastorns del Moviment
del Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona, octubre de 2018

CERTIFICAT DE DIRECCIÓ

Jaume Kulisevsky Bojarski, doctor i director de l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Javier Pagonabarraga Mora, doctor i neuròleg adjunt de la Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FAN CONSTAR

Que la Tesi Doctoral titulada "Teràpies no farmacològiques en la rehabilitació de la malaltia de Parkinson: comparació de la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu" presentada per Roser Ribosa i Nogué per optar al Grau de Doctor en Medicina s'ha realitzat sota la nostra direcció, i que reuneix els mèrits suficients per ser presentada i defensada davant del Tribunal corresponent.

I perquè així consti, signem la present certificació a Barcelona, a octubre de 2018.

Directors: Jaume Kulisevsky Bojarski

Javier Pagonabarraga Mora

Doctorand: Roser Ribosa i Nogué

A la meva família,

AGRAÏMENTS

Als meus directors, Dr Kulisevsky i Dr Pagonabarraga, i al meu tutor, Carles Roig, per orientar-me i motivar-me en la confecció d'aquesta tesi.

A la Dra Carme García, que va inspirar també aquesta tesi i que em va oferir l'oportunitat d'aprendre neuropsicologia.

A les meves companyes de projecte, Ángela Llurba, Sandra Palmero i Alícia Ribas, que es van entregar altruïstament i plenament a la causa i van aportar grans idees. Sense elles la tesi no hagués estat possible.

A l'Anna Barrios, fisioterapeuta, al Dr Salvà, Director de la Fundació Salut i Envel·liment de la UAB, i al Riccardo Parenti, musicoterapeuta, per col·laborar en l'avaluació dels pacients i en la teràpia.

Al Dr Gich, al Xavier Rojano i al Fred Sampedro pels seus consells sobre l'anàlisi estadística, l'exportació de dades del sistema GAITRite i l'ajut en l'anàlisi de les dades de neuroimatge, respectivament.

Als companys de la Unitat de Trastorns del Moviment i de la Unitat de Memòria, i en especial als seus caps, Dr Gironell i Dr Lleó, per transmetre'm els seus coneixements i acollir-me als seus grups.

Al Dr Blesa, director del Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que sempre m'ha encoratjat davant les dificultats, m'ha transmès confiança i m'ha ofert grans oportunitats.

Al personal de Consultes Externes de Neurologia i del pavelló 20 de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que m'han ajudat tot aquest temps i especialment a la Marisa Ferrazzano, la Conchita Escolá, l'Alexandra Elias i el Jesús Fauro, que m'han fet sentir com una més de la seva família.

Als pacients amb malaltia de Parkinson i als seus familiars que es van oferir a col·laborar en aquest treball, i als pacients amb altres patologies i als seus familiars que he pogut avaluar en la meva vida professional. D'ells vaig aprendre i segueixo aprenent grans lliçons de vida.

A les meves amigues i a totes aquelles persones que he anat trobant pel camí i que m'han ajudat a créixer personalment i laboralment.

A la meva família. Puc fer el que m'agrada gràcies a la seva comprensió i ajuda incondicional.

LLISTA D'ABREVIACIONS

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*

ABC: *Activities specific balance confidence scale*

ANOVA: anàlisi de la variància

APOE: apolipoproteïna E

AS: *Starkstein Apathy Scale*

AUC: *Area Under the Curve*

AVD: activitats bàsiques de la vida diària

B.: bloquejos

BBS: *Berg Balance Scale*

BDI: *Beck Depression Inventory*

Ben. em.: benestar emocional

BOLD: *Blood-oxygen-level-dependent*

CGI-S: *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*

CN: cognitivament normals

COMT: catecol-O-metiltransferasa

Cubs WAIS-IV: subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV*

CV: coeficient de variabilitat

D: demència

d: test de mida de l'efecte de Cohen

DCL: deteriorament cognitiu lleu

DE: desviació estàndard

Denominació BNT: Subtest de denominació del *Boston naming test*

DJ-1 *Parkinsonism associated deglycase* o *Parkinson disease protein 7*

DMN: *Default Mode Network*

DRS-2: *Dementia Rating Scale-2*

DTI: *Diffusion Tensor Imaging*

E.: estabilitat

EC: entrenament cognitiu

ECP: estimulació cerebral profunda

EQ-5D VAS: escala visual analògica de salut de la *Euro-Qol-5D*

Entr. cognitiu: entrenament cognitiu

Estigm.: estigmatització

EVA: escala visual analògica

F: festinació

FA: *fractional anisotropy* o anisotropia fraccional

FDA: *Food and Drug Administration*

FESI: *Falls efficacy scale international*

Figures CERAD: subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*

FOGQ: *Freezing of Gait Questionnaire*

FrSBe: *Frontal System Behaviour*

GBA: β -glucocerebrosidasa

GWAS: *Genome Wide Association Study*

GLM: *Generalized Lineal Model*

H&Y: escala de Hoehn i Yahr

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

IDDD: *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*

ISRA: Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat

L. de pas: longitud de pas

Localització de nombres VOSP: subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery*

LRKK2: de la *leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2*

M.: Marxa

MAPT: de la proteïna tau associada a microtúbuls

Marxa s.: marxa simple

MD: *mean diffusivity* o difusivitat mitjana

MDS: *International Parkinson and Movement Disorder Society*

MDS-PD Criteria: *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*

MDS-UPDRS: *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

MP: malaltia de Parkinson

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

MRI: *magnetic resonance imaging*

MT: musicoteràpia

Osc. dins del cicle: proporció d'oscil·lació dins del cicle

PD: puntuació directa

PDCFRS: *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*

PDCRS: *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*

PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire*

PE: puntuació escalar

PET: tomografia per emissió de positrons

PINK-1: PTEN-induced putative kinase-1

PostEC: postentrenament cognitiu

PostMT: postmusicoteràpia

PreEC: preentrenament cognitiu

PreMT: premusicoteràpia

PT: puntuació típica

RAS: *Rhythmic Auditory Stimulation*

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*

Recolz. social: recolzament social

REM: *rapid eye movement*

RIQ: rang interquartil

ROC: *receiver operating characteristic*

ROCFT: *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*

rs-fMRI: *resting-state functional MRI*

RSGE-PD: *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*

rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*

S&E: *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*

SCOPA-COG: Scales for Outcomes in Parkinson's disease-COGnition

SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*

SNCA: α -sinucleïna

SNpc: substància negra *pars compacta*

SPECT: tomografia computada per emissió de fotó simple

SPPB: *Short Physical Performance Battery*

T. de pas: temps de pas

T. d'oscil·lació: temps d'oscil·lació

T.: temps

TMT-A: *Trail Making Test Part A*

TMT-B: *Trail Making Test Part B*

TOL: *Tower of London Test*

TUG dtc.: *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca cognitiva

TUG dtm.: *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora

TUG dtmc.: *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora i cognitiva

TUG s.: *Timed Up and Go test* en marxa simple

T1-MRI: MRI potenciada en T1

VMAT2: *vesicular monoamine transporter 2*

YKL-40: *Chitinase-3-like protein 1*

6-OHDA: 6-hidroxidopamina

ÍNDEX

CERTIFICAT DE DIRECCIÓ.....	7
AGRAÏMENTS.....	11
LLISTA D'ABREVIACIONS	13
ÍNDEX.....	17
RESUM	22
SUMMARY	24
CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ.....	26
1.1 Aspectes generals de la malaltia de Parkinson.....	26
1.1.1 Clínica de la malaltia de Parkinson.....	26
1.1.2 Epidemiologia i factors de risc de la malaltia de Parkinson	27
1.1.3 Patologia de la malaltia de Parkinson	29
1.1.4 Genètica de la malaltia de Parkinson.....	31
1.1.5 Patogènia de la malaltia de Parkinson	33
1.1.6 Diagnòstic de la malaltia de Parkinson.....	35
1.1.7 Tractament de la malaltia de Parkinson.....	37
1.2 Els trastorns de la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson.....	41
1.2.1 Classificació dels trastorns de la marxa.....	42
1.2.2 Els trastorns de l'equilibri en la malaltia de Parkinson	43
1.2.3 El bloqueig de la marxa en la malaltia de Parkinson.....	46
1.2.4 Contribució de la cognició en la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson	47
1.2.5 La neuroimatge per avaluar els trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson	49
1.2.6 Anàlisi de la marxa en la malaltia de Parkinson.....	50
1.2.7 Noves teràpies per a la rehabilitació dels trastorns de la marxa i l'equilibri en la	

malaltia de Parkinson.....	51
1.3. El deteriorament cognitiu, els trastorns psiquiàtrics i la qualitat de vida en la malaltia de Parkinson	52
1.3.1 El deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson	52
1.3.2 Els trastorns psiquiàtrics en la malaltia de Parkinson.....	57
1.3.3 La qualitat de vida en la malaltia de Parkinson	61
1.4 La musicoteràpia en la malaltia de Parkinson.....	61
1.4.1 L'estimulació rítmica auditiva per a la millora dels trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson.....	62
1.4.2 Altres estratègies de musicoteràpia en la malaltia de Parkinson	66
1.4.3 La musicoteràpia per a la millora de les funcions cognitives en la malaltia de Parkinson	68
1.5 L'entrenament cognitiu en la malaltia de Parkinson.....	69
1.5.1 Definició de la teràpia cognitiva.....	69
1.5.2 L'entrenament cognitiu per a la millora de les funcions cognitives en la malaltia de Parkinson.....	71
1.5.3 L'entrenament cognitiu per a la millora dels trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson.....	73
1.6 Ressonància magnètica cerebral.....	76
1.6.1 MRI potenciada en T1 (T1-MRI)	76
1.6.2 <i>Diffusion Tensor Imaging (DTI)</i>	77
1.6.3 <i>Resting-state functional MRI (rs-fMRI)</i>	78
CAPÍTOL 2. OBJECTIUS	80
CAPÍTOL 3. HIPÒTESIS	81
CAPÍTOL 4. MÈTODES	82
4.1 Disseny de l'estudi	82
4.2 Pacients.....	82
4.3 Avaluacions.....	83

4.3.1 Visita de selecció	84
4.3.2 Visita d'avaluació motora.....	85
4.3.3 Visita d'avaluació neuropsicològica.....	89
4.3.4 Visita d'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite	95
4.3.5 Ressonància magnètica cerebral	99
4.4 Aleatorització i emmascarament	100
4.5 Teràpies aplicades	100
4.5.1 Musicoteràpia.....	101
4.5.2 Entrenament cognitiu	103
4.5.3 Distribució dels grups de teràpia.....	106
4.6 Anàlisi estadística.....	108
4.7 Anàlisi de les dades de la ressonància magnètica cerebral	110
4.7.1 Processament de les dades de T1-MRI	112
4.7.2 Processament de les dades de DTI.....	113
4.7.3 Processament de les dades de rs-fMRI	114
CAPÍTOL 5. RESULTATS.....	117
5.1 Descripció del reclutament i aleatorització de la mostra.....	117
5.2. Descripció demogràfica i clínica de la mostra	118
5.3 Avaluacions realitzades.....	120
5.4 Característiques basals dels dos grups de tractament analitzats.....	122
5.4.1 Característiques demogràfiques i clíniques basals dels dos grups de tractament analitzats	122
5.4.2 Característiques de la marxa basal en els dos grups de tractament analitzats ..	123
5.4.3 Característiques motores basals dels dos grups de tractament analitzats	125
5.4.4 Característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals basals dels dos grups de tractament analitzats.....	127

5.4.5 Característiques del grup de pacients analitzat mitjançant ressonància cerebral	132
5.5 Comparació de la marxa pre- i postteràpia.....	134
5.5.1 Comparació de la marxa pre- i postteràpia dins de cada grup	134
5.5.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament...	137
5.5.3 Figures comparant la marxa pre- i postteràpia en els dos grups de tractament .	140
5.6 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia.....	143
5.6.1 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia dins de cada grup	143
5.6.2 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament	147
5.6.3 Figures comparant l'estat motor pre- i postteràpia en els dos grups de tractament	151
5.7 Comparació de les característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals pre-i postteràpia	153
5.7.1 Comparació de l'estat cognitiu, psiquiàtric, de qualitat de vida i funcional pre- i postteràpia dins de cada grup.....	153
5.7.2 Comparació de l'estat cognitiu, psiquiàtric, de qualitat de vida i funcional pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament	163
5.7.3 Figures comparant l'estat cognitiu i psiquiàtric pre- i postteràpia en els dos grups de tractament.....	171
5.8 Comparació de la ressonància magnètica cerebral pre-i postteràpia.....	174
5.9 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç.....	180
5.9.1 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç dins de cada grup	180
5.9.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç entre els dos grups de tractament.....	184
5.9.3 Figures comparant la marxa preteràpia, postteràpia i postteràpia a llarg plaç en els dos grups de tractament.....	187
5.10 Estudi neuropsicològic de la mostra.....	188

5.10.1 Definició del deteriorament cognitiu lleu en la mostra.....	188
5.10.2 Comparació de l'avaluació neuropsicològica extensa i escales cognitives breus en la mostra.....	190
5.10.3 Estudi de les relacions entre els dominis cognitius i la marxa.....	193
5.10.4 Estudi dels paràmetres de la marxa en funció de l'estat cognitiu.....	197
5.11 Seguiment i satisfacció de la teràpia.....	199
5.12 Efectes adversos durant l'estudi.....	200
CAPÍTOL 6. DISCUSSIÓ.....	201
6.1 Característiques generals de l'estudi.....	201
6.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia.....	204
6.3 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia.....	207
6.4 Comparació de les característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals pre-i postteràpia.....	210
6.5 Comparació de la ressonància magnètica cerebral pre- i postteràpia.....	215
6.6 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç.....	218
6.7 Estudi neuropsicològic de la mostra.....	219
6.8 Punts forts i limitacions de l'estudi.....	221
CAPÍTOL 7. CONCLUSIONS.....	224
CAPÍTOL 8. LÍNIES DE FUTUR.....	226
BIBLIOGRAFIA.....	231
ANNEX.....	257

RESUM

La malaltia de Parkinson és una malaltia neurodegenerativa complexa i hi ha molts símptomes que no tenen una bona resposta als tractaments actuals. Dins d'aquests símptomes, els trastorns de la marxa i l'equilibri i els símptomes no motors tenen una especial rellevància perquè tenen un gran impacte en la qualitat de vida i en la funcionalitat dels pacients. Aquest treball va avaluar l'eficàcia de dues teràpies no farmacològiques per a la rehabilitació de la marxa, l'equilibri, el deteriorament cognitiu, els símptomes psiquiàtrics, la qualitat de vida i la funcionalitat de la malaltia de Parkinson.

82 persones amb malaltia de Parkinson van ser aleatoritzades a rebre rehabilitació basada en musicoteràpia, centrada en l'estimulació rítmica auditiva, o entrenament cognitiu, centrat en les funcions executives. Les sessions de teràpia es van realitzar en grups de 6 pacients amb una freqüència de 2 sessions per setmana. La durada de les sessions era de 1,5 hores i els participants van completar 21 hores de rehabilitació. Abans i després de la teràpia els participants van ser avaluats de la marxa mitjançant el sistema GAITRite, a nivell motor i a nivell neuropsicològic. En 15 pacients també es va fer ressonància magnètica cerebral pre- i postteràpia. Al cap de 6 mesos es va poder analitzar la marxa en 42 pacients. La marxa es va avaluar en situació de marxa simple, marxa amb doble tasca motora i marxa amb doble tasca cognitiva.

Tant la musicoteràpia com l'entrenament cognitiu milloraven la proporció d'oscil·lació dins del cicle en totes les modalitats de la marxa, i especialment, en el cas de marxa amb doble tasca cognitiva. La musicoteràpia, a més, millorava la longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora. A nivell motor, les dues teràpies eren beneficioses en diferents aspectes: la musicoteràpia millorava la funcionalitat de la marxa, mentre que l'entrenament cognitiu reduïa el temps off, la festinació, els bloquejos i el temps en la realització del test de TUG en situació de doble tasca. En canvi, aquestes teràpies no milloraven l'equilibri, que no canviava, ni l'estat motor global, que empitjorava. A nivell neuropsicològic, ambdues teràpies de rehabilitació milloraven la memòria visual, l'ansietat fòbica i els trastorns conductuals frontals, especialment l'apatia. La musicoteràpia, a més, millorava la

qualitat de vida relacionada amb la mobilitat i l'estat cognitiu, i l'entrenament cognitiu, la comprensió del llenguatge. La ressonància magnètica cerebral observava canvis microestructurals i de connectivitat diferencials entre els dos grups de teràpia. En l'anàlisi de la marxa a llarg plaç, els dos grups de teràpia empitjoraven perquè s'observava una reducció de la velocitat en marxa simple i amb doble tasca motora, i un augment de tots els paràmetres de variabilitat en totes les modalitats de la marxa. Ara bé, globalment hi havia millora de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en tots els tipus de marxa i el grup de musicoteràpia millorava la longitud de pas en marxa simple. El seguiment de les sessions va ser del 84% i els pacients van puntuar la satisfacció de la teràpia amb una mitjana de 85 sobre 100.

Com a conclusions, les dues teràpies mostraven beneficis discrets a nivell de la marxa, que s'objectivaven a nivell de diferents paràmetres i escales. La musicoteràpia aportava un major benefici a nivell de la marxa en general, mentre que l'estimulació cognitiva millorava els trastorns associats, els bloquejos i la festinació. Destacaven la millora d'alguns trastorns psiquiàtrics, especialment l'apatia, després de finalitzar ambdues teràpies. L'avaluació de la marxa a llarg plaç mostrava un empitjorament generalitzat en tots els participants.

SUMMARY

Parkinson's disease is a complex neurodegenerative disease and there are many symptoms that do not have a good response to current medical treatment. Gait and balance problems and non motor symptoms have special relevance because they have a great impact in quality of life and functionality of patients. This study evaluated the efficacy of two nonpharmacological therapies for rehabilitation of gait, balance, cognitive impairment, psychiatric symptoms, quality of life and functionality in Parkinson's disease.

82 Parkinson's disease patients were randomized to receive rehabilitation based on music therapy, focused on rhythmic auditory stimulation, or cognitive training, focused on executive functions. Therapy sessions were delivered in groups of 6 participants, in 2 weekly sessions of 1.5 hours, completing 21 hours of rehabilitation. Before and after therapy gait assessment by means of GAITRite system, motor tests and neuropsychological evaluation were performed. 15 patients also underwent cerebral magnetic resonance imaging pre- and post-therapy. 6 months after completing rehabilitation, gait was evaluated in 42 patients. Gait was evaluated in single-task and in dual motor and dual cognitive task.

Music therapy and cognitive training improved swing phase ratio in all gait modalities, but specially in dual cognitive task. Moreover, music therapy improved step length in dual motor task gait. In motor evaluation both therapies were beneficial in different aspects: music therapy ameliorated gait functionality, and cognitive training diminished off time, festination, freezing of gait and time needed to perform TUG test in dual task modalities. These therapies had no influence on balance, which was unchanged, or global motor impairment, which deteriorated. In the neuropsychological evaluation, improvements in visual memory, phobic anxiety and frontal behaviors, particularly apathy, were detected. Besides, music therapy improved quality of life related with mobility and cognition, and cognitive training improved language comprehension. Cerebral magnetic resonance imaging detected microstructural and connectivity changes that were different between therapies. In gait analysis in the follow-up, both groups deteriorated because of a decrease

in velocity in single-task and dual motor task gait and an increase of variability parameters in all gait modalities. However, a melioration of swing phase ratio in all gait modalities for both therapies and of step length in single-task gait for music therapy were also detected. Adherence to sessions was 84% and the mean score for treatment satisfaction was 85 out of 100.

In conclusion, both therapies showed mild benefits in gait that were detected by changes in different parameters and scales. Music therapy improved gait globally and cognitive training improved associated problems, freezing of gait and festination. The amelioration of some psychiatric disorders, particularly apathy, after completion of both therapy sessions is noteworthy. At follow-up evaluation, gait deteriorated in all study participants.

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

1.1 Aspectes generals de la malaltia de Parkinson

La malaltia de Parkinson (MP) és la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent i afecta a un 2-3% de la població d'igual o més de 65 anys(1). En essència, es pot definir com una malaltia neurodegenerativa que es caracteritza per un parkinsonisme clínic associat a la presència de cossos de Lewy i una mort prematura de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra *pars compacta* en l'anatomia patològica. Ara bé, actualment se sap que és una malaltia complexa i que també s'acompanya de símptomes no motors, que implica altres neurotransmissors, altres agregats proteics i altres regions cerebrals més enllà dels ganglis basals. Totes aquestes complexitats de la malaltia s'acompanyen de reptes clínics, com ara la dificultat de fer un diagnòstic precoç i del maneig dels símptomes en els estadis avançats de la malaltia

1.1.1 Clínica de la malaltia de Parkinson

Els símptomes motors clàssics de la MP són un dels principals components de la malaltia des que James Parkinson en va fer la primera descripció el 1817, després refinada per Jean-Martin Charcot(2). Aquests símptomes parkinsonians inclouen bradicinèsia, rigidesa muscular, tremolor de repòs i alteració de la marxa i l'equilibri. Els problemes motors són heterogenis, fet que ha portat a classificar la malaltia en diferents subtipus, bàsicament la MP de predomini tremòric, amb relativa absència d'altres símptomes motors, i la MP de predomini no tremòric, o *postural instability gait disorder*. Amb tot, també hi ha un grup de pacients amb fenotip mixt o indeterminat, que comprèn diferents símptomes motors de gravetat similar. El curs i pronòstic de la malaltia és diferent segons el subtipus, i la MP de predomini tremòric s'associa a una progressió més lenta i menys afectació funcional que la MP no tremòrica. A més, es creu que els diferents subtipus poden tenir diferents etiologies i patogènia.

A part dels símptomes motors, la malaltia s'acompanya de símptomes no motors com ara

hipòsmia, deteriorament cognitiu, símptomes psiquiàtrics, problemes de son, disfunció autonòmica, dolor i fatiga. Aquests símptomes són comuns en la MP precoç i s'associen a una reduïda qualitat de vida. Els símptomes no motors poden ser presents en la malaltia més d'una dècada abans de l'aparició dels símptomes motors clàssics. Aquesta fase premotora o prodròmica es caracteritza per hipòsmia, restrenyiment, depressió, excés de son durant el dia, i alteració del son REM (*rapid eye movement*). Durant aquest període prodròmic, el procés neurodegeneratiu estaria ja en procés i per tant, permetria una finestra terapèutica en la qual teràpies modificadores de la malaltia podrien prevenir o retardar el desenvolupament i progressió de la malaltia.

La progressió de la MP es caracteritza per un empitjorament dels problemes motors i no motors, que inicialment es poden manejar amb teràpies simptomàtiques però que a mesura que la malaltia avança, es fan més difícils de tractar. Molts d'aquests problemes, com les fluctuacions motores i no motores, els problemes d'equilibri, els bloquejos de la marxa, la disfàgia, la disàrtria, les discinèsies, la psicosi, els problemes autonòmics i la demència són un repte en el maneig clínic de la MP en estadi avançat. Aquests símptomes resistents a levodopa de les fases avançades de la MP contribueixen substancialment a la discapacitat i són predictors importants de la necessitat d'ingrés a una institució i de la mortalitat.

1.1.2 Epidemiologia i factors de risc de la malaltia de Parkinson

La incidència de la MP varia entre 5 i 35 nous casos per cada 100.000 habitants a l'any(3). És una malaltia poc freqüent abans dels 50 anys, però la seva incidència augmenta de 5 a 10 vegades entre els 60 i 90 anys. La prevalença global és del 0,3%, però en majors de 80 anys és del 3%. La mortalitat de les persones amb MP augmenta a partir de la segona dècada d'evolució de la malaltia i arriba a duplicar la de la població general(4). Les millores de l'atenció socio sanitària han fet que l'esperança de vida dels pacients hagi augmentat i, per tant, també la prevalença de la malaltia i els costos socials i econòmics associats(5).

La MP és el doble de freqüent en homes que en dones en la majoria de poblacions(6), i la seva incidència podria variar en funció de la raça, tot i que no s'ha estudiat sistemàticament. Altres factors de risc per la MP són els factors ambientals. Una

metanàlisi(7) que va estudiar 30 factors de risc potencials ambientals, va identificar-ne 11 que alteraven de manera significativa el risc de patir la malaltia. Els factors que augmentaven el risc (en ordre de major a menor força d'associació) van ser l'exposició a pesticides, el traumatisme cranial previ, la vida rural, l'ús de blocadors β , el treball agrícola i el beure aigua dels pous. Els factors ambientals associats a una disminució del risc (en ordre de major a menor força d'associació) van ser el tabaquisme, el consum de cafè, l'ús de fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals, l'ús de bloquejants de canals de calci i el consum d'alcohol. El risc reduït de la MP amb el tabac va portar a la proposició que el tabac pot protegir contra la malaltia. No obstant, l'associació negativa amb el tabac podria ser per una menor resposta a la nicotina durant la fase prodròmica de la malaltia. També s'ha vist una associació inversa entre la concentració d'àcid úric en sang i el risc de patir MP, una troballa que podria ser més robusta per homes que per dones. Una altra metanàlisi ha confirmat que l'exposició a soldadures i al manganès no està associada amb un increment del risc de patir MP i altres estudis han suggerit que l'ús d'antipsicòtics en gent gran podria incrementar el risc de desenvolupar la malaltia.

La contribució de la genètica en la MP queda palesa per un increment del risc associat a història familiar de malaltia de Parkinson o tremolor(7). L'evidència més convincent, però, ve del descobriment de formes monogèniques de malaltia de Parkinson. *SNCA*, que codifica per la proteïna α -sinucleïna, va ser el primer gen que es va veure associat amb la MP hereditària(8). No obstant, les mutacions en *leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2 (LRKK2)* i la *parkina* són les causes més comuns de MP d'herència dominant i MP d'herència recessiva, respectivament(9). El factor de risc genètic més important per la MP és *GBA*, que codifica per la β -glucocerebrosidasa, un enzim lisosomal deficient en la malaltia de Gaucher(10). De fet, un estudi multicèntric amb més de 5.000 pacients amb MP i igual nombre de controls aparellats va mostrar una oportunitat relativa (*odds ratio*) superior a 5 per qualsevol mutació de *GBA* en els pacients amb MP versus controls. Els avenços en la genòmica i la bioinformàtica han afegit nous factors de risc genètic per la MP. En l'última dècada, uns 900 estudis d'associació genètica han descobert dotzenes de potencials loci genètics en la MP. Les troballes d'una metanàlisi recent d'estudis d'associació de genoma complet (*Genome Wide Association Study, GWAS*) amb totes les dades existents de persones amb MP i ancestres europeus, ha revelat 24 loci que tenen associació clínicament significativa amb el risc de malaltia. Aquests loci inclouen

GBA i altres gens associats amb formes monogèniques de la MP (*LRKK2* i *SNCA*)(11).

El risc de desenvolupar MP és clarament multifactorial però la contribució dels diferents factors només s'està començant a desxifrar. Així per exemple, un estudi de casos i controls(12) va revelar que l'exposició al pesticida Paraquat (*1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride*) i una història de traumatisme cranial actuen de manera sinèrgica incrementant el risc de patir MP. Altres estudis han identificat modificadors genètics dels factors de risc ambientals. Així per exemple, la reducció del risc associat al consum de cafè queda modulada pels polimorfismes de nucleòtid simple en *CYP1A2* (que codifica la isoforma del citocrom P450 més responsable del metabolisme de la cafeïna) o en *GRIN2A* (que codifica per una subunitat del receptor *N*-metil-D-aspartat). També s'ha vist que la mida d'una repetició de dinucleòtids mixta polimòrfica (*polymorphic mixed dinucleotide repeat*) en la regió promotora del *SNCA* modifica el risc de MP associat amb el traumatisme cranial. Conèixer millor els factors de risc de la MP i les seves interaccions probablement permetrà entendre millor els mecanismes patogènics, identificar biomarcadors i individualitzar el tractament de la malaltia(13).

1.1.3 Patologia de la malaltia de Parkinson

La patologia fonamental de la MP és la pèrdua de neurones dopaminèrgiques en la substància negra *pars compacta* (SNpc). La part més afectada d'aquesta àrea és típicament la regió ventrolateral, que conté les neurones que projecten al putamen dorsal. Els estudis de correlació clínicopatològica(14) han demostrat que una pèrdua de neurones dopaminèrgiques de moderada a greu dins de la SNpc probablement és la causa de les característiques motores, particularment de la bradicinèsia i la rigidesa, en la MP avançada. Estudis patològics recents confirmen que una pèrdua moderada de neurones nígriques també està present en estadis precoços de la malaltia, però també posen en evidència una població potencialment salvable d'aquestes neurones. No obstant, la pèrdua de neurones en la MP ocorre en moltes altres regions cerebrals, incloent el locus ceruli, el nucli basal de Meynert, el nucli pedunculopontí, el nucli del rafe, el nucli motor dorsal del vague, l'amígdala i l'hipotàlem.

Una altra característica fonamental de la MP és la patologia Lewy. L'agregació anormal de proteïnes plegades és comú en les malalties neurodegeneratives i de fet, cadascuna es classifica segons la proteïna que és més abundant en les inclusions proteiques(15). En la MP es va identificar que la α -sinucleïna era la proteïna implicada després que es descobrís que les mutacions en el seu gen, *SNCA*, causaven formes monogèniques de la malaltia. En un estat de plegament anormal, la α -sinucleïna esdevé insoluble i s'agrega per formar inclusions intracel·lulars dins del cos cel·lular (cossos de Lewy) i en els processos neuronals (neurites de Lewy). La patologia de Lewy no està restringida al cervell, sinó que pot trobar-se a la medul·la espinal i al sistema nerviós perifèric, incloent el nervi vague, els ganglis simpàtics, el plexe cardíac, el sistema nerviós entèric, les glàndules salivals, la medul·la adrenal, els nervis cutanis i el nervi ciàtic(16). Es creu que la patologia Lewy progressa amb un patró estereotipat durant el curs de la malaltia. Braak i col·laboradors van proposar sis estadis(17), començant en el sistema nerviós perifèric i progressivament afectant el sistema nerviós central en una direcció de caudal a rostral dins del cervell. El model de Braak té molts partidaris perquè proposa una progressió temporal i espacial que sembla explicar el curs clínic de la MP. Específicament, els estadis 1 i 2 podrien correspondre als símptomes no motors, l'estadi 3 seria quan les característiques motores apareixen a causa de la deficiència dopaminèrgica nigrostriatal, i els estadis de 4 a 6 correspondrien als símptomes no motors de la malaltia avançada. L'evidència d'una associació entre la patologia Lewy i els símptomes no motors és més convincent en el cas del deteriorament cognitiu. Diversos estudis patològics han demostrat una forta correlació entre la demència i la gravetat de la patologia Lewy. Es necessiten, però, més estudis per confirmar l'associació d'altres símptomes no motors amb el sistema d'estadificació de Braak, que sembla ser aplicable a una gran proporció de casos de MP estudiats post mortem, però no a tots(18).

Si bé la patologia Lewy és un marcador de neurodegeneració en la MP, els cossos de Lewy no són l'única causa relacionada amb la mort neuronal. D'una banda, se sap que la α -sinucleïna forma diferents agregats, com ara formes puntiformes, estructures filamentoses, dipòsits presinàptics molt fins i oligòmers solubles formats per 2 a 100 monòmers de α -sinucleïna(19), que també poden jugar un paper important en la neurodegeneració en la MP. D'altra banda, patologies diferents a aquests agregats de α -sinucleïna, com les inclusions formades per altres tipus de proteïnes, es detecten sovint en els cervells de

persones amb MP. Per exemple, es poden trobar també plaques de β -amiloide i cabdells neurofibril·lars de tau, en semblant quantitat i distribució als cervells de persones amb malaltia d'Alzheimer. Per últim, amb la identificació i la caracterització de formes monogèniques de la MP, s'ha vist que la malaltia pot aparèixer sense patologia Lewy. Diferents estudis neuropatològics han documentat l'absència de patologia Lewy en la majoria de pacients amb MP que tenen una malaltia relacionada amb la *parkina* i en una proporció menor en aquells casos relacionats amb la mutació de *LRKK2*(20). Aquestes observacions suggereixen que formes alternatives als cossos de Lewy en l'agregació de la α -sinucleïna, així com incursions que continguin proteïnes diferents a la α -sinucleïna són característiques importants de la patologia en la MP.

La neuroinflamació és una altra característica patològica en la MP(21). S'ha vist tant gliosi reactiva, resultant d'astròcits activats, com microgliosi, resultant de l'activació de la micròglia, en àrees de neurodegeneració en la MP. Ambdós tipus cel·lulars estan implicats en l'aclariment de residus extracel·lulars, que poden ajudar a la supervivència de les neurones, i la micròglia activada pot alliberar factors tròfics però també espècies lesives i citocines proinflamatòries. Així doncs, falta establir si el balanç d'aquestes accions és beneficiós o lesiu per a les neurones.

1.1.4 Genètica de la malaltia de Parkinson

Els últims 15 anys han estat marcats per importants descobriments en el camp de la genètica de la MP. Les primeres investigacions utilitzaven anàlisi de lligament i famílies molt infreqüents per trobar gens relacionats amb la MP. El primer gen identificat va ser *SNCA*(22), i les mutacions d'aquest gen estaven associades amb un parkinsonisme autosòmic dominant. Les mutacions causants de malaltia inclouen mutacions de sentit erroni, que provocaven una substitució d'aminoàcids, i multiplicacions del locus del gen, que causaven una tendència de la α -sinucleïna a agregar-se. Si bé la MP lligada a la mutació de la *SNCA* és poc freqüent, el seu descobriment va portar a la identificació de la α -sinucleïna com un dels components principals dels cossos i les neurites de Lewy. A més, aquesta troballa va comportar el descobriment posterior d'una creixent llista de gens associats a formes monogèniques de la MP.

S'han proposat sis gens com a mediadors de les formes autosòmiques dominants de la MP: *SNCA*, *LRKK2*, *VPS35*, *EIF4G1*, *DNAJC13* i *CHCHD2*. *LRKK2* codifica per una cinasa 2 rica en repeticions de leucina, una proteïna multidomini molt gran implicada en múltiples processos cel·lulars, incloent el creixement de neurites i la morfogènesi sinàptica, el transport de membrana, l'autofàgia i la síntesi de proteïnes. Les mutacions de *LRKK2* són la causa genètica més freqüent de MP i es troben en un 4% de casos familiars de MP i en un 1% dels casos esporàdics. La causa més comú de mutació en *LRKK2* provoca una substitució d'aminoàcids Gly2019Ser que augmenta l'activitat cinasa de la proteïna. La MP associada a aquesta substitució és especialment prevalent en els jueus Ashkenazi (30% dels casos amb MP familiar i 13% dels casos esporàdics) i en els berbers àrabs nord-africans (35% dels casos familiars i 41% dels casos esporàdics).

Els gens més recents associats a MP d'herència autosòmica dominant són *VPS35*, *EIF4G1*, *DNAJC13* i *CHCHD2*. *VPS35* codifica per una proteïna vacuolar de classificació, un component d'un complex de subunitats que està associat a endosomes, compartiments intracel·lulars lligats a membrana que transporten proteïnes entre la membrana plasmàtica, l'aparell de Golgi i lisosomes. Les mutacions de *EIF4G1* han estat lligades a la MP però també hi ha casos de portadors asimptomàtics i, per tant, es necessiten altres estudis per establir la seva contribució a la malaltia. La *DNAJC13* codifica una proteïna xaperona anomenada REM-8 que igual que la *VPS35* es localitza en els endosomes i regula el tràfic de proteïnes transmembrana. S'han trobat mutacions en aquest gen en persones amb MP i ancestres holandesos-alemanys-russos. Les mutacions en *CHCHD2* s'han descobert fa poc en pacients japonesos amb MP familiar i és un gen que codifica una proteïna mitocondrial.

Els gens associats a MP d'herència autosòmica recessiva són *parkina*, *PINK1* i *DJ-1*. A diferència de la malaltia autosòmica dominant, que tendeix a tenir una edat d'inici semblant a la MP esporàdica, les formes heretades de parkinsonisme recessiu estan freqüentment associades a un inici precoç (menys de 40 anys). Les mutacions en la *parkina* són les més freqüents d'aquest tipus d'herència, i en pacients amb malaltia d'inici de menys de 45 anys, aquesta mutació es detecta en un 50% dels casos familiars i en un 15% dels esporàdics. Les mutacions en *PINK1* i *DJ-1* són menys comuns. Les formes autosòmiques recessives de MP poden ser el resultat de mutacions homozigotes o heterozigotes compostes en aquests gens. No obstant, hi ha alguns pacients en els que es

detecta únicament una mutació heterozigota, fet intrigant que necessita més investigació per ser entès. Les proteïnes codificades per *parkina*, *PINK1* i *DJ-1* estan implicades en la salut de la mitocòndria. Parkina i PINK1 treballen conjuntament per eliminar les mitocòndries malmeses en un procés conegut com a mitofàgia. La funció de la DJ-1 està menys caracteritzada però sembla protegir la mitocòndria de l'estrès oxidatiu.

Altres gens associats a parkinsonisme que s'han identificat en famílies o cohorts de pacients són *ATP13A2*, *C9ORF72*, *FBXO7*, *PLA2G6*, *POLG1*, *SCA2*, *SCA3*, *SYNJ1*, *RAB39B* i possiblement un o més gens afectats en la síndrome de microdelecció 22q11.2. El parkinsonisme causat per mutacions en aquests gens és força rar i habitualment va associat a característiques atípiques de la MP, com ara un deteriorament cognitiu marcat, anomalies oftalmològiques, signes piramidals o atàxia.

1.1.5 Patogènia de la malaltia de Parkinson

S'ha pogut progressar en el coneixement de la MP gràcies als avenços epidemiològics, patològics i genètics descrits en els apartats anteriors. Així per exemple, s'han pogut identificar camins moleculars gràcies a partir de gens associats a la malaltia que comparteixen xarxes intracel·lulars comunes(23). D'aquesta manera, s'ha pogut determinar que el deteriorament de processos cel·lulars implicats en la regulació de l'homeòstasi proteica o proteòstasi està implicat en la patogènia de la MP. Aquests processos inclouen anomalies en l'agregació proteica, transport intracel·lular de proteïnes i de membrana, i eliminació de proteïnes mitjançant el sistema ubiquitina-proteasoma i l'autofàgia lisosomal. La genètica de la MP ha suggerit també un paper per les aberracions en l'estructura i funció sinàptica en el procés patogènic de la malaltia, i ha confirmat la importància de la disfunció mitocondrial que prèviament s'havia vist en models tòxics de MP, 6-hidroxi dopamina (6-OHDA) i 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)(24).

Els patòlegs també han ajudat a desenvolupar hipòtesis sobre la patogènia de la malaltia. Per exemple, l'estadificació de Braak(25) proposa que el procés patològic comença perifèricament, probablement aconseguint accés al sistema nerviós central a través d'una ruta nasal o gàstrica, i es transmet entre neurones de manera transsinàptica. Gràcies a l'estudi de 4 persones que van rebre trasplants de neurones mesencefàliques embrionàries

en el putamen, es va poder demostrar que les neurones trasplantades podien desenvolupar inclusions semblants als cossos de Lewy(26). Aquesta troballa va suggerir que l'extensió de la patologia de la malaltia és mediada per una transmissió de tipus priònica de la α -sinucleïna entre neurones. De fet, la injecció de fibril·les de α -sinucleïna sintètica en diferents regions cerebrals de ratolins transgènics que sobreexpressen la α -sinucleïna o de ratolins salvatges porta a la formació d'inclusions semblants a cossos de Lewy en localitzacions tant properes com distants al lloc d'injecció. També la injecció d'homogenats rics en cossos de Lewy provinents de pacients amb MP en la substància negra o l'estriat de ratolins salvatges o micos macacos dona resultats semblants i causa una neurodegeneració nigrostriatal progressiva.

La neuroinflamació és una característica de la patologia de la MP però falta establir si és un factor protector o potenciador de la neurodegeneració. Una metanàlisi d'estudis d'associació de genoma complet(27) ha identificat un polimorfisme de nucleòtid simple en una regió antigènica del leucòcit humà que afecta el risc de desenvolupar la MP, suggerint una susceptibilitat genètica relacionada amb la resposta immune a patir la MP. També resultats d'estudis epidemiològics mostren un risc reduït de MP amb l'ús de medicaments antiinflamatoris, particularment fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals, el que recolza la hipòtesi que la inflamació pot promoure un procés de malaltia subjacent. L'ús de bloquejadors de calci i concentracions elevades d'urat també estan associades a un menor risc de MP. Es creu que és la capacitat d'aquests dos components de reduir l'estrès oxidatiu de les neurones que són susceptibles a morir el que ha donat aquests resultats. El fet que un estudi previ suggerís que les neurones de la SNpc són particularment susceptibles a patir un estrès oxidatiu mitocondrial basal perquè tenen calci intracel·lular elevat que provoca un augment de l'activitat mitocondrial, va a favor d'aquesta hipòtesi. Altres hipòtesis més controvertides proposen que l'excés de radicals lliures citotòxics resulta de l'oxidació de la dopamina citosòlica i els seus metabòlits, o d'un excés de ferro lliure dins la SNpc. En conjunt, doncs, hi ha evidència que la inflamació i l'estrès oxidatiu tenen un paper en la patogènia de la MP, tot i que encara falta conèixer-ne els detalls.

1.1.6 Diagnòstic de la malaltia de Parkinson

El diagnòstic de la MP es basa en la presència de característiques motores parkinsonianes i l'absència de signes d'alarma que suggereixin alternatives al parkinsonisme. Malgrat tot, la certesa diagnòstica és impossible en vida del pacient i entre un 75% i un 95% dels diagnòstics de MP tenen confirmació diagnòstica en l'autòpsia(28). El grau d'exactitud en el diagnòstic depèn de la duració de la malaltia, l'edat, l'experiència del neuròleg i el progrés en el coneixement de la malaltia. L'error en el diagnòstic es pot atribuir a la incapacitat de reconèixer altres malalties causants de parkinsonisme neurodegeneratiu o secundari, o a l'absència de progressió de la síndrome parkinsoniana (per tractar-se d'un tremolor essencial o distònic, per exemple).

Fins fa poc s'utilitzaven els criteris de la *United Kingdom Brain Bank*(29) tant en la clínica com en la recerca, però el 2015 la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) va publicar uns nous criteris, els *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease* (MDS-PD *Criteria*) que pretenien augmentar la precisió diagnòstica(30). De fet, en una anàlisi posterior, s'ha conclòs que aquests criteris tenen una alta sensibilitat i especificitat comparant-los amb l'estàndard de referència, el diagnòstic expert. També s'ha observat una millor sensibilitat i especificitat que els criteris de la *United Kingdom Brain Bank*(31). En els nous criteris, la síndrome motora segueix sent el punt central, però també es recullen les manifestacions no motores. Es basen en un diagnòstic en dos passos: primer, la definició d'un parkinsonisme; i segon, la confirmació que aquest es pot atribuir a la MP. El parkinsonisme es defineix per la presència de bradicinèsia associada a tremolor de repòs o rigidesa. Igualment, els criteris tenen dos nivells de certesa diagnòstica i diferencien la MP clínicament establerta, en què es maximitza l'especificitat, i la MP clínicament probable, en què s'equilibren la sensibilitat i l'especificitat. Els nivells es defineixen de la següent manera:

MP clínicament establerta: presència de parkinsonisme i

- Absència de criteris absoluts d'exclusió
- Presència de, com a mínim, dos criteris de suport
- Absència de criteris d'alarma (*red flags*)

MP clínicament probable: presència de parkinsonisme i

- Absència de criteris absoluts d'exclusió

- Presència de criteris d'alarma compensats per criteris de suport. És a dir, si hi ha un criteri d'alarma, ha d'haver-hi com a mínim 1 criteri de suport. Si hi ha dos criteris d'alarma, ha d'haver-hi com a mínim 2 criteris de suport. No pot haver-hi més de dos criteris d'alarma.

Com que els símptomes no motors poden ser els primers de la malaltia, també s'han establert uns criteris de malaltia prodròmica que es basen en aquest fenomen. No obstant, es considera que aquest segon grup de criteris només són d'ús en recerca, tenint en compte que no hi ha tractament preventiu o modificador de la malaltia en l'actualitat(32).

D'altra banda, s'està intentant trobar biomarcadors per al diagnòstic de la malaltia, especialment en estadi precoç, abans de l'aparició dels símptomes motors. D'aquesta manera, en un futur es podrien administrar fàrmacs que retardessin o paressin el procés neurodegeneratiu en l'estadi prodròmic de la MP, en el que haurien de ser més eficaços. Alguns potencials biomarcadors clínics són la hipòsmia mesurada per mètodes estàndards, com el *University of Pennsylvania's smell identification test* i els trastorns del son REM mesurats per polisomnografia. Possibles biomarcadors d'imatge serien la tomografia per emissió de positrons (PET) o la tomografia computada per emissió de fotó simple (SPECT), que permeten mesurar la reducció de les terminals nervioses dopaminèrgiques de la SNpc que projecten cap a l'estriat. De fet, aquestes tecnologies d'imatge poden ajudar a diferenciar la MP amb símptomes motors de les malalties sense pèrdua de neurones a la SNpc (com el tremolor essencial). No obstant, les imatges de PET o SPECT són anormals només quan hi ha una pèrdua substancial de neurones dopaminèrgiques en la SNpc i no distingeixen de manera fiable la MP d'altres parkinsonismes associats a degeneració nigral, com el parkinsonisme atípic. En aquest sentit, la denervació cardíaca podria ser un bon biomarcador perquè s'ha demostrat que precedeix les troballes de la lesió dopaminèrgica nigrostriatal i només apareix en la MP i la demència per cossos de Lewy. La ressonància magnètica nuclear estàndard té un paper marginal en el diagnòstic de la MP però la d'alt camp (7 Tesla) combinada amb tècniques avançades com la *diffusion tensor imaging*, podria ser útil per al diagnòstic de la MP precoç. Pel que fa als biomarcadors patològics, es basen en trobar α -sinucleïna dins del sistema nerviós perifèric, com el sistema nerviós entèric. Malgrat que s'ha informat de casos de tinció positiva de α -sinucleïna en teixit de

biòpsia colònica abans de l'inici de la MP, també s'han trobat casos de tinció positiva de α -sinucleïna en poblacions controls. Una altra possibilitat seria la detecció de α -sinucleïna fosforilada en fibres somàtiques i autonòmiques nervioses mitjançant biòpsies de pell perquè s'ha pogut detectar en persones amb MP simptomàtica. Igualment, els nivells de concentració de α -sinucleïna, DJ-1, tau, i β -amiloide 1-42, així com l'activitat de la β -glucocerebrosidasa en el líquid cefaloraquídi podrien ser biomarcadors bioquímics potencials en la MP precoç. També s'està investigant la utilitat diagnòstica de molècules de baix pes molecular en sang, com ara l'àcid úric. Per últim, s'estan estudiant biomarcadors en la saliva i l'orina, tot i que encara no s'han trobat bons candidats. Probablement en un futur no n'hi haurà prou amb un marcador bioquímic d'un fluid biològic, però una combinació de biomarcadors podria ser molt útil.

Finalment, en el cas de familiars de persones amb una forma coneguda de MP monogènica, el test genètic pot ajudar al diagnòstic. Amb tot, cal tenir en compte que la majoria de causes monogèniques de malaltia són de penetració incompleta i que per tant, el test genètic en un individu asimptomàtic no dona un diagnòstic definitiu. A mesura que els estudis genètics esdevinguin més barats, es podran estudiar com a biomarcadors per al diagnòstic. Així doncs, en un futur probablement el diagnòstic d'una malaltia tan complexa com la MP es recolzarà en una combinació de biomarcadors clínics, d'imatge, bioquímica i genètics.

1.1.7 Tractament de la malaltia de Parkinson

1.1.7.1 Tractament inicial simptomàtic

Les teràpies que existeixen actualment per la MP només tracten els símptomes motors de la malaltia i es basen en augmentar la concentració de dopamina o estimular els receptors dopaminèrgics. Aquests fàrmacs inclouen la levodopa, els agonistes dopaminèrgics, els inhibidors de la monoamino oxidasa tipus B i l'amantadina. Com que cap d'aquests fàrmacs ha demostrat ser clarament neuroprotector o modificador de la malaltia, la teràpia s'inicia quan els símptomes causen una discapacitat o malestar al pacient, amb l'objectiu de millorar la funció i la qualitat de vida. La bradicinèsia i la rigidesa responen de manera fiable als tractaments dopaminèrgics en la malaltia precoç. En canvi, el tremolor respon

poc a les teràpies de restitució dopaminèrgica, especialment a dosis baixes, però es pot beneficiar de fàrmacs anticolinèrgics com el trihexifenidil o la clozapina. Cal conèixer molt bé els efectes adversos d'aquests fàrmacs a l'hora d'iniciar el tractament. Els agonistes dopaminèrgics i la levodopa s'associen a nàusees, somnolència i edema, però aquests efectes secundaris tendeixen a ser més freqüents amb els agonistes dopaminèrgics. Són d'especial rellevància els trastorns de control d'impulsos com el joc patològic, la hipersexualitat, l'afartament compulsiu i les despeses compulsives, que apareixen més sovint amb els agonistes dopaminèrgics. És per això que els agonistes dopaminèrgics estan desaconsellats en persones amb història d'addicció, trastorn obsessivocompulsiu i personalitat impulsiva, que tenen més risc de desenvolupar aquest efecte advers. Igualment, els agonistes dopaminèrgics també s'associen freqüentment a al·lucinacions i per tant, no es prescriuen habitualment a persones grans, i especialment a aquelles amb deteriorament cognitiu. Si bé la levodopa és el medicament que dona un benefici simptomàtic més gran, el seu ús a llarg termini podria estar associat a complicacions motores, com les discinèsies i les fluctuacions motores. Per retardar l'aparició d'aquestes complicacions, s'acostuma a estalviar la levodopa a l'inici de la teràpia i s'utilitzen inhibidors de la monoamino oxidasa B i agonistes dopaminèrgics.

1.1.7.2 Tractament de les complicacions motores

En la malaltia avançada acostumen a aparèixer complicacions a llarg plaç, que inclouen fluctuacions motores i no motores, discinèsies i psicosi, que poden limitar la funció i la qualitat de vida del pacient. Quant a les fluctuacions i les discinèsies, cal tenir en compte que semblen ser degudes, en part, a l'estimulació pulsativa dels receptors dopaminèrgics que s'esdevé de manera tardana en la malaltia, quan les concentracions intracerebrals de levodopa esdevenen més estretament lligades a les concentracions de levodopa plasmàtica. Així doncs, les estratègies farmacològiques actualment disponibles per reduir les fluctuacions de les concentracions dopaminèrgiques inclouen l'addició d'agonistes dopaminèrgics, d'inhibidors de la monoamina oxidasa tipus B, o d'inhibidors de la catecol-O-metiltransferasa. Igualment, s'estan desenvolupant formulacions de levodopa d'acció prolongada que mantindrien concentracions de dopamina més estables. De fet, una nova levodopa oral d'alliberació retardada, IPX066, ha demostrat que és capaç de reduir les hores off en la MP avançada i ha rebut l'aprovació de la FDA per al seu ús en la MP. Una

aproximació alternativa per aconseguir uns nivells plasmàtics de levodopa constants és l'alliberament directe d'una concentració de levodopa-carbidopa estable en forma de gel al duodè mitjançant gastrostomia percutània unida a una bomba de perfusió portàtil. Els resultats d'un estudi doble cec aleatoritzat van demostrar que aquesta estratègia escurçava el temps off i augmentava les hores on sense les discinèsies problemàtiques en la MP avançada. Una altra estratègia per aconseguir uns nivells dopaminèrgics més estables és la infusió subcutània d'un agonista dopaminèrgic potent, l'apomorfinina. Per últim, alguns tractaments no dopaminèrgics poden ser útils per a les complicacions motores, com ara l'amantadina i la clozapina en el control de les discinèsies. Altres fàrmacs que s'estan investigant per al tractament de les complicacions motores són fàrmacs amb propietats serotoninèrgiques i nicotíniques, i inhibidors glutamatèrgics o dels receptors d'adenosina A2A.

1.1.7.3 Tractament dels símptomes no motors

A diferència de la majoria de característiques motores de la MP, els símptomes no motors tenen unes opcions de tractament limitades o amb resposta limitada. No obstant, hi ha disponibles una sèrie de tractaments que permeten a alguns pacients controlar de manera efectiva o millorar aquests símptomes.

Actualment, es considera eficaç l'ús de toxina botulínica tipus A i B per al tractament de la sialorrea, i l'ús de la clozapina per al tractament de la psicosi. Es considera possiblement eficaç l'ús d'anticolinèrgics (glicopirrolat i gotes d'atropina) per al tractament de la sialorrea, i del macrogol per al tractament del restrenyiment. Hi ha poca evidència per establir l'eficàcia del metilfenidat o el modafinil per al tractament de la fatiga; l'amantadina per al joc patològic; la quetiapina per al tractament de la psicosi; la fludrocortisona i la domperidona per al tractament de la hipotensió ortostàtica; el sildenafil per al tractament de la disfunció erèctil; el bromur d'ipratropi per al tractament de la sialorrea; la levodopa/carbidopa d'alliberació retardada, la pergolida, l'eszopiclona o la melatonina per al tractament de l'insomni; i el modafinil per al tractament de l'excés de somnolència diürna(33).

El tractament del deteriorament cognitiu, l'ansietat, la depressió i l'apatia es comentaran més endavant.

1.1.7.4 Tractament quirúrgic

L'estimulació cerebral profunda (ECP) és un tractament ben establert per als símptomes motors de la MP. Diversos assajos clínics han demostrat que l'ECP del nucli subtalàmic o del globus pàl·lid intern és efectiva en la MP de moderada a greu. L'estimulació talàmica és també una opció per al tractament del tremolor. El tractament quirúrgic està indicat quan els problemes motors continuen responent a la levodopa però les fluctuacions motores i la discinèsies esdevenen incapacitants. Alguns problemes no motors específics, com les fluctuacions no motores, els trastorns del son i les anomalies conductuals poden millorar també amb l'estimulació cerebral profunda, tot i que no està ben establert si això és un resultat directe de l'ECP o indirecte a causa de la reducció del tractament dopaminèrgic que acompanya a la cirurgia. El temps mitjà per al tractament quirúrgic és de 10-13 anys després del diagnòstic. Els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat multicèntric, l'EARLYSTIM(34), va demostrar que l'ECP del nucli subtalàmic en el moment precoç de la malaltia (amb una mitjana de 7,5 anys d'evolució i fluctuacions motores de menys de 3 anys d'evolució) millorava més la qualitat de vida i diversos objectius secundaris, que la millor teràpia mèdica disponible. Els resultats d'aquest assaig clínic potser canviaran l'actual tendència a retardar la intervenció quirúrgica.

1.1.7.5 Tractament del futur

L'objectiu del futur és desenvolupar fàrmacs modificadors de la malaltia que alenteixin o frenin el procés neurodegeneratiu subjacent. Si bé fa un temps hi havia expectatives que amb un sol fàrmac es podria aconseguir aquest objectiu, actualment això està descartat, tenint en compte que les causes de la malaltia són heterogènies i que hi estan involucrats múltiples processos cel·lulars. Una estratègia efectiva podria ser atacar diferents camins moleculars disfuncionals en pacients específics mitjançant diferents fàrmacs. Com a dianes terapèutiques hi ha la neuroinflamació, la disfunció mitocondrial, l'estrès oxidatiu, l'activitat dels canals de calci, l'activitat cinasa de la LRRK2 i l'acumulació, agregació i transmissió de cèl·lula a cèl·lula de la α -sinucleïna. Com a intervencions quirúrgiques

potencials hi ha les teràpies gèniques dirigides, el trasplantament cel·lular i l'estimulació cerebral profunda del nucli subtalàmic en estadi precoç.

1.2 Els trastorns de la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson

Els problemes de la marxa i l'equilibri són uns dels problemes més invalidants en la malaltia de Parkinson (MP). De fet, alguns estudis han observat que poder caminar de manera segura és el factor motor més important en la qualitat de vida de les persones amb MP(35).

La marxa en la MP es caracteritza per una disminució de la longitud de gambada i de la velocitat, i fluctuacions entre gambades consecutives. Aquests canvis poden aparèixer en la malaltia precoç però clínicament són imperceptibles. Quan el trastorn de la marxa és evident a l'ull clínic s'associa a mal pronòstic amb major bradicinèsia, rigidesa, deteriorament cognitiu i risc de caigudes. Amb el temps, acostumen a aparèixer trastorns episòdics, com són el bloqueig de la marxa i la festinació. Els mecanismes que generen tots aquests trastorns són poc coneguts i la resposta als tractaments dopaminèrgics és pobra o fins i tot contraproductiu. També l'estimulació cerebral profunda (ECP) dona pocs beneficis en aquest sentit o pot resultar perjudicial. Actualment tant la marxa com l'equilibri no es consideren tasques únicament motores sinó el resultat d'un complex engranatge sensorial i motor, influït en gran part per factors cognitius i afectius. Això explicaria la sensibilitat dels dos fenòmens al deteriorament cognitiu i perquè els trastorns de la marxa i l'equilibri poden predir la demència o el parkinsonisme anys abans que s'esdevinguin clínicament.

Un avenç important en el coneixement d'aquests trastorns ve donat gràcies a les millores tecnològiques. Així, actualment es pot caracteritzar i quantificar tot el patró motor, els passos individuals i el control postural tant en el laboratori com en la vida quotidiana mitjançant sistemes portàtils de registre. La combinació de l'anàlisi detallat d'uns quants passos o respostes posturals al laboratori amb un registre menys detallat però més

prolongat en l'entorn habitual del pacient té un gran potencial per ajudar a entendre millor aquest tipus de patologies. A més, aquestes noves tècniques permetran individualitzar l'avaluació i el tractament per a cada pacient.

1.2.1 Classificació dels trastorns de la marxa

Actualment els trastorns de la marxa es classifiquen en continus o episòdics(36). Els trastorns continus poden ser el resultat d'una disfunció perifèrica o neuronal crònica. Al seu torn, aquests es poden classificar en funció del sistema neuronal principalment implicat. Així, es distingeixen la marxa atàxica, espàstica, bradicinètica, discinètica/coreica/distònica, parètica, truncal i antiàlgica. No obstant, la classificació pot esdevenir difícil quan hi ha múltiples sistemes implicats i quan canvis cognitius i afectius intensifiquen el quadre clínic. En aquest cas els trastorns de la marxa són variables i no segueixen un patró característic. A aquest tipus de trastorns se'ls anomena "trastorns de la marxa de nivell superior", "trastorns de la marxa de tipus frontal" o "trastorns de la marxa subcortical". En aquest últim cas, es poden entendre com el resultat de problemes d'integració entre múltiples sistemes. En tot cas, en general el pacient pot adaptar-se als trastorns continus de la marxa, que són previsibles, i pot aprendre a ajustar i compensar els déficits amb canvis en el seu comportament. L'avaluació de la marxa en aquests casos detectarà tant els canvis patològics com els mecanismes compensatoris.

Els trastorns episòdics inclouen els bloquejos, la incapacitat de fer un pas; la festinació, l'augment involuntari de la velocitat habitualment en forma de passos curts; i el desequilibri, la pèrdua transitòria de l'estabilitat. Aquests trastorns són, per definició, imprevisibles. En aquest cas el pacient no pot adaptar-se a aquests canvis transitoris i, com a resultat, aquests trastorns són sovint la primera causa de caigudes, ansietat, por i conductes evitatives. El tractament en aquest cas anirà dirigit a la patologia subjacent, intentant-ne reduir els factors provocadors, i buscarà estratègies per evitar o superar el trastorn. Amb tot, no hi ha teràpies òptimes per a la majoria dels trastorns episòdics de la marxa.

No obstant, cal tenir en compte que aquesta classificació és artificial i que els pacients poden presentar els dos tipus de trastorns. De fet, en el cas dels bloquejos de la marxa, per

exemple, aquests s'esdevenen en pacients que tenen un trastorn continu de la marxa més marcat, comparat amb aquells que no els presenten. D'alguna manera, els trastorns episòdics de la marxa serien una mala combinació d'un esdeveniment transitori actuant en el rerefons d'un trastorn continu de la marxa que, desafortunadament, ajudaria a l'aparició d'aquests trastorns episòdics.

1.2.2 Els trastorns de l'equilibri en la malaltia de Parkinson

Les caigudes en les persones amb MP són d'etiologia multifactorial, però la pèrdua de l'equilibri n'és una de les principals causes(37). El control postural o de l'equilibri s'encarrega d'alinear el cos respecte la gravetat, la superfície de suport i l'entorn, i estableix el centre de massa del cos respecte la seva base de suport durant les activitats diàries(38).

El control de l'equilibri necessita de quatre sistemes de control: l'equilibri durant la bipedestació estàtica, els ajustos posturals reactius a les pertorbacions externes, els ajustos posturals anticipatoris en preparació dels moviments voluntaris, i el control postural dinàmic durant el moviment, com el caminar(39). En referència a l'equilibri durant la bipedestació estàtica, a mesura que la MP progressa, s'observa una disminució de la base de suport i una postura encorbada, amb flexió dels malucs i els genolls, reflectint l'augment del to. No queda clara l'etiologia d'aquests canvis, però podria ser en part per l'augment del to muscular, especialment dels músculs flexors, i per una mala representació interna de la verticalitat que podria estar en relació a una propiocepció alterada. En un terç dels casos, a més, els pacients també presenten deformitats del coll o del tronc, com camptocòrnia, síndrome de Pisa i escoliosi, que accentuen aquest problema. Tot plegat, fa que el centre de massa corporal se situï fora de la base de suport i els pacients siguin més vulnerables a les caigudes. En la bipedestació en repòs hi ha, no obstant, una oscil·lació postural, un continu moviment del centre de massa corporal, que ajuda al control postural. La magnitud d'aquesta oscil·lació depèn de la base de suport, de manera que com més àmplia és (quan s'està dempeus amb els peus separats), més oscil·lació es pot tolerar. Amb l'edat, l'oscil·lació augmenta, i més en persones que tendeixen a caure. També diferents patologies neurològiques augmenten l'oscil·lació i en el cas de la MP, es detecta un augment especialment en direcció mediolateral. Aquestes anomalies en l'oscil·lació es

poden detectar en les persones amb MP abans que el trastorn d'equilibri sigui evident i abans de prendre levodopa. A més, no es tracta d'una simple tasca motora sinó que depèn del control cortical. De fet, si la persona amb MP realitza una altra tasca cognitiva o motora mentre està dempeus, el que s'anomena doble tasca, es detecta un augment tant de l'àrea com de la velocitat de l'oscil·lació. El tractament amb levodopa, lamentablement, pot augmentar també l'oscil·lació, en part per l'aparició de discinèsies, i provocar caigudes. L'ECP del globus pàl·lid, en canvi, pot disminuir-la, així com la pal·lidotomia, però els efectes sobre el nucli subtalàmic són més variables. La capacitat de mantenir una posició vertical depèn també de la integració de sistemes somatosensorial, vestibular i visual amb els motor, premotor i de tronc cerebral. En una persona sana el sistema somatosensorial contribueix un 70% al control de l'equilibri, mentre que els sistemes vestibular i visual ho fan en un 20 i un 10% respectivament. És molt important la capacitat de canviar d'un sistema a l'altre quan la situació ambiental canvia. En la MP hi ha una disminució de la propiocepció i d'aquesta capacitat de canvi entre sistemes d'entrada d'informació, el que comporta que les persones que la pateixen siguin més vulnerables a les caigudes. Per últim, també la percepció dels límits de l'equilibri està reduïda en la MP, especialment en la direcció anteroposterior, i el moviment cap als límits de l'estabilitat és més lent, el que comporta més risc de caigudes.

En referència als ajustos posturals reactius (o automàtics), són aquells ajustos posturals dirigits a recuperar l'equilibri en resposta a una pertorbació externa del centre de massa del cos. Es poden valorar amb el test de l'empenta de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) i altres tests. Hi ha tres estratègies bàsiques per recuperar l'equilibri: l'estratègia de turmells, la de malucs i la de pas. En la MP les tres estratègies estan afectades, són més lentes, retardades, i això posa l'individu en risc. A més, les persones amb la malaltia tenen major dificultat en canviar d'estratègia postural i en calcular la magnitud de la resposta en funció de la magnitud de la pertorbació. La situació de doble tasca empitjora aquesta capacitat de resposta. Els ajustos posturals tenen una resposta variable al tractament amb levodopa i a l'ECP.

En referència als ajustos anticipatoris, són els moviments posturals que precedeixen accions voluntàries com ara aixecar un braç o fer un pas. En la MP la magnitud dels ajustos anticipatoris per al caminar està reduïda. Tant l'assistència postural lateral, com les pistes

sensorials i la levodopa augmenten aquests ajustos, però en canvi, l'ECP els redueix. Per últim, sembla que els bloquejos podrien ser en realitat un problema d'acoblament entre els ajustos anticipatoris i la marxa.

En referència al control postural dinàmic durant el caminar, cal dir que és un repte perquè requereix un adequat posicionament dels peus i un constant control axial de l'equilibri lateral i anterior per controlar un constant canvi del centre de massa del cos. Amb cada pas, el centre de massa no només canvia de costat a costat sinó que es desplaça anteriorment més enllà dels límits de l'equilibri. Aquest desplaçament anterior es compensa amb un pas endavant, que es situa davant del centre de massa i que evita que la persona caigui. La incapacitat de fer un pas suficientment llarg per compensar aquest desplaçament del centre de massa corporal, fa que s'hagin de fer altres passos per mantenir l'equilibri, però si aquests són massa curts, s'esdevé la festinació o la propulsió. Quan aquest fenomen ocorre cap enrere, s'anomena retropulsió. Tant la propulsió com la retropulsió són causa de caigudes en la malaltia de Parkinson avançada. La velocitat del caminar està regulada per la confiança en l'equilibri que la persona té durant la marxa i per aquest motiu, disminueix amb l'edat i correlaciona amb el risc de caigudes. En les persones amb MP la velocitat del caminar disminueix, la longitud de la gambada està escurçada i el temps de doble suport incrementa, mentre que la cadència (passos per minut) es manté estable o augmenta. Aquests canvis poden ser el resultat de la bradicinèsia, l'equilibri pobre o de la por de caure. La reducció de la rotació del tronc i el braceig asimètric són alguns dels primers signes de disfunció de la marxa en una persona amb MP no tractada, on l'absència de braceig per sí sola pot perjudicar l'equilibri dinàmic mentre es camina. El repte de mantenir l'equilibri durant la marxa s'incrementa quan la persona es troba en un gir o ha de passar per obstacles. Fins i tot en fases inicials de la MP, hi ha dèficits en els girs, que s'executen de manera més lenta i amb múltiples passos. La variabilitat de la marxa és la variació en el pas a pas de la longitud de gambada, el temps de gambada, el temps de doble suport o l'amplada de pas, mesurada com la desviació estàndard o el coeficient de variació de la mitjana de cada mesura. L'increment de la variabilitat de la marxa està associat a caigudes en les persones grans i en les persones amb MP. Aquesta variabilitat és independent de la por de caure i podria ser el millor predictor de caigudes en persones grans. S'especula que la variabilitat en la longitud de gambada i el temps de gambada poden reflectir disfunció dels generadors de patrons locomotors, mentre que la variabilitat

en el temps de doble suport i l'amplada de pas reflectirien circuits d'equilibri neural. La doble tasca incrementa la variabilitat de la marxa en les persones grans, i especialment si tenen deteriorament cognitiu. En persones amb MP, la doble tasca disminueix la velocitat de la marxa i n'augmenta la variabilitat. De manera interessant, l'augment en la variabilitat va associat a la disfunció executiva i no a la pèrdua de memòria. Tant la levodopa com l'ECP augmenten la velocitat de la marxa i en disminueixen la variabilitat.

Per últim, el control de l'equilibri ha de ser modulats per centres corticals per adaptar la postura als canvis ambientals i als objectius d'una persona. Aquesta dependència del control cortical i de l'atenció es fa evident amb l'empitjorament durant la doble tasca. Cada cop es dona més importància al paper de les funcions executives en el control de l'equilibri i la locomoció. Els estudis suggereixen que el còrtex frontal medial pot jugar un important paper en inhibir postures motores inadequades i promovent el canvi de joc. La importància del control cortical obre la porta a altres tipus de teràpia. De fet, hi ha evidència preliminar que les persones grans poden millorar l'equilibri amb teràpia cognitiva. La levodopa i l'ECP poden millorar alguns components de l'equilibri però poden empitjorar-ne d'altres. A vegades les teràpies mèdiques i quirúrgiques poden afectar als diferents components de manera oposada, el que suggereix que existeixen diferents circuits per a l'equilibri i que només parcialment depèn de la dopamina.

1.2.3 El bloqueig de la marxa en la malaltia de Parkinson

El bloqueig de la marxa és un trastorn de la marxa comú i incapacitant en la MP. Hi ha quatre models que intenten explicar els mecanismes que hi ha darrere la seva naturalesa episòdica(40). El primer model és el del llindar i assumeix que el bloqueig apareix quan s'acumulen diferents dèficits motors que acaben desencadenant una crisi motora. El segon model és el d'interferència i proposa que el bloqueig representa una incapacitat de tractar amb diferents entrades cognitives, límbiques i motores, provocant una interrupció de la locomoció. El tercer model és el cognitiu i interpreta el bloqueig com una incapacitat de processar el conflicte de resposta, el que comporta una indecisió conductual. L'últim i quart model veu el bloqueig com una desconexió entre la programació preparatòria i la resposta motora planejada, com a resultat de la qual la generació automàtica de moviment queda encallada. Aquestes quatre teories són incompletes i no expliquen del tot el

fenomen. En tot cas, la depleció de les reserves cognitiva i motora i una resposta cada cop més complexa a la levodopa amb la progressió de la malaltia tenen també un impacte en l'aparició dels episodis de bloqueig de la marxa.

Pel que fa al paper de la cognició en el bloqueig de la marxa, hi ha diversos estudis que han demostrat un perfil cognitiu diferent en persones amb MP amb o sense bloquejos de la marxa(41). No queda clar, però, que la seva aparició estigui relacionada amb el deteriorament cognitiu global, però sí sembla més consistentment relacionada amb el deteriorament de les funcions executives. Hi ha grups que han demostrat que els bloquejos estan relacionats amb la disfunció frontal i que la seva gravetat està inversament relacionada amb el rendiment en els tests de funcions executives(42). També s'ha demostrat que la progressió del deteriorament cognitiu en els pacients amb bloquejos en un espai de 2 anys és més ràpida, comparant-los amb aquells sense aquest trastorn(43). Els tests que avaluen el canvi de joc, com el *Trail Making Test*, semblen ser els més relacionats amb el bloqueig de la marxa(44). Per tant, els bloquejos serien la conseqüència d'una reduïda habilitat de canviar d'una resposta a una altra, d'inhibir la resposta no desitjada i de seleccionar la resposta en situació de conflicte(45). Aquests problemes, a més, s'estendrien a l'aprenentatge motor implícit(46). Altres grups també han relacionat l'aparició dels bloquejos amb un deteriorament de la funció visuoespacial(47). No queda clar si el deteriorament cognitiu contribueix a l'aparició dels bloquejos a través d'una pèrdua de la capacitat compensatòria, el que portaria els pacients a tenir un llindar més baix per a l'aparició d'aquests, o a través d'una resposta inadequada a estímuls ambientals, el que portaria al col·lapse motor i mental.

1.2.4 Contribució de la cognició en la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson

La demència i els trastorns de la marxa sovint coexisteixen en persones grans i en persones amb malalties neurodegeneratives. Ambdues condicions suposen un factor de risc independent per les caigudes. La relació entre la cognició i la marxa ha rebut una atenció creixent en els últims temps(48). El caminar ja no es considera únicament una simple activitat motora automàtica, sinó una activitat que necessita funcions executives i atenció, així com capacitat de jutjar correctament els senyals externs i interns. Per explorar la relació entre la marxa i la cognició s'ha utilitzat àmpliament el paradigma de la doble

tasca. En aquest paradigma, es demana a la persona que camini realitzant una altra tasca, per exemple, restant o fent una prova de fluència verbal. Els canvis que es produeixen en qualsevol de les dues tasques, la cognitiva en aquest cas, o la marxa, reflecteix el grau de demanda cognitiva de la situació. La realització de dues tasques al mateix temps no només porta a una competició pels recursos atencionals, sinó que també força el cervell a decidir quina tasca prioritzar de manera inconscient. Malgrat que la marxa sense doble tasca també es recolza en l'atenció, el repte cognitiu és inferior i és per aquest motiu que la situació de la doble tasca s'ha utilitzat àmpliament en la investigació de la relació entre la marxa i la cognició tant en l'envelliment normal com en diferents malalties neurològiques. En el cas de la marxa amb doble tasca en persones sanes, s'observa una disminució de la velocitat i un augment de la variabilitat en tots els grups d'edat, si bé de manera més marcada en les persones d'edat avançada. En el cas del deteriorament cognitiu per malaltia d'Alzheimer, s'observa un major cost de la marxa en doble tasca i aquest és més gran com més deteriorament cognitiu hi ha. Per últim, en el cas de persones amb MP també s'observa un major cost de la marxa amb doble tasca respecte persones sanes de la mateixa edat. Les persones amb MP tenen més asimetria, menys coordinació i més variabilitat de la marxa en aquesta situació. La disminució de la velocitat i de la coordinació i l'augment de la variabilitat són factors associats a un augment de caigudes(49), i la magnitud del canvi està relacionat amb la disfunció cognitiva subjacent.

Sembla clar que la cognició té un paper clau en el control del caminar i la prevenció de caigudes. Aquesta associació té tres nivells. En primer lloc, hi ha una associació inespecífica, que es demostra perquè mesures de neuroimatge globals com l'atròfia cerebral global o les lesions de substància blanca s'han vist associades a la velocitat de la marxa, que és una mesura genèrica del caminar. El segon nivell d'associació és més específic i està recolzat per resultats experimentals que demostren la importància de l'atenció i la funció executiva en el control de la marxa i en la regulació de la velocitat i la variabilitat del caminar. Així, la marxa estaria modulada per xarxes cognitives frontals que utilitzen i manipulen la informació sensorial a través d'àrees d'associació sensorials corticals, principalment els còrtexs occipital i parietal. La xarxa frontal-visuoespacial seria un dels substrats neurals que regularia tant la velocitat com la variabilitat del caminar, una mesura de l'equilibri dinàmic. Aquesta xarxa estaria implicada en l'adaptació flexible del comportament motor, especialment quan el context ambiental canvia. De manera

interessant, els estudis de neuroimatge recolzen aquesta relació demostrant associacions entre l'atròfia frontoparietal i l'activació neural reduïda, per una banda, i la variabilitat, la inestabilitat o el bloqueig de la marxa, per l'altra. Cal tenir en compte que algunes troballes neuropsicològiques i de neuroimatge com un metabolisme d'hipocamp reduït també recolzen la contribució de la memòria en el control de la marxa. El tercer nivell d'associació ve donat pel sistema colinèrgic i està recolzat per resultats de neuroimatge. Tant el nucli basal de Meynert, amb les seves terminacions colinèrgiques al còrtex cerebral, que modulen l'activitat de l'hipocamp i les xarxes frontoparietals, així com el nucli colinèrgic pedunculopontí, que exerciria un paper clau en l'atenció i la locomoció, estarien implicats en el control de la marxa i l'equilibri. Aquesta relació té una sèrie d'implicacions clíniques que van des d'eines d'avaluació integrades que contemplarien els aspectes motors i cognitius per estimar el risc de deteriorament cognitiu i de caigudes, fins a línies d'intervenció innovadores, que inclourien per una banda, teràpia cognitiva per a la prevenció de caigudes i per l'altra, programes de caminar per reduir el risc de demència.

A causa d'aquesta relació entre la cognició i la marxa, es podria utilitzar la marxa com a biomarcador de futur deteriorament cognitiu(50). En estudis amb adults d'edat avançada ja hi ha evidència que el deteriorament de la marxa precedeix l'aparició del deteriorament cognitiu i que de fet, seria més sensible que els tests cognitius. En la MP, un recent estudi(51) va observar que els nivells baixos de A β 42 podien predir el deteriorament de les característiques de la marxa en els primers 3 anys després del diagnòstic de MP(52). Aquests resultats impliquen que la patologia amiloide intervé en les xarxes neuronals implicades en el control locomotor i reforcen la relació que hi ha entre els sistemes motor i cognitiu.

1.2.5 La neuroimatge per avaluar els trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson

La neuroimatge funcional ha aportat noves eines per estudiar el control cerebral de la marxa en la MP(53). En primer lloc, les imatges del funcionament del flux sanguini han identificat una xarxa locomotora supraspinal que inclou el còrtex frontal, els ganglis basals, el tegment del tronc cerebral i el cerebel, troballa que emfasitza la dependència de la cognició i l'atenció que té la marxa en la malaltia de Parkinson. A més, la marxa en la MP

i malalties relacionades com la paràlisi supranuclear progressiva (PSP) pot estar associada amb la disfunció del circuit indirecte, modulador, prefrontal-subtalàmic-pedunculopontí del control locomotor. Sembla que el circuit locomotor directe, estereotipat, del còrtex cerebral primari a la medul·la espinal amb entrada d'informació rítmica cerebel·losa, està preservat i contribueix al patró inflexible de la marxa. En segon lloc, els estudis d'imatge basats en neurotransmissors i proteïnopaties han començat a revelar nous mecanismes dels trastorns de la marxa i la postura. Els estudis d'imatge dopaminèrgics han mostrat que en la marxa parkinsoniana hi ha un desplaçament dopaminèrgic de l'estriat deplecionat a la regió mesofrontal. Això pot provocar una càrrega addicional en altres sistemes cerebrals que intervenen en funcions atencionals i que realitzen tasques motores prèviament automàtiques. De fet, estudis d'imatge colinèrgics suggereixen un significatiu alentiment de la velocitat de la marxa quan es produeix una denervació addicional en el cervell anterior en la MP. La denervació colinèrgica del nucli pedunculopontí i les seves projeccions talàmiques han estat associades a caigudes i mal control postural. La deposició de β -amiloide podria representar un altre correlat no dopaminèrgic del trastorn de la marxa en la MP. Aquestes troballes il·lustren l'aparició de problemes de la marxa que no responen a la dopamina reflectint la transició del concepte de la MP com una malaltia predominantment hipodopaminèrgica cap a una malaltia neurodegenerativa multisistèmica que inclou xarxes estructurals locomotores i patologies no dopaminèrgiques.

1.2.6 Anàlisi de la marxa en la malaltia de Parkinson

La marxa està sorgint com una eina de mesura potent en les malalties neurodegeneratives per identificar marcadors de patologia incipient, ajudar al diagnòstic i progressió de la malaltia i mesurar l'eficàcia de les intervencions. De totes maneres, no queda clar quina de les mesures és la més adequada per a cadascun d'aquests propòsits(54). La velocitat de la marxa, per exemple, és útil com a mesura global de rendiment però no és capaç de capturar la naturalesa de la patologia subjacent. Per aquest motiu és necessari fer una aproximació estandarditzada als trastorns de la marxa per poder extreure conclusions fermes. Es recomana aconseguir una harmonització dels protocols i dels estudis de cohort longitudinals, i fer ús de noves tecnologies, com ara els sensors corporals, i mètodes d'anàlisi per obtenir una visió completa de la marxa. L'evidència recolza l'ús de la marxa com a biomarcador de la MP i per complementar el diagnòstic i ajudar en el seu maneig.

Ara bé, és necessària una aproximació estructurada a l'anàlisi de la marxa per ser completament conscients de la contribució que aquesta pot donar-nos en la comprensió de les malalties neurodegeneratives.

1.2.7 Noves teràpies per a la rehabilitació dels trastorns de la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson

El tractament dels trastorns de la marxa i l'equilibri que acompanyen l'envelliment i les malalties neurodegeneratives havia estat fins fa poc un tema negligit. Ara bé, aquesta situació ha canviat notablement en els últims anys per diferents raons: el reconeixement que aquests trastorns són un dels principals determinants d'una baixa qualitat de vida i d'increment de mortalitat en les persones afectades; l'aparició de noves tecnologies que han permès entendre l'anatomia i funcionament d'aquests trastorns; i el desenvolupament de noves estratègies de tractament a nivell de farmacoteràpia, ECP i fisioteràpia(55). A nivell farmacològic, s'han estudiat els beneficis del metilfenidat en quatre estudis oberts i en un estudi aleatoritzat i controlat amb doble cec(56). El resultat d'aquests estudis és positiu, amb millora de les característiques de la marxa i amb disminució dels episodis de bloqueig, que es traduïa amb una millora en les activitats de la vida diària i la qualitat de vida. No obstant, el balanç entre el benefici i el risc d'un tractament d'aquest tipus a llarg plaç (especialment pel possible empitjorament dels signes axials i el potencial risc cardiovascular en persones d'edat) encara no està aclarit. Quant als tractaments anticolinesteràsics, s'han fet estudis amb donepezil(57) i galantamina(58) en malaltia d'Alzheimer, que semblen mostrar uns beneficis discrets. També un estudi amb donepezil en MP(59) va mostrar una tendència a patir menys caigudes. No obstant, tots aquests estudis tenen pocs pacients i problemes metodològics i per tant no permeten establir l'eficàcia d'aquests tractaments.

1.3. El deteriorament cognitiu, els trastorns psiquiàtrics i la qualitat de vida en la malaltia de Parkinson

1.3.1 El deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson

Tal com s'ha comentat, la malaltia de Parkinson (MP) és una malaltia neurodegenerativa complexa que va molt més enllà de la simptomatologia motora. El deteriorament cognitiu és un dels símptomes no motors més freqüents i importants. Comparades amb persones de la mateixa edat, les persones amb MP presenten un deteriorament més ràpid en els dominis cognitius, especialment en les funcions executives, atencionals i visuoespacials. Presenten també un risc més alt de demència, amb una prevalença de 25-30% en estudis transversals. La variabilitat en el temps de desenvolupament del deteriorament cognitiu, la seva progressió i el seu perfil fan que sigui crucial trobar factors predictius que ajudin a identificar aquelles persones amb més risc(60).

1.3.1.1 Síndromes clíniques en el deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson

Hi ha pocs estudis de queixes subjectives de memòria en MP(61), però en la població general aquest quadre està associat amb un augment de risc de deteriorament cognitiu. El deteriorament cognitiu lleu (DCL) estaria present en el 25-30% de les persones amb MP sense demència i en el moment del diagnòstic, estaria present en el 10-20% dels pacients(62). La demència apareixeria amb una mitjana de 10 anys des del diagnòstic de la malaltia. De fet, la seva prevalença seria del 15-20% després de 5 anys d'evolució i del 46% després de 10 anys d'evolució(63,64). Ara bé, no tots els pacients acaben desenvolupant demència i fins a un 15% podrien estar cognitivament intactes durant tot el procés de la malaltia. Alguns estudis suggereixen que els dèficits corticals posteriors, com ara el deteriorament en memòria i llenguatge, però no la disfunció frontal, serien els que marcarien el risc de demència(65). En tot cas, però, el deteriorament cognitiu és un procés continu i els límits entre cognició normal, queixes subjectives de memòria, deteriorament cognitiu lleu i demència no són estrictes.

Malgrat aquests límits difusos entre els diferents estadis, la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) ha definit uns criteris clínics que permeten homogeneïtzar la recerca en aquest camp. Els criteris per al deteriorament cognitiu lleu van ser publicats l'any 2012(66). Estableixen que ha d'haver-hi un deteriorament cognitiu respecte l'estat cognitiu previ, detectat pel pacient, l'acompanyant o el clínic, que es confirma en l'avaluació neuropsicològica i que no interfereix de manera significativa en la independència funcional. Aquests criteris diferencien dos tipus d'avaluació neuropsicològica: l'abreujada o de nivell I, i l'extensa o de nivell II, recomanada per als contextos de recerca. En l'avaluació abreujada o de nivell I, es considera que hi ha DCL quan hi ha deteriorament en una escala de cognició global validada per al seu ús en la MP (MoCA, PD-CRS, SCOPA-COG, DRS) o deteriorament en dos tests neuropsicològics específics d'algun domini cognitiu dins d'una avaluació no prou extensa per ser considerada de nivell II. En l'avaluació extensa o de nivell II, es considera que hi ha DCL quan la persona té com a mínim dos tests neuropsicològics específics de domini alterats en una avaluació neuropsicològica que comprèn un mínim de dos tests per cada un dels 5 dominis cognitius establerts: atenció i memòria de treball, funció executiva, llenguatge, memòria i funció visuoespacial. Es considera que un test està alterat quan el rendiment es troba entre 1 i 2 desviacions estàndard per sota de les dades normatives o bé ha caigut respecte una avaluació anterior o bé és inferior al que tocava pel nivell premòrbid estimat. Aquests criteris també classifiquen el DCL en la MP en dos categories: de domini únic, quan els dos tests alterats es troben en un únic domini i la resta estan preservats, i múltiple domini, quan els tests alterats es troben com a mínim en dos dominis cognitius diferents. Els criteris per a la demència són de 2007(67) i també estableixen dos nivells de diagnòstic. El nivell de diagnòstic abreujat o nivell I es basa en cinc punts: la presència del diagnòstic de MP, que el diagnòstic de la MP sigui previ a l'inici de la demència, que hi hagi un deteriorament del rendiment cognitiu global (es proposa un punt de tall igual o inferior a 25 en l'escala MMSE), que el deteriorament interfereixi en les activitats diàries, i que hi hagi deteriorament en més d'un domini cognitiu. La presència d'alteracions psiquiàtriques recolzarien el diagnòstic. El nivell de diagnòstic extens o nivell II es recomana per al monitoratge clínic o per estudis de recerca. En aquest nivell s'avaluen quatre dominis: la cognició global, els dèficits frontosubcorticals, les funcions instrumentals i les alteracions psiquiàtriques.

1.3.1.2 Mecanismes del deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson

Hi ha poc coneixement sobre els mecanismes que porten al deteriorament cognitiu en la MP. A nivell patològic és palès que la patologia de cossos de Lewy a nivell límbic i cortical és el principal correlat de la demència en la MP. També hi ha evidència que la patologia per plaques d'amiloide contribueix a la demència fins en un terç dels pacients amb MP, mentre que el paper de la tau és menys clar. És important assenyalar que les tres proteïnopaties en combinació semblen tenir un paper additiu per sobre de l'efecte de qualsevol de les patologies de manera aïllada(68,69). Clínicament, aquests efectes es tradueixen en un deteriorament cognitiu més precoç i ràpid en aquells pacients que presenten la patologia per cossos de Lewy i la patologia amiloide(70). El paper d'altres patologies, com la cerebrovascular, l'esclerosi hipocampal i l'angiopatia amiloide cerebral s'està començant a estudiar. D'altra banda, els canvis en la funció sinàptica seguits de la pèrdua sinàptica són un dels elements precoços i clau en els processos neurodegeneratius i sembla que també podrien jugar un paper important en la cognició de la MP. De fet, la α -sinucleïna es troba principalment a nivell sinàptic, regula l'homeòstasi d'aquesta i l'alliberament de vesícules i de neurotransmissors, i inicialment s'agrega al terminal sinàptic en la MP(71). També altres proteïnes implicades en la malaltia, com la PINK1, Parkina, *leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2* (LRRK2) i DJ1, estan associades a la regulació sinàptica. En aquest sentit, els nivells d'aquestes proteïnes en el líquid cefalorraquidi podrien ser potencials biomarcadors de deteriorament cognitiu. Pel que fa a neurotransmissors implicats, queda clar que l'activitat dopaminèrgica mesolímbica i mesocortical està associada amb el funcionament cognitiu. Ara bé, la relació entre els fàrmacs dopaminèrgics i la cognició és complexa i els medicaments antiparkinsonians dopaminèrgics poden millorar, empitjorar o no influir en la cognició(72). Altres neurotransmissors no dopaminèrgics també estan afectats en la MP i probablement contribueixen als dèficits cognitius, com són el sistema colinèrgic, noradrenèrgic, serotoninèrgic i GABAèrgic. La disfunció en l'activitat mitocondrial sembla contribuir al deteriorament cognitiu de la MP però el seu paper encara no està ben definit. La neuroinflamació és també rellevant(73), tal com ho és en la malaltia d'Alzheimer, i l'excés d'activació microglial sembla portar a la mort neuronal(74). Per últim, s'ha descrit una associació del deteriorament cognitiu en la MP amb la diabetis(75), possiblement a través de mecanismes de neuroinflamació i disfunció mitocondrial, i amb nivells reduïts de

factors de creixement, com el *brain-derived neurotrophic factor* i l'*epidermal growth factor*, tant a nivell de líquid cefalorraquidi(76) com en plasma(77).

Respecte la genètica, s'ha vist que les mutacions i potser alguns polimorfismes en el gen de la α -sinucleïna afecten a la cognició. Dels gens relacionats amb la MP esporàdica, la β -glucocerebrosidasa (*GBA*), la proteïna tau associada a microtúbuls (*MAPT*), l'apolipoproteïna E (*APOE*) i la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) són les que més s'han estudiat en la cognició. D'aquests, el gen de la *GBA* és el que té més evidència d'associació(78,79). Ara bé, caldrà fer estudis de genoma complet per poder estudiar millor les relacions entre la genètica i la cognició en la MP.

1.3.1.3 Biomarcadors del deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson

Pel que fa a biomarcadors, en el camp del líquid cefalorraquidi, els nivells reduïts de A β 42 són els que s'han associat de manera més consistent amb el deteriorament cognitiu en la MP(80,81). Els nivells de t-tau i p-tau han donat resultats diversos, amb alguns estudis relacionant els nivells alts d'aquestes proteïnes en el líquid cefalorraquidi amb el deteriorament cognitiu però la majoria no trobant-hi una associació. L'augment de α -sinucleïna, neurofilaments i *Chitinase-3-like protein 1* (YKL-40) s'ha associat al deteriorament cognitiu(82). Recentment s'han començat a estudiar formes de α -sinucleïna modificades a nivell posttranslacional com a biomarcadors de progressió(83). En el camp de la neuroimatge, en l'última dècada hi ha hagut grans avenços que han permès entendre millor els mecanismes implicats en el deteriorament cognitiu de la MP. Quant a la ressonància magnètica nuclear (MRI) estructural, s'ha vist pèrdua de volum cortical en els còrtexs posterior, parietal i frontal i atrofia d'hipocamp que correlaciona amb els dèficits de memòria. En els estudis longitudinals s'ha vist relació entre l'aprimament del còrtex en les regions temporal, occipital, parietal i frontal, i la pèrdua de volum d'hipocamp, amb el deteriorament cognitiu. Aquests canvis també poden ajudar a predir el deteriorament cognitiu. Quan hi ha un diagnòstic establert de demència, la pèrdua de volum en les regions descrites és més marcada i s'estén al parahipocamp, ínsula i gir cingular. En les imatges de MRI de difusió, en les persones amb MP sense deteriorament cognitiu s'observa una relació entre l'augment de difusivitat mitjana en l'hipocamp i en els tractes de substància blanca frontals i parietals amb un pitjor rendiment en memòria verbal i

visuoespacial, fluència semàntica i altres funcions executives. També un decrement de l'anisotropia fraccional de l'hipocamp correlaciona amb mesures de deteriorament cognitiu global. En les imatges de MRI funcional en *resting state* es pot observar una pèrdua de connectivitat funcional en pacients amb MP sense deteriorament cognitiu al llarg del temps, i una disrupció de la connectivitat corticostriatal i del còrtex frontal en aquelles persones amb MP i demència. Amb la tècnica de *arterial spin labelling MRI* s'han pogut detectar patrons d'hipoperfusió diferencials en els pacients amb MP i demència respecte els no dementats. Aquests patrons són similars als observats en persones amb malaltia d'Alzheimer però amb menys afectació temporal i més afectació en el còrtex frontal dret. Els estudis amb tomografia per emissió de positrons (PET) han demostrat canvis subtils a nivell dopaminèrgic entre les persones amb MP cognitivament normals i les persones amb MP i demència. Amb la PET de glucosa s'han vist decrements metabòlics en els còrtexs parietal, temporal, cingular i frontal en les persones amb MP i deteriorament cognitiu, que són diferents respecte els canvis observats en persones amb demència per cossos de Lewy i amb malaltia d'Alzheimer. També la PET colinèrgica permet detectar la denervació colinèrgica, que és més marcada en pacients amb MP i demència. Els estudis de PET d'amiloide detecten aquesta patologia en un 15-20% de casos de persones amb MP i demència, i els estudis amb PET de tau suggereixen que aquest marcador pot ser útil com a marcador de deteriorament cognitiu. Quant a la neurofisiologia, tant els estudis electroencefalogràfics, com magnetoencefalogràfics i de potencials evocats han trobat diferències en les persones amb MP cognitivament normals i aquelles amb MP i deteriorament cognitiu. En un futur, doncs, caldrà combinar els diferents biomarcadors per a trobar models predictius del deteriorament cognitiu en la MP.

1.3.1.4 Tractament del deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson

Quant al tractament de la demència en la MP, només hi ha establerta evidència robusta de benefici amb els inhibidors de l'acetilcolinesterasa(84), especialment en el cas de la rivastigmina(85) i el donepezil(86). L'evidència amb la memantina és més baixa(87). En tots els casos, però, la mida de l'efecte va ser molt discreta. Com a dada negativa, en una metanàlisi(84) la rivastigmina es va associar a un augment dels efectes adversos. Per al tractament del deteriorament cognitiu associat a la MP no hi ha medicaments amb suficient evidència. No obstant, hi ha dades que indiquen possibles beneficis del te verd, el cafè, la

rivastigmina, el donepezil, la rasagilina (un inhibidor de la MAOB), l'atomoxetina (inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina), l'apomorfin i inhibidors del receptor 5-HT₆, que caldrà confirmar. En un futur, les possibles teràpies poden ser immunoteràpies dirigides als dipòsits de A β , tau i α -sinucleïna, teràpies contra la disfunció mitocondrial, teràpies antiinflamatòries, factors neurotròfics, potenciadors del GBA, o estimuladors de la neurogènesi. Teràpies no farmacològiques com l'entrenament cognitiu, l'exercici físic i l'ECP del nucli basal de Meynert han mostrat indicis de benefici que també caldrà confirmar en estudis més robustos.

1.3.2 Els trastorns psiquiàtrics en la malaltia de Parkinson

Alguns dels trastorns psiquiàtrics com l'ansietat i la depressió apareixen en la malaltia de Parkinson (MP) des de la fase premotora prodròmica fins als últims estadis de la malaltia, i poden fluctuar amb l'estat motor, especialment l'ansietat.

1.3.2.1 L'ansietat en la malaltia de Parkinson

L'ansietat afecta a un 30% de pacients amb MP(88) i la seva forma de presentació és heterogènia i complexa. Per aquest motiu hi ha pocs estudis en aquest camp. Comprèn tant patologies sostingudes com el trastorn d'ansietat generalitzada, com patologies episòdiques, com les fòbies i els atacs de pànic(89). Totes tres patologies constitueixen els trastorns d'ansietat més prevalents en la MP, si bé en la malaltia apareixen subtipus específics d'aquest trastorn, com és l'ansietat associada a les fluctuacions.

L'ansietat sovint, però no sempre, s'acompanya de depressió. S'observa més en dones, pacients amb una edat d'inici jove i pacients amb estadis avançats de la malaltia. Els nivells d'ansietat augmenten amb les fluctuacions motores, que estan associades amb períodes de nivells dopaminèrgics baixos i amb l'aparició dels períodes off o dels bloquejos. La teràpia dopaminèrgica i l'ECP poden millorar l'ansietat relacionada amb la depressió, que pot ser secundària a una millora de la funció motora o pot indicar també un component dopaminèrgic de l'ansietat. L'ansietat, sovint associada a la depressió, pot començar abans de l'inici dels signes motors en la MP, suggerint que aquest símptoma podria estar relacionat amb patologia fora del camí nigrostriatal.

Estudis amb PET amb lligand catecolaminèrgic suggereixen que l'ansietat té una base neuroquímica diferenciada de la depressió. Estudis clínics també suggereixen l'existència de diferents variants fenotípiques de l'ansietat i la depressió en els individus amb MP, des d'aquells que presenten els dos problemes psiquiàtrics fins a aquells amb ansietat o depressió aïllada. Malgrat que s'han intentat fer diversos models animals per reproduir els símptomes d'ansietat de les persones amb MP, hi ha poca evidència per establir la patologia o la base bioquímica d'aquest trastorn.

No hi ha recomanacions de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* per al tractament de l'ansietat basat en l'evidència científica per falta d'assajos aleatoritzats controlats(90).

1.3.2.2 La depressió en la malaltia de Parkinson

La depressió és comuna en les persones amb MP però es considera clínicament significativa en el 22,9% dels pacients(91). Comparada amb la depressió de persones sense MP, la depressió relacionada amb la MP és generalment de menys intensitat, tot i que sovint implica de manera més freqüent la presència d'apatia i anhedonia(92).

La depressió en la MP pot precedir l'inici dels símptomes motors. S'ha correlacionat amb la duració de la malaltia, la gravetat dels símptomes motors, l'aparició de complicacions motores o fluctuacions i amb les dosis de medicació dopaminèrgica. A més, també el deteriorament cognitiu i la demència, els episodis psicòtics, l'ansietat, els trastorns del son i els símptomes autonòmics han estat lligats a un major risc de patir depressió en la MP. Així doncs, la depressió en la MP és un fenomen complex que podria ser conseqüència de la patologia de la MP, una reacció a la discapacitat relacionada amb la malaltia, un fenomen a part o una combinació de totes tres possibilitats. Aquesta complexitat en l'etiologia de la depressió en la MP probablement explica que només una petita proporció dels pacients amb MP millorin d'aquesta amb la teràpia dopaminèrgica.

Tal com passa en la depressió endògena, la depressió en la MP està relacionada amb canvis en els sistemes dopaminèrgics, noradrenèrgics i serotoninèrgics(92). A més, la pèrdua de neurones corticals colinèrgiques pot contribuir a la depressió en la MP. Amb tot, com que

la pèrdua d'aquesta població neuronal també és responsable de l'aparició de la demència, pot ser difícil discriminar els efectes clínics d'aquesta neurodegeneració en la fase inicial d'aquesta. El transport dopaminèrgic en l'estriat i regions cerebrals límbiques (còrtex cingular anterior, amígdala i estriat ventral) està reduït en les persones amb MP i depressió comparat amb les persones amb MP sense depressió. A més, la MRI ha demostrat que les persones amb depressió relacionada amb MP també mostren una pèrdua de substància blanca en les regions corticolímbiques, que són un lloc important per a la regulació dopaminèrgica de l'humor, la motivació i la recompensa. La funció serotoninèrgica està lligada a la depressió en la població general, però hi ha evidència contradictòria de la seva implicació en la depressió en la MP. S'ha detectat degeneració de les neurones del nucli del rafe en persones amb MP tant en estudis d'imatge com d'investigació post mortem. No obstant, tot i que estudis de sonografia transcranial han detectat canvis en la disponibilitat de serotonina en els nuclis del rafe en persones amb MP i amb o sense depressió, altres estudis d'imatge utilitzant PET no han pogut demostrar-ho. Tampoc es van detectar diferències en la pèrdua neuronal dels nuclis del rafe entre pacients amb MP i amb o sense depressió. A més, hi ha evidència contradictòria quant a l'eficàcia dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina en el tractament de la depressió en la MP. Per contra, hi ha una forta evidència d'un canvi en la funció noradrenèrgica en la depressió en la MP. Els estudis d'imatge han demostrat que les persones amb MP amb depressió tenen reduccions de la innervació dopaminèrgica i noradrenèrgica del *locus ceruli*, tàlem i regions límbiques, i un augment de la pèrdua neuronal i la gliosi en el *locus ceruli*. D'acord amb aquestes troballes, i de manera interessant, els fàrmacs antidepressius que afecten a la recaptació de noradrenalina, sobretot els antidepressius tricíclics com la nortriptilina, poden ser més efectius que altres fàrmacs en el tractament de la depressió associada a la MP.

Quant a models animals, existeixen els dels rosegadors tractats amb 1-metil-4-fenil1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) i lesionats amb 6-hidroxidopamina (6-OHDA), els de rates en què s'ha injectat rotenona a la substància negra i els de ratolins deficientes en *vesicular monoamine transporter 2* (VMAT2). Tots són models que han demostrat canvis neuroquímics i comportamentals semblants a la depressió.

Els tractaments que es considera que tenen evidència científica per al tractament de la depressió en la MP són els antidepressius tricíclics nortriptilina i la desipramina(90).

1.3.2.3 L'apatia en la malaltia de Parkinson

L'apatia apareix en el 60% dels individus amb MP i cada cop és més reconeguda com un component distintiu no motor d'aquesta malaltia(93). Pot coexistir amb la depressió i la demència en la MP però també pot aparèixer de manera independent d'aquestes i s'ha vist també en casos de malaltia precoç(94).

Un estudi va demostrar que entre els pacients amb MP, aquells amb apatia tenien reduccions en la densitat de la substància gris del gir cingular i del gir frontal inferior, tot i que una altra investigació no va trobar cap atròfia frontotemporal. Alternativament, l'apatia en la MP podria estar lligada a àrees estriatals ventrals i límbiques perquè un grup de pacients amb MP van desenvolupar apatia després de l'ECP del nucli subtalàmic. L'apatia també podria estar relacionada amb atròfia del nucli accumbens esquerre. Finalment també s'han descrit subtipus d'apatia en funció de si està relacionada amb una disfunció dopaminèrgica o colinèrgica.

Quant a models animals, els primats no humans tractats amb MPTP també mostren un comportament apàtic. En aquests animals el comportament correlaciona de manera més intensa amb la pèrdua de neurones dopaminèrgiques en l'àrea tegmental ventral, que projecta al nucli accumbens, i amb els nivells d'expressió del transportador dopaminèrgic en el nucli accumbens, que amb l'afectació motora.

Pel que fa al tractament, l'apatia pot millorar amb medicació dopaminèrgica en persones amb MP però no hi ha hagut estudis amb una bona avaluació d'aquest tractament. Amb tot, l'apatia que apareix després de l'ECP respon al tractament amb agonistes dopaminèrgics (ropinirol). Hi ha hagut pocs assajos clínics(90), però dos assajos amb piribedil, agonista dopaminèrgic, i amb rivastigmina transcutània han demostrat millora de l'apatia.

1.3.3 La qualitat de vida en la malaltia de Parkinson

La qualitat de vida és un concepte que té cada vegada més importància en el camp de la salut perquè reflecteix una visió global d'aquesta i dona el protagonisme al pacient que és qui defineix el seu estat de benestar. Es pot definir com "la percepció i avaluació dels pacients per sí mateixos de l'impacte que ha causat en la seva vida la malaltia i les seves conseqüències"(95). En la malaltia de Parkinson tradicionalment s'havia atribuït un gran impacte dels factors motors, com la rigidesa, la bradicinèsia, el tremolor, els problemes de la marxa i l'equilibri, en la qualitat de vida. No obstant, últimament s'ha determinat que els símptomes no motors en conjunt, com els problemes de son, d'estat d'ànim, de cognició, dolor i problemes disautònoms, tenen un més gran impacte que els motors en aquest concepte(96). Cal destacar que s'ha vist que la qualitat de vida està determinada també per la capacitat dels pacients i dels seus cuidadors d'ajustar-se als reptes de la malaltia. Per tant, caldria oferir recursos educatius que ajudessin als pacients i als seus familiars a millorar les seves habilitats d'adaptació de manera que tinguessin un enfocament psicossocial positiu cap la malaltia(95).

1.4 La musicoteràpia en la malaltia de Parkinson

La musicoteràpia es defineix segons la *American Music Therapy Association*(97) com aquella intervenció musical basada en l'evidència i en la clínica que s'utilitza per aconseguir uns objectius dins d'un marc terapèutic. Mitjançant aquesta teràpia es poden abordar problemes físics, emocionals, cognitius i socials. S'ha estudiat especialment en la rehabilitació del moviment, la motivació per seguir el tractament, el suport emocional per a pacients i familiars, i en l'expressió de les emocions.

Una revisió de la Cochrane de 2014(98) sobre rehabilitació en la malaltia de Parkinson (MP) va incloure 43 assajos clínics, dels quals 7 utilitzaven diversos tipus de musicoteràpia. La conclusió va ser que els estudis tenien baixa qualitat, amb pocs participants i que a causa de la varietat de tècniques de fisioteràpia no s'havia pogut fer una comparació directa entre tipus d'intervencions. És a dir, que no hi havia evidència suficient

per recolzar o refutar l'efectivitat d'un tipus de fisioteràpia vs un altre en la MP, i que calia fer assajos clínics més específics per poder respondre a aquesta pregunta.

A continuació es resumirà l'experiència de la musicoteràpia en la MP. Primer, es recollirà l'evidència en l'ús l'estimulació rítmica auditiva per a la rehabilitació de la marxa, després, l'evidència amb altres tipus d'estratègies basades en la música i finalment, l'evidència de la musicoteràpia per a la millora cognitiva.

1.4.1 L'estimulació rítmica auditiva per a la millora dels trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson

Una de les tècniques específiques amb més evidència contrastada per a la millora dels trastorns de la marxa en la MP és l'estimulació rítmica auditiva, *Rhythmic Auditory Stimulation* (RAS). El fonament d'aquesta tècnica es basa en el coneixement de fa anys que les pistes auditives o visuals poden facilitar l'activitat locomotora(99), tant en persones sanes, com en persones amb patologia, cerebrovascular o amb MP(100). Segons alguns autors(101), les pistes serien estímuls contextuais o espacials que estan associades al comportament i que s'executen a través de l'experiència passada. Altres autors(102), diferencien entre pistes i estímuls, establint que les pistes donen informació de com s'ha de desenvolupar l'acció i són més específiques que els estímuls.

Un dels primers estudis que va avaluar aquesta tècnica en la MP(103) va basar-se en una mostra de 37 persones: 15 (69 ± 8 anys) van ser aleatoritzades al grup experimental, 11 (74 ± 3 anys) al grup control d'autoentrenament, i 11 (71 ± 8) al grup control de no entrenament. La durada de la malaltia era de $7,2 \pm 4$ anys per al grup experimental, de $8,5 \pm 4$ anys pel grup control de no entrenament i de $5,4 \pm 3$ anys per al grup d'autoentrenament. Es va valorar la marxa pre- i postteràpia mesurant la gambada i els patrons en l'electromiograma. Les dues avaluacions es van realitzar amb 3 setmanes de diferència i els pacients eren instruïts perquè caminessin al seu ritme normal. El grup experimental va caminar diàriament 30 minuts amb la RAS, tant en superfície plana, com fent graons, com fent exercicis de *stop-and-go* amb música rítmica a tres tempos diferents: normal, ràpid i molt ràpid. La música eren peces musicals instrumentals en quatre estils diferents familiars per als participants: folk, clàssica, jazz i country. Durant la primera setmana d'entrenament,

el tempo normal era la cadència preteràpia, el tempo ràpid una cadència de 5 a 10% superior, i el molt ràpid una cadència amb una velocitat de 5 a 10% addicional. Després de cada setmana s'augmentava el tempo un 5-10%, de manera que el ràpid passava a ser el normal i així successivament. Els participants del grup experimental utilitzaven sistemes de reproducció musical portàtil i auriculars i practicaven pel seu compte a domicili o en la comunitat. El grup d'autoentrenament feia les sessions d'exercicis descrites de 30 minuts diàriament però en comptes de la RAS, se'ls instruïa perquè ells mateixos marquessin 3 ritmes d'entrenament. El grup de no tractament va continuar amb la seva activitat diària habitual. En l'avaluació postteràpia no es va fer servir la RAS, però el grup experimental va millorar la velocitat de la marxa (amb increments del 24%), el grup d'autoentrenament també (del 7,4%), i el grup control va disminuir-la lleugerament. L'augment de velocitat en el grup experimental va ser aconseguida tant per un augment de la cadència com en la longitud de gambada, mentre que en el grup d'autoentrenament només va augmentar la longitud de gambada. Els únics canvis estadísticament significatius van ser els del grup experimental. Els patrons d'electromiograma van mostrar una millora de la simetria i uns patrons més normals d'activació en els músculs de les extremitats inferiors analitzats. Els autors van concloure que la RAS podria haver actuat ajudant a estabilitzar el rellotge intern de les persones amb MP, que presenten un desajust en el manteniment del temps i el ritme.

Un estudi posterior del mateix grup(103) va estudiar la mateixa tècnica en persones amb MP en situació on i off i la va comparar amb el resultat amb persones sanes. Es va comparar la marxa autònoma ràpida sense ajuda externa, amb la RAS a la freqüència de la marxa basal, amb la RAS un 10% superior a la cadència basal i sense RAS per observar si hi havia un efecte prolongat. La RAS ràpida va millorar significativament la velocitat, la cadència i la longitud de gambada en tots els grups i els seus efectes es van mantenir amb una disminució discreta en la marxa postRAS. La bona sincronització entre el ritme i la freqüència de pas tant en els pacients com en el grup de controls sans suggereix mecanismes d'arrossegament rítmic malgrat la presència de la disfunció de ganglis basals.

L'últim assaig clínic d'aquest grup(104) ha estat un estudi amb 60 participants amb MP (de 62-82 anys) en estadi moderat-avançat (H&Y 3-4), en què es va avaluar l'eficàcia de la RAS per disminuir les caigudes. Els pacients van ser aleatoritzats a rebre RAS diàriament 30 minuts durant 24 setmanes (grup experimental) o RAS interrompuda entre les setmanes

8 i 16 (grup control). Es van fer avaluacions preteràpia i a les setmanes 8, 16 i 24. Els dos grups van millorar de manera significativa a la setmana 8. A la setmana 16, després d'haver interromput la teràpia, van aparèixer diferències significatives a favor del grup experimental en velocitat, cadència, longitud de gambada, dorsiflexió dels turmells, por de caure i índex de caigudes. A la setmana 24 seguia havent-hi diferències entre els grups a nivell de velocitat, longitud de gambada, por de caure, dorsiflexió dels turmells i cadència, tot i que es van reduir de nou les caigudes en el grup control. La millora de la marxa amb la RAS es va atribuir a una millora de la dorsiflexió dels turmells bilateral. Les millores en els paràmetres de la marxa van produir-se sobretot les primeres 8 setmanes d'entrenament, mentre que les mesures associades a les caigudes van seguir millorant durant tot el període de les 24 setmanes de RAS. No es van detectar canvis en el *Timed Up and Go Test* (TUG) ni en la *Berg Balance Scale* (BBS). Els autors van concloure que la música amb ritme important influeix la via corticoespinal dels músculs extensors i flexors implicats en la sincronització de les petjades amb el ritme musical(105). A més, la RAS podria actuar també a nivell de xarxes neuronals auditivo-motors que creen mecanismes de sincronització temporal ràpids, precisos a nivell temporal, estables i predictibles entre l'entrada sensitiva i la sortida motora(106). Aquests camins auditivo-motors han estat descrits a diferents nivells, des de neurones cocleares que fan sinapsi amb neurones reticuloespinals fins a les vies corticocerebel·loses, passant per circuits corticostriatals i connexions frontotemporals. Aquests efectes fisiològics facilitarien els mecanismes de control motor anticipatori. Per últim, les pistes musicals rítmiques podrien augmentar el control atencional del moviment perquè la música estimula els processos atencionals i l'estructura rítmica de la música pot arrossegar l'atenció anticipatòria al temps de l'esdeveniment musical(107). D'aquesta manera la persona que segueix la RAS posa més atenció al seu propi caminar, el que resulta en una marxa més controlada i segura(108).

Els treballs que han seguit aquesta estratègia d'estímuls rítmics han estat nombrosos. Ara bé, una revisió de 2005 va concloure que hi ha pocs assajos clínics de qualitat i és difícil treure'n conclusions fermes. Hi ha evidència del benefici de les pistes auditives per a la millora de la velocitat en la MP, però no de les pistes visuals o somatosensorials(109). Una metanàlisi de 2016(110) va estudiar els efectes de les pistes sensorials externes en la realització de les activitats diàries, com ara caminar i vestir-se, valorades amb l'escala UPDRS II, en persones amb MP. Es van trobar 6 assajos clínics aleatoritzats i controlats i

tots van observar beneficis a favor de les pistes sensorials externes (auditives, visuals, sensitives o combinades) en la realització de les activitats diàries. Tres d'aquests estudis van demostrar persistència dels beneficis durant el seguiment, que oscil·lava des d'una setmana a un any postteràpia. Una altra metanàlisi de 2016(111) sobre els beneficis de les pistes externes en la marxa de persones en MP va trobar 7 articles que complien els estàndards de qualitat necessaris. Dos dels estudis utilitzaven pistes visuals; dos, pistes auditives; un, instruccions verbals; un, una combinació de pistes; i un altre, pistes sensorials. Va concloure que les pistes en general aportaven una millora en la qualitat de la marxa en forma de millora de la longitud de pas i de gambada, la velocitat i la cadència. Es va detectar també una millora en els bloquejos mitjançant l'escala *Freezing of Gait Questionnaire* (FOGQ) i en la UPDRS III. No obstant, no es va poder estudiar l'impacte de la rehabilitació amb aquestes pistes externes a nivell de la qualitat de vida. Una recent revisió de 2017(112) dels estudis que aplicaven estímuls en persones amb MP i bloquejos va trobar fins a 24 estudis en aquesta línia però de baixa qualitat. Hi havia una tendència que l'entrenament mitjançant pistes podia reduir la gravetat dels bloquejos, millorar els paràmetres de la marxa i millorar els moviments de les extremitats superiors immediatament després de l'entrenament. Ara bé, no tots els estudis mostraven els mateixos beneficis, i faltava demostrar el benefici de la tècnica a llarg plaç, així com la transferència dels seus efectes. Igualment, també s'han fet revisions(113) sobre l'ús de les pistes sensorials en l'entrenament mitjançant realitat virtual en diferents patologies neurològiques. Es van trobar 10 estudis, 5 en MP, i tots menys un demostraven millores en alguns dels objectius després de la intervenció a favor de l'entrenament amb realitat virtual. No obstant, es tractava d'estudis amb poc volum de pacients i heterogenis. Els autors apunten que cal aprofundir molt més sobre quin tipus de pista sensorial és l'adequada per a cas i en quin punt del procés de rehabilitació és més beneficiós l'ús de la realitat virtual. Igualment, adverteixen del perill de pèrdua d'atenció i fatiga a causa d'aquest tipus de programes. En un futur(114), sistemes portàtils com sensors, bastons, caminadors, auriculars o ulleres capaços de donar diferents tipus d'estímuls ajustats a les necessitats individuals i informació de retorn, o miniordinadors incorporats a les ulleres capaços d'augmentar la realitat i donar pistes visuals, podrien ser de gran ajuda. Aquesta encara seria més gran si aquests sistemes poguessin predir l'aparició de l'episodi de bloqueig per donar pistes a demanda, camp que s'està estudiant.

1.4.2 Altres estratègies de musicoteràpia en la malaltia de Parkinson

Com a altres estratègies de musicoteràpia, la teràpia de moviment basada en música ha estat la més estudiada en la MP. En aquest tipus de teràpia la persona no només sent la música sinó que l'escolta, juga amb el ritme i pot fer anar instruments de percussió. De les diferents teràpies d'aquest tipus, la dansa és la que ha rebut més interès com una forma separada de la fisioteràpia(115). No només és una alternativa a l'exercici regular o a l'activitat física, sinó que té components addicionals avantatjosos com són que ajuda a marcar el ritme, dona pistes musicals i permet la socialització. A més, per la majoria de pacients és divertida i està ben integrada culturalment a la comunitat, el que en facilita l'adherència a llarg plaç. Les emocions associades a la dansa poden millorar els moviments per sí soles, i dansar amb el company dona un element de seguretat en prevenir les caigudes. La música pot ajudar al moviment i estimula les interaccions entre els sistemes de percepció i d'acció(116). Els estudis controlats aleatoritzats realitzats els últims anys recolzen l'efectivitat de diferents tipus de dansa, tals com la dansa irlandesa(117,118), el tango(119–121) o la dansa amb realitat virtual (Nintendo Wii)(122), en diferents símptomes de diferents dominis en la MP, incloent la funció motora, la cognició espacial, la gravetat de la malaltia, les activitats diàries, la participació social i la depressió.

Cal destacar com a dansa el tai chi en la MP. Si bé el tai chi no és una intervenció de dansa clàssica, és un tipus d'exercici molt específic que conté diversos elements d'equilibri. En una metanàlisi(123) es va trobar que millorava la funció motora, la funcionalitat i l'equilibri però no la marxa. Cal mencionar per la seva rellevància l'estudi de tai chi del 2012(124). Aquest estudi es va fer amb 195 pacients amb MP amb un rang molt ampli d'afectació (amb una escala Hoehn i Yahr de 1 a 4) que van ser aleatoritzats a tres grups: tai chi, entrenament de resistència o estiraments. Els pacients van fer sessions de 60 minuts amb una freqüència de 2 vegades per setmana durant un total de 24 setmanes. El grup de tai chi va obtenir millors resultats que els altres dos grups en les mesures d'equilibri. També va ser superior al grup d'estiraments en tots els objectius secundaris, que eren mesures de la marxa, la força, *functional-reach* i el test de TUG. Va ser superior al grup d'entrenament de resistència en la longitud de gambada i el *functional reach*. El grup de tai chi va tenir menys caigudes comparat amb el grup d'estiraments, però no comparat amb el grup de resistència. Els efectes de l'entrenament es mantenen 3 mesos després de la

intervenció. En una anàlisi secundària dels resultats avaluats pels pacients, aquells del grup de tai chi informaven de millors resultats en la *Parkinson's Disease Questionnaire* que els participants de les altres intervencions.

A continuació s'exposaran els resultats de dos estudis de revisió. Una metanàlisi de 2017(125) va avaluar els efectes de la teràpia de moviment basada en música en persones amb MP. Es van incloure aquells assajos clínics que comparaven la teràpia de moviment basada en música amb un grup control i que complien un estàndard de qualitat avaluada mitjançant la *Physiotherapy Evidence Database*. L'objectiu primari era la funció motora, els objectius secundaris incloïen cognició i qualitat de vida. La funció motora era avaluada mitjançant la MDS-UPDRS, la BBS i el test de TUG. La qualitat de vida s'avaluava mitjançant l'índex sumatori de la *Parkinson Disease Questionnaire-39* (PDQ-39) i el *12-items short-form health survey*. Es van identificar 8 assajos que incloïen 241 subjectes aleatoritzats a teràpia de moviment basada en música o a grup control. Els assajos s'havien fet en diversos països, les dates de realització anaven del 2000 al 2013 i la mida dels estudis variava de 16 a 61 individus. La duració de la teràpia variava entre 6 setmanes i 2 anys. Els grups de teràpia i control eren comparables basalment en característiques demogràfiques i clíniques. Quant a l'objectiu primari, els diferents estudis van tenir resultats favorables a la teràpia de moviment basada en música tant en l'escala BBS, com el TUG, i la MDS-UPDRS. Quant als objectius secundaris, no hi havia evidència per recolzar l'ús de la teràpia experimental per millorar la qualitat de vida i funció cognitiva.

Una metanàlisi de 2018(126) va recollir els estudis que avaluaven els efectes de la dansa en persones amb MP. Es van incloure 5 assajos clínics, amb un total de 159 pacients. Es van avaluar els símptomes motors mitjançant l'escala UPDRSIII, la mobilitat funcional mitjançant el test *de TUG*, la resistència mitjançant el test de caminar 6 minuts, els bloquejos mitjançant el qüestionari FOGQ, la velocitat mitjançant el sistema GAITRite i la qualitat de vida mitjançant el qüestionari PDQ39. La dansa va millorar l'estat motor valorat mitjançant la UPDRSIII tant quan es comparava amb altres tipus d'exercici com en absència d'exercici. Quan es comparava amb altres exercicis s'observava, a més, una disminució en el temps del TUG.

Malgrat que hi ha un volum d'estudis importants de musicoteràpia i MP, es necessita que els futurs estudis tinguin dissenys més rigorosos, mostres més àmplies i uns objectius apropiats per poder treure conclusions consistents.

1.4.3 La musicoteràpia per a la millora de les funcions cognitives en la malaltia de Parkinson

S'han estudiat els efectes de diversos tipus d'activitat física en la cognició de la MP, incloent bicicleta, exercici aeròbic en grup, exercicis combinats d'exercici aeròbic i resistència, i dansa, però s'han fet pocs estudis controlats(127). Hi ha estudis dels efectes cognitius de la musicoteràpia en persones amb traumatisme cerebral(128) i en demència(129), però hi ha pocs estudis que hagin valorat els efectes de la musicoteràpia en la cognició de persones amb MP. A continuació, es descriuran els resultats de dos d'aquests treballs.

Un estudi va avaluar els efectes del tango(130) durant 20 sessions de 90 minuts cadascuna respecte lliçons educatives durant 12 setmanes en la cognició espacial i la gravetat de la malaltia en un grup de persones amb MP no dementes. Comparats amb els 9 participants assignats a les lliçons educatives, els 24 participants en el grup de tango tenien millores significatives en la cognició espacial i funcions executives, així com en l'equilibri i gravetat de la malaltia després de la teràpia, que continuaven presents de les 10 a les 12 setmanes després de la intervenció.

Un altre estudi(131) va valorar els efectes de la musicoteràpia a nivell de les funcions frontals. 25 persones amb MP (edat $68,3 \pm 8,1$ anys) i temps d'evolució de malaltia de $79,2 \pm 39,2$ mesos van ser assignades a rebre sessions de musicoteràpia o a un grup control. Les sessions consistien en la producció de música, cantar i ballar, duraven 90 minuts, s'impartien 1 vegada per setmana i es van realitzar durant 24 setmanes. Al final de la teràpia es va detectar un benefici de la musicoteràpia, amb una millora dels tests que avaluaven la funció frontal i també en tests de memòria (en el record immediat i diferit de la *Rey Osterrieth Complex Figure*). Els efectes beneficiosos, però, es perdien als 6 mesos d'haver acabat el programa.

1.5 L'entrenament cognitiu en la malaltia de Parkinson

1.5.1 Definició de la teràpia cognitiva

Hi ha diferents tipus de teràpia cognitiva(132–134). Bàsicament se'n defineixen tres tipus:

- Estimulació cognitiva: té com a objectiu la facilitació general i temàtica d'operacions cognitives basades en l'evocació, la relació i el processament. Consisteix en la participació en diferents activitats grupals que utilitzen tècniques no específiques per facilitar el funcionament cognitiu i social. Poden realitzar-se activitats de lleure, discussions o activitats més estructurades, com exercicis d'orientació i reminiscència.

- Entrenament cognitiu (EC): té com a objectiu l'aprenentatge o reforç d'operacions cognitives específiques. Aquest entrenament es pot fer informatitzat o basat en estratègies. L'EC informatitzat consisteix en exercicis amb ordinador que van dirigits a diferents funcions cognitives, i que habitualment estan personalitzats per a la persona que els rep i presenten una dificultat creixent. L'EC basat en estratègies consisteix en ensenyar i facilitar tècniques que potencien els punts forts o que permeten adaptar-se a les debilitats. Aquesta última tècnica pot basar-se en estratègies internes, incorporant tècniques mentals que faciliten els processos cognitius, o en estratègies externes, que proposen l'ús d'elements d'ajuda externa per compensar els punts dèbils, com ara l'ús d'una agenda per disminuir la càrrega de la memòria. Igualment, l'entrenament es pot fer de manera individualitzada o en grup i s'aplica en ambients estructurats.

- Rehabilitació cognitiva: té com a objectiu l'aprenentatge o reforç d'operacions cognitives de manera altament individualitzada per mantenir o recuperar capacitats funcionals o socials rellevants per al pacient. Consisteix en programes molt concrets dirigits a assolir objectius específics de la vida diària. S'aplica sempre de manera individual i en l'entorn habitual del pacient. A diferència de l'entrenament cognitiu, doncs, no es treballen funcions cognitives aïllades sinó grups d'habilitats i processos cognitius necessaris per a desenvolupar les tasques diàries.

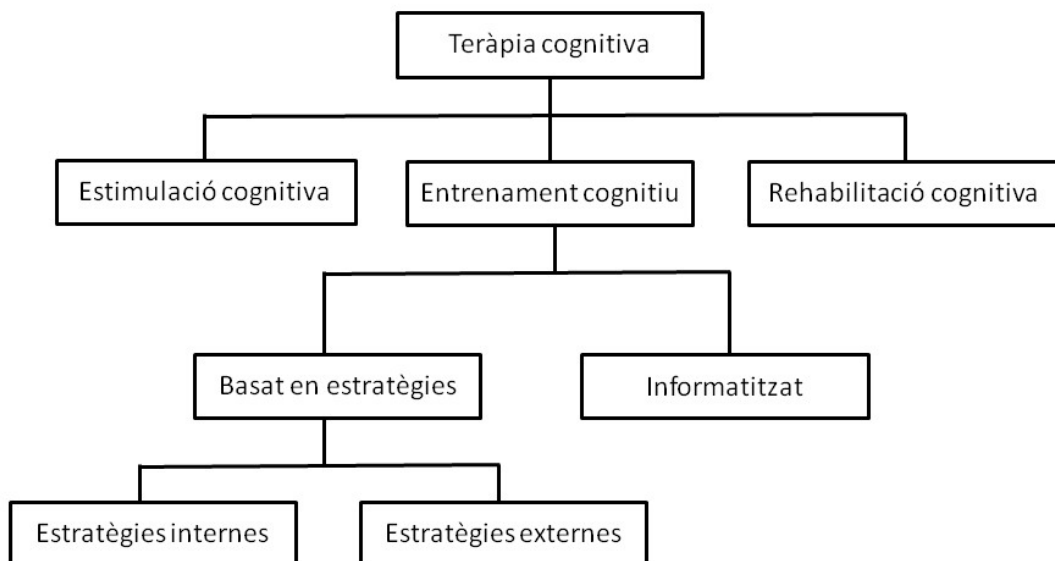


Fig. 1.1 Descripció dels diferents tipus de teràpia cognitiva

L'entrenament cognitiu (EC) i la rehabilitació cognitiva es basen en dos mètodes per recuperar la funció després d'una lesió o malaltia cerebral: l'enfocament restauratiu de la funció, en el cas de l'EC, o l'enfocament compensador, en el cas de la rehabilitació cognitiva. L'EC es recolza en el mecanisme de la neuroplasticitat(135), i la seva eficàcia estaria demostrada per estudis d'imatge magnètica nuclear funcional que van mostrar augment de l'activitat cerebral relacionada amb la memòria en individus amb deteriorament cognitiu lleu que tenien risc d'evolucionar a demència per malaltia d'Alzheimer i que havien seguit un programa d'EC(136). Aquest augment d'activitat cerebral podria ser el resultat de diferents processos de creixement i reparació sinàptica.

D'altra banda, l'EC es pot veure no només com una eina terapèutica sinó també preventiva. De fet, s'han descrit tres punts en què aquesta teràpia podria ser útil en el cas de la malaltia d'Alzheimer. Podria ser útil en prevenció primària, en adults d'edat avançada per reduir la incidència de malaltia retardant el deteriorament cognitiu o augmentant la reserva cognitiva. Podria ser útil en prevenció secundària, en grups com les persones amb deteriorament cognitiu lleu, en què potencialment podria retardar la conversió a l'estadi de demència. Per últim, podria ser útil en prevenció terciària, en aquells individus amb una demència ja establerta, per intentar reduir la progressió de la malaltia i reduir la discapacitat.

En els últims anys ha crescut de manera notable el nombre d'assajos clínics centrats en l'EC. Una de les àrees amb més investigació ha estat el de la malaltia d'Alzheimer. No obstant, l'última revisió sistemàtica de la Cochrane del 2013(137) encara va concloure que no hi havia evidència per assegurar el benefici d'aquest tipus de teràpia, probablement per la falta d'assajos clínics rigorosos. A continuació, es revisaran els estudis d'EC en MP. Primer, aquells que han tingut com a objectiu la millora de les funcions cognitives i després aquells que han avaluat els efectes de l'EC sobre els trastorns de la marxa.

1.5.2 L'entrenament cognitiu per a la millora de les funcions cognitives en la malaltia de Parkinson

Diverses revisions sobre teràpies no farmacològiques, incloent l'EC, en la malaltia de Parkinson (MP) de 2012 i 2013(138,139) van concloure que faltaven assajos clínics de qualitat i amb suficient nombre de pacients per poder treure conclusions fermes. Aconsellaven que l'entusiasme per aquest tipus de teràpies no fes perdre el rigor científic per construir els futurs nous assajos clínics amb aquest tipus de teràpies.

Una metanàlisi de 2015 d'EC en MP (140), va trobar únicament 7 assajos clínics que complien amb els estàndards de qualitat, i que incloïen un total de 272 pacients. Quatre dels estudis utilitzaven EC informatitzat; dos dels estudis, exercicis de llaips i paper; i un altre, la combinació dels dos tipus d'exercicis. Quatre dels estudis realitzaven l'EC a un centre; un altre estudi, a domicili; i un altre, combinava els dos tipus de localitzacions. La durada de les sessions anava dels 30 als 90 minuts i el total de temps d'entrenament oscil·lava de les 7 a les 36 hores. Tots els estudis tenien una freqüència de 2-3 sessions per setmana. En la metanàlisi, l'efecte global sobre la cognició va ser petit però estadísticament significatiu. També es van trobar beneficis de magnitud d'efecte moderat a gran a nivell de memòria de treball, velocitat de processament i funció executiva. No es van trobar efectes a nivell de memòria, funcions visuoespacials, depressió, atenció, activitats instrumentals de la vida diària ni qualitat de vida. La metanàlisi va concloure que l'EC pot ajudar potencialment a atenuar els dèficits cognitius de persones amb MP, però que cal fer assajos clínics de qualitat, aleatoritzats, assegurant el cec dels avaluadors, amb grup control actiu, i amb un volum més important de pacients.

Una altra metanàlisi més recent(141) va estudiar assajos clínics d'EC grupal vs individual, i també els efectes de l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (rTMS) a nivell de la cognició en la MP. Es van trobar 14 assajos clínics que complien els requisits de qualitat: 3 que estudiaven els efectes de la rTMS; 3 que estudiaven l'entrenament individualitzat; i 8 que estudiaven l'entrenament estàndard. Es van detectar beneficis estadísticament significatius però de baixa magnitud a nivell de funció executiva per l'EC (estàndard i individualitzat combinats), efectes que eren de magnitud mitjana en el cas de l'anàlisi amb els assajos d'EC estàndard aïllat. Per l'atenció i memòria de treball i per la memòria es van trobar millores significatives amb una baixa magnitud d'efecte quan es combinava l'anàlisi dels dos tipus d'EC i quan s'analitzaven únicament els assajos amb EC estàndard. No es van detectar efectes a nivell de les funcions visuoespacials ni en la cognició global.

A nivell de neuroimatge, hi ha publicats tres estudis, però tots amb un baix volum de participants i restringits a persones amb MP lleu. En el primer(142), es van estudiar 10 persones amb MP i 10 persones sanes, i la meitat de les persones amb MP van fer un sudoku diari a domicili durant 6 mesos. El rendiment cognitiu va ser valorat mitjançant una versió del test de Stroop mentre es realitzava una ressonància magnètica nuclear cerebral. Es va observar que el programa d'entrenament millorava la realització del test de Stroop en les persones amb MP, que obtenien millors resultats en el temps de reacció i en les respostes. A més, l'EC provocava una reducció de l'activació cortical respecte les persones no entrenades, que esdevenia similar a la dels participants controls sans. Amb aquests resultats, els autors van concloure que l'EC pot estimular la plasticitat cerebral i contribuir a preservar els recursos cerebrals. El segon(143) va avaluar les seqüències de ressonància magnètica nuclear funcional en *resting-state* en persones amb MP que havien seguit un programa de rehabilitació centrat en l'atenció. Les persones del grup actiu mostraven un augment de l'activació cerebral en el còrtex prefrontal dorsolateral i en el còrtex parietal superior comparats amb el grup control. En el tercer(144) les persones amb MP que havien seguit un programa de rehabilitació mostraven augment de la connectivitat cerebral durant la ressonància magnètica cerebral funcional en *resting-state* entre les regions frontal i temporal i un augment de l'activitat cerebral durant el paradigma de memòria en els lòbuls frontals i temporals, sense canvis estructurals.

1.5.3 L'entrenament cognitiu per a la millora dels trastorns de la marxa en la malaltia de Parkinson

Tant els trastorns generals de la marxa, com els bloquejos i l'equilibri són problemes complexos que depenen de factors motors, cognitius i afectius(47). Com s'ha comentat en el capítol corresponent, a nivell cognitiu, l'atenció i les funcions executives tenen un paper fonamental. Per aquest motiu, s'ha estudiat l'eficàcia de les teràpies d'EC centrades en aquestes funcions per millorar aquests trastorns. A continuació es revisaran els assajos clínics d'aquest tipus publicats en referència a la població de persones d'edat avançada, a persones amb altres patologies i a persones amb MP.

Quant a assajos clínics que estudien els beneficis de l'EC en la marxa i l'equilibri d'adults d'edat avançada, en destaquen tres. El primer(145) va estudiar 20 persones de $74,6 \pm 5,7$ anys, de les quals 10 van ser assignades al grup de tractament i les altres 10 al grup control. El grup de tractament va rebre un total de 5 sessions d'entrenament en doble tasca, que consistien bàsicament en escollir entre diferents estímuls visuals. En l'avaluació postteràpia, el grup de tractament tenia millores en les mesures d'equilibri tant en situació de suport en la cama dominant com en doble suport. El segon(146) va estudiar 24 adults d'edat avançada sedentaris que van ser assignats aleatòriament a rebre un programa d'EC informàtic durant 8 setmanes (edat $77,4 \pm 7$ anys) o a romandre en una llista d'espera (edat $79,9 \pm 7,5$ anys). El programa d'EC es focalitzava en l'atenció i les funcions executives, era adaptat al nivell de partida de cada participant, tenia un nivell de dificultat creixent i proporcionava informació de retorn. Els participants rebien l'EC en sessions de 45-60 minuts, 3 vegades a la setmana durant 8 setmanes (72 sessions en total). Els participants que van completar el programa informàtic van millorar en la velocitat de la marxa simple i especialment en situació de doble tasca (mentre deien lletres de l'alfabet). El tercer estudi(147) va avaluar 21 persones institucionalitzades que van ser quasialeatoritzades a un grup d'intervenció de 6 setmanes d'EC (edat $83,8 \pm 6,5$ anys) o a un grup control (edat $85,7 \pm 5,4$ anys). La teràpia d'EC eren 12 sessions de 90 minuts, amb una freqüència de 2 sessions per setmana, durant 6 setmanes. Les sessions eren administrades i supervisades per persones entrenades i es feien en grups de 3 a 5 persones. L'EC es focalitzava en les capacitats atencionals, memòria de treball, habilitat de planificació, fluència verbal, aprenentatge i memòria. Es va estudiar la marxa en situació simple, en situació de doble

tasca simple i en situació de doble tasca complexa. El grup d'intervenció va mostrar una millor evolució, amb un menor cost de la situació de doble tasca complexa tant en velocitat com en variabilitat de temps i longitud de gambada. Als 3 mesos postintervenció, alguns dels efectes beneficiosos s'havien perdut, però persistia la millora en la velocitat i en l'estabilitat de la longitud de gambada en situació de marxa amb doble tasca simple. Si bé aquests 3 estudis són metodològicament poc rigorosos, per falta de grup control actiu, i amb baix volum de pacients, reforcen la idea que els beneficis de l'EC són traslladables als problemes motors.

Quant als assajos clínics en persones amb altres patologies, cal destacar un recent assaig clínic(148) que va estudiar els efectes de l'entrenament de la marxa en doble tasca en la realització de la marxa en doble tasca en persones que havien patit un infart cerebral. 28 persones van ser aleatoritzades a rebre entrenament de la marxa en situació de doble tasca cognitiva, en situació de doble tasca motora o teràpia física convencional. Les persones assignades als dos primers grups de teràpia practicaven tasques cognitives o motores mentre caminaven. Les persones assignades al grup de teràpia física convencional van fer exercicis d'estiraments, equilibri i van practicar la marxa. Les sessions eren de 30 minuts, 3 sessions per setmana durant 4 setmanes. Es va avaluar la marxa simple, la marxa amb doble tasca cognitiva (restes) i la marxa amb doble tasca motora (portant una safata). Es van avaluar la velocitat, el cost de la doble tasca a nivell de velocitat, la cadència, el temps de gambada i la longitud de gambada. Després de l'entrenament cognitiu en situació de doble tasca, millorava la realització de la marxa amb doble tasca cognitiva (més longitud de gambada i menor cost de doble tasca en la velocitat); després de l'entrenament de la marxa amb doble tasca motora, millorava la realització de la marxa en aquesta situació (augment de velocitat i longitud de gambada, i menor cost de la velocitat en doble tasca) i la marxa simple (millora de la longitud de gambada i el temps de gambada); i després de la teràpia física convencional, millorava la realització de la marxa amb doble tasca motora (augment de velocitat, cadència i longitud de gambada). Així doncs, en aquest cas els entrenaments, que eren molt tasca-específics, aconseguien millorar únicament el tipus de tasca que s'havia entrenat.

Quant als estudis que analitzen els beneficis de l'EC en la marxa de persones amb MP, en destaquen tres. El primer(149) és un estudi pilot en què 15 persones amb MP de $68,5 \pm 5,2$

anys, amb una durada de malaltia de $4,1 \pm 2,4$ anys, que tenien un rendiment inferior en tests d'atenció però no demència ni altres comorbiditats, van seguir un EC focalitzat en l'atenció visual. Les sessions eren individuals, amb un terapeuta ocupacional i es van fer un total de 12 sessions en un espai de 4 setmanes. Acabada la teràpia, els participants van mostrar millores en els tests de *Trail Making Test* i *Symbol* i *Paced Auditory Attention Test*, però no en el *Symbol Digit Modalities Test*. Les millores eren més robustes un mes després d'haver acabat l'entrenament. De manera paral·lela es van detectar millores en la velocitat de la marxa en totes les modalitats (simple, amb doble tasca motora, doble tasca cognitiva, i doble tasca motora i cognitiva), però no millores en la realització del *Timed Up and Go Test* (TUG).

El segon(150) és un estudi en què 18 persones amb MP de $67,7 \pm 6,4$ anys i temps de duració de $8,9 \pm 6,6$ anys van ser valorades abans i després de rebre EC informatitzat centrat en funcions executives a domicili. El programa d'EC es va individualitzar per cada participant i es va anar augmentant de dificultat. Els participants havien de practicar durant 12 sessions de 30 minuts, 3 vegades per setmana. Es van mesurar el test TUG, la velocitat i la variabilitat en el temps de gambada en situació de marxa simple i en dos paradigmes de marxa amb doble tasca. Malgrat que el seguiment de la teràpia va ser menor del desitjat, després de l'EC els pacients van millorar en les mesures de cognició global i en el temps de realització del TUG. Concretament, van millorar en el temps de gir del TUG però no en la velocitat ni en la variabilitat del temps de gambada. A més, els pacients que van tenir més millora cognitiva global van ser els que van presentar més millora en els temps del TUG i aquests acostumaven a ser els que havien entrenat més hores. El fet que hi hagués millora en el temps de TUG però no en la velocitat, va fer pensar als autors de l'estudi que el programa d'EC millorava les funcions cognitives necessàries per al gir i que tenia menys impacte sobre els dominis cognitius utilitzats durant la marxa en línia recta. De manera interessant, els beneficis van ser de més magnitud al mes d'haver acabat la teràpia, el que també havia passat en estudis previs en persones amb MP, en què s'entrenava la marxa mitjançant realitat virtual(151). Les explicacions d'aquest fenomen de reforç amb el temps, bo i després d'haver acabat la teràpia, són diverses: l'EC podria haver creat noves estratègies d'aprenentatge, podria haver augmentat el grau d'atenció a l'ambient, o potser havia estimulat respostes compensatòries neurals.

El tercer és un recent assaig clínic que va estudiar l'EC en persones amb MP i bloquejos de la marxa(152). 20 persones van ser assignades al grup d'EC i 18 al grup control actiu. Tots dos grups feien sessions grupals, de menys de 10 persones, de 2 hores de duració, 2 dies per setmana durant 7 setmanes (14 sessions en total). La primera hora de les sessions era igual en tots dos grups de teràpia i consistia en educació psicosocial en diferents aspectes de la MP perquè els autors havien vist en estudis previs que això augmentava l'adherència a la teràpia. La segona hora de les sessions era diferent en els dos grups. En el grup d'EC consistia en fer exercicis informàtics centrats en funcions executives, que eren monitorats individualment, que augmentaven de dificultat si era possible i que donaven informació de retorn al participant. En el grup de teràpia control activa, consistia en fer exercicis informàtics però no específics, i fonamentalment incloïa veure vídeos informatius sobre la natura i contestar a preguntes relacionades posteriorment. Finalitzada la teràpia, el grup d'EC va reduir el temps de bloqueig durant el temps TUG, tot i que només en situació on (quan els pacients estaven sota els efectes del tractament dopaminèrgic), i va millorar en la velocitat de processament i temps de somnolència diürna. Malgrat que com diuen els autors caldrà replicar aquests resultats en una mostra més gran de pacients, aquests resultats reforcen la rellevància que pot tenir l'entrenament cognitiu per als trastorns que no responen completament a la medicació.

1.6 Ressonància magnètica cerebral

A continuació es descriu de manera breu en què consisteixen cadascuna de les modalitats utilitzades en aquest estudi.

1.6.1 MRI potenciada en T1 (T1-MRI)

La T1-MRI proporciona informació anatòmica, és a dir, descriu la quantitat de matèria gris, matèria blanca i líquid cefaloraquidi que hi ha en el cervell del subjecte en un moment determinat. L'aplicació clínica fonamental d'aquest tipus de dades és l'estudi de la localització de patrons d'atròfia cerebral en les diferents cohorts d'interès.

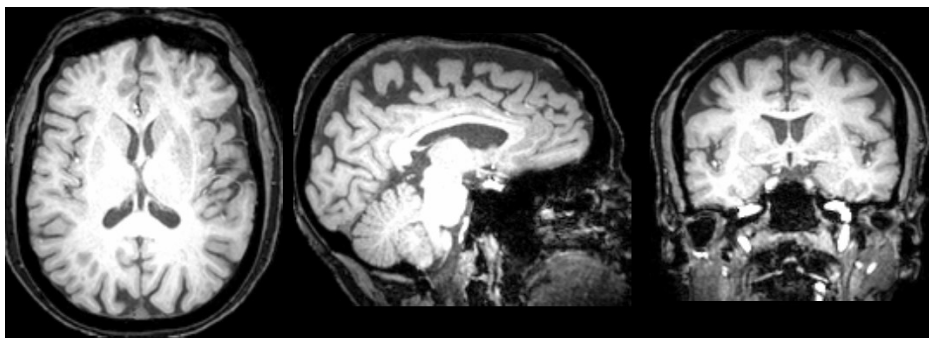


Figura 1.2 Exemple de RMN potenciada en T1 d'un dels pacients d'aquest estudi

1.6.2 *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*

La DTI dona informació sobre com es difonen les molècules d'aigua que hi ha al cervell, que constitueixen un 70% de la seva composició. Les mesures més emprades per a determinar aquest moviment en totes les direccions de l'espai són la difusivitat mitjana (*mean diffusivity*, MD) i l'anisotropia fraccional (*fractional anisotropy*, FA).

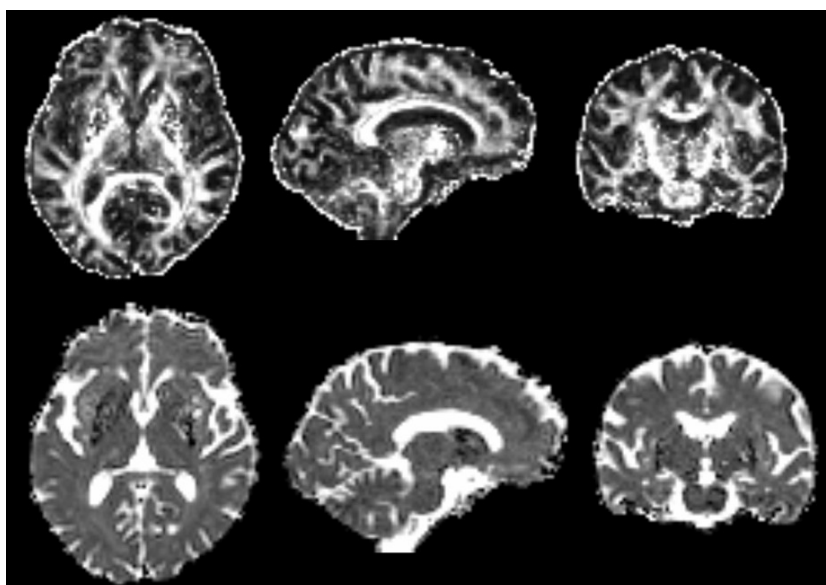


Figura 1.3 Exemples d'imatges DTI (a la part superior: FA, a la part inferior: MD) d'un dels participants d'aquest estudi

La MD es calcula en cada punt del cervell i representa la llibertat que té l'aigua per moure's per aquella zona. La rellevància fisiopatològica d'aquesta mesura rau en que un excés de MD pot estar representant un dany neuronal precoç(153). Si la població de neurones disminueix en una àrea determinada del cervell, l'aigua tindrà més llibertat de

moviment en aquella zona i per tant s'hi podrà observar un increment de MD.

La FA, en canvi, pretén mesurar el grau de direccionalitat amb la que es mou l'aigua dins el cervell. Aquesta mètrica és particularment interessant d'analitzar en la matèria blanca cerebral. Els axons de la matèria blanca tenen com a objectiu fisiològic connectar i comunicar de manera eficient els cossos neuronals (i.e. la matèria gris). La rellevància fisiopatològica es basa en assumir que com més direccional o rectes siguin els feixos de matèria blanca, més eficients seran(153). L'anisotropia fraccional mesura aquest grau de direccionalitat: com més elevada sigui la FA en una zona de matèria blanca, voldrà dir que els axons en aquella àrea estan més paral·lels i per tant estan estructuralment més estables.

1.6.3 Resting-state functional MRI (rs-fMRI)

Es tracta d'una adquisició de dades 4-dimensionals perquè s'enregistren senyals cerebrals en diferents punts del temps. En particular, durant una adquisició de rs-fMRI, el pacient resta sense fer cap tasca concreta dins la màquina de MRI durant uns 6-12 minuts. Cada pocs segons (generalment 2), s'enregistra un tipus d'imatge cerebral del pacient coneguda com a *Blood-oxygen-level-dependent* (BOLD). Cada imatge BOLD representa la perfusió sanguínia relativa en cada punt del cervell en un moment del temps i per tant, es tracta d'una modalitat d'imatge funcional. Conceptualment, mesurant la senyal BOLD d'un subjecte durant uns minuts, es poden estudiar les fluctuacions d'activitat neuronal durant aquest període. Durant una adquisició rs-fMRI, com que el subjecte no està fent cap tasca en particular, s'enregistra la variabilitat d'activitat per defecte que hi ha en cada punt del cervell.

L'anàlisi d'aquest tipus de senyals va permetre descobrir que hi ha una sèrie de regions cerebrals que comparteixen patró d'activitat per defecte. Això es pot interpretar fisiològicament com que aquestes regions s'estan constantment comunicant informació perquè les neurones estan disparant potencials d'acció de manera pràcticament síncrona. Aquestes regions cerebrals que mostren una activitat síncrona durant un interval de temps en el qual el subjecte no fa cap tasca en particular (i.e. *resting-state*) se les va anomenar xarxa neuronal per defecte o *Default Mode Network* (DMN)(154). Posteriorment, es va observar que el moment de màxima activitat de les àrees de la DMN coincidia amb el

moment de mínima activitat d'una altra sèrie de regions cerebrals. Aquest fenomen se'l va anomenar anticorrelació o anticonnectivitat perquè l'activitat entre la DMN i aquestes zones és justament inversa. La interpretació fisiològica de l'anticorrelació consisteix en assumir que quan s'activa una xarxa neuronal se'n desactiva una altra per a un millor rendiment global. Així, es van identificar una nova sèrie de xarxes neuronals sincronitzades entre elles com la *Saliency Network* o la *Central Executive Network*(155). Aquesta modalitat d'imatge ha tingut un interès creixent en els últims anys degut a la senzillesa de la seva adquisició i la versatilitat en l'anàlisi de les seves dades. Clínicament, el fet que els patrons de connexió entre les diferents xarxes cerebrals es vegin alterats de manera precoç en diferents patologies neurològiques fa especialment rellevant el seu estudi.

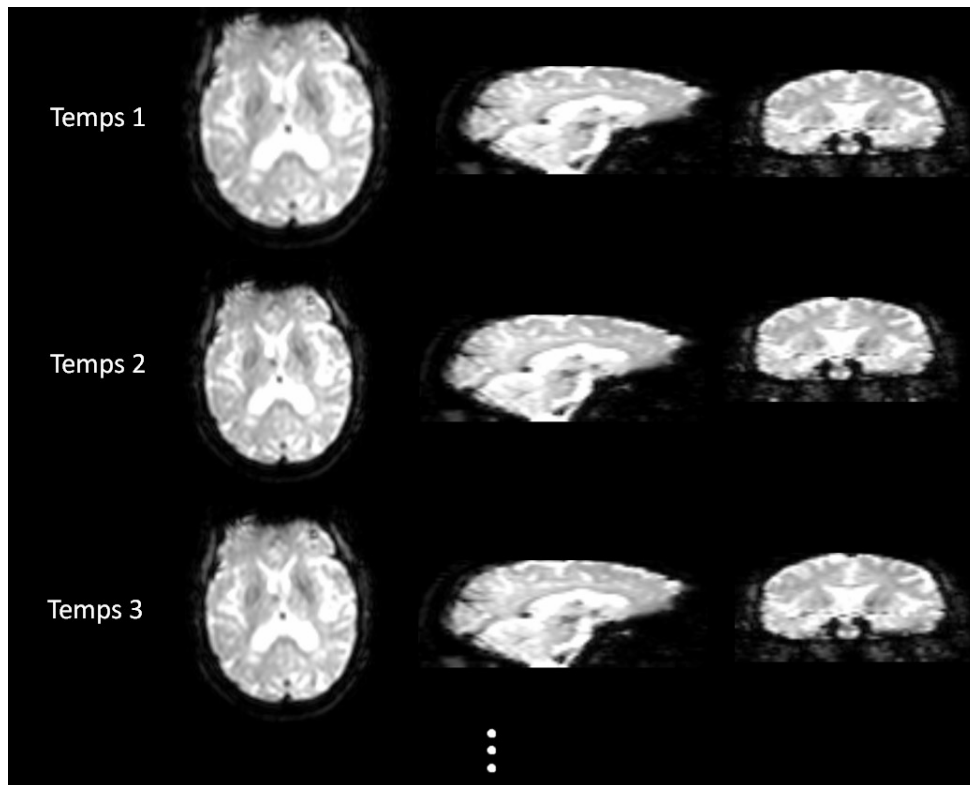


Figura 1.4 Exemples d'imatges BOLD durant l'adquisició de rs-fMRI d'un dels participants d'aquest estudi

CAPÍTOL 2. OBJECTIUS

Objectiu principal:

1. Establir si la rehabilitació grupal basada en musicoteràpia, centrada en l'estimulació rítmica auditiva, o basada en l'entrenament cognitiu, centrat en les funcions executives, milloren els trastorns de la marxa i l'equilibri en la malaltia de Parkinson.

Objectius secundaris:

1. Avaluar quins efectes tenen les dues teràpies en l'estat motor global, l'estat cognitiu, els trastorns psiquiàtrics, la qualitat de vida i la funcionalitat.

2. Determinar quins efectes tenen les dues teràpies a nivell de ressonància magnètica.

3. Analitzar els efectes de les dues teràpies en la marxa a llarg plaç, 6 mesos postteràpia.

4. Estudiar la relació entre la marxa i la cognició.

CAPÍTOL 3. HIPÒTESIS

Hipòtesi principal:

- Únicament la musicoteràpia, centrada en l'estimulació rítmica auditiva, millorarà els trastorns de la marxa, especialment en les situacions de doble tasca, i l'equilibri en la malaltia de Parkinson.

Hipòtesis secundàries:

- La musicoteràpia millorarà l'estat motor global, l'estat cognitiu, els trastorns psiquiàtrics, la qualitat de vida i la funcionalitat. L'entrenament cognitiu millorarà també l'estat cognitiu, els trastorns psiquiàtrics, la qualitat de vida i la funcionalitat, però no l'estat motor.

- En la postteràpia, es podran detectar canvis microestructurals i de connectivitat a nivell de ressonància magnètica cerebral.

- Els beneficis de la musicoteràpia a nivell de la marxa es mantindran parcialment en l'avaluació a llarg plaç, 6 mesos postteràpia.

- Es detectaran correlacions entre el domini de funció executiva i diferents paràmetres de la marxa.

CAPÍTOL 4. MÈTODES

4.1 Disseny de l'estudi

Es va realitzar un estudi prospectiu, simple cec, aleatoritzat i unicèntric.

Els pacients que acudien a la Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i que eren candidats a l'estudi van ser-ne informats i aquells que mostraven interès, van rebre el consentiment informat per poder-lo llegir. Posteriorment, van ser contactats per telèfon i si seguien interessats, eren citats a la primera visita i avaluació de l'estudi.

L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i tots els pacients van signar el consentiment informat corresponent, així com un consentiment per a obtenció d'imatges de fotografia i vídeo mentre realitzaven les avaluacions i teràpies. L'estudi es va realitzar d'acord a la Declaració de Helsinki i les Guies de Bona Pràctica Clínica.

4.2 Pacients

A continuació es detallen els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi:

Criteris d'inclusió:

1. Edat superior als 18 anys
2. Malaltia de Parkinson idiopàtica, diagnosticada seguint els criteris de la United Kingdom Brain Bank(29)
3. Estadi en l'escala Hoehn i Yahr de I a IV

4. Queixes subjectives o objectives de la marxa o l'equilibri: la puntuació havia de ser 1 o superior en els ítems 13, 14 o 15 de la marxa de la MDS-UPDRS II o de 1 o superior en els ítems 29 o 30 de la MDS-UPDRS III
5. Medicació dopaminèrgica estable en l'últim mes previ a la inclusió en l'estudi

Criteris d'exclusió:

1. Altres malalties neurològiques o altres comorbiditats que poguessin afectar la marxa o l'equilibri
2. Presència de problemes de visió o audició greus que poguessin interferir en el seguiment de la teràpia o la realització de les proves
3. Impossibilitat de mantenir una pauta estable de medicació dopaminèrgica durant l'estudi

Criteris de discontinuació:

1. Retirada del consentiment informat per part del pacient o el representant legal
2. Incapacitat de seguir amb les sessions de teràpia o avaluacions programades

4.3 Avaluacions

Tots els pacients van fer una visita de selecció i posteriorment van ser avaluats en tres ocasions: basalment, un mes abans d'iniciar la teràpia, postteràpia, en el mes posterior de finalitzar-la, i als 6 mesos de finalitzar-la. A nivell basal i postteràpia es van fer 3 tipus d'avaluacions en dies diferents: una per avaluar els aspectes motors, una altra per avaluar els aspectes cognitius i una altra per avaluar específicament els paràmetres de la marxa amb el sistema GAITRite. En alguns casos es va fer també una quarta avaluació mitjançant ressonància magnètica cranial. L'avaluació al cap dels 6 mesos de tractament va consistir només en l'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite. En el cas dels pacients fluctuants, les avaluacions es van fer sempre en situació "on". Per evitar les variacions diürnes, totes les avaluacions es van programar en una franja horària similar per a cadascun dels pacients. Totes les avaluacions es van realitzar en espais adequats al tipus de valoració

que es feia. Les proves van ser administrades per persones expertes en el camp, neuròleg, neuropsicòleg o fisioterapeuta, i d'acord al que està descrit a la literatura. Prèviament a la realització de les avaluacions, es va explicar als pacients i acompanyants en què consistien i es van donar les instruccions necessàries per fer-les. En totes les avaluacions es recordava la importància de portar les ulleres i audiòfons necessaris i en el cas de les avaluacions motores, la necessitat de portar calçat tancat, amb taló no superior a 3 cm, roba còmoda que no limités els moviments i accessoris utilitzats habitualment per caminar (bastó o caminador).

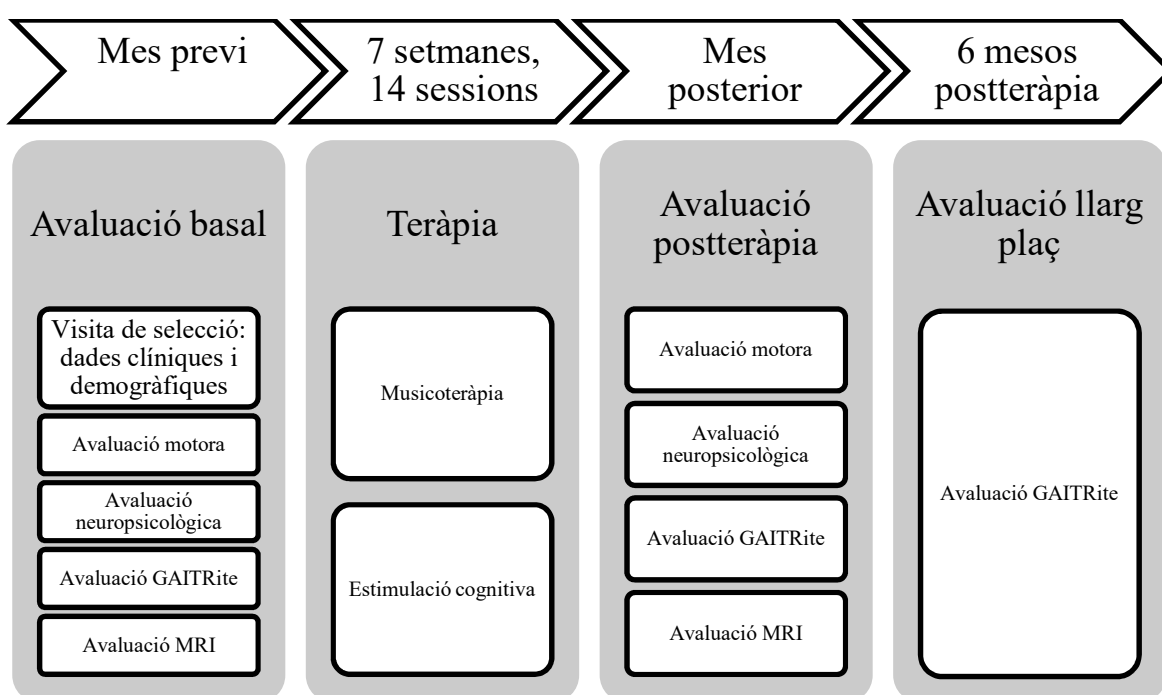


Fig. 4.1 Representació de les avaluacions realitzades dins l'estudi

MRI, *magnetic resonance imaging*

A continuació s'expliquen els detalls de les avaluacions i dels dos tipus de teràpia realitzats, així com les diferents variables recollides i analitzades.

4.3.1 Visita de selecció

Aquesta visita era la primera de totes les de l'estudi, la realitzava la neuròloga responsable de coordinar-lo, experta en malaltia de Parkinson, i durava 30 minuts aproximadament. Primer la neuròloga explicava els detalls de l'estudi al pacient i l'acompanyant. Després llegien el consentiment informat i es resolien els dubtes que sorgien. Finalment, el pacient,

l'acompanyant i la neuròloga signaven el document per duplicat i se n'entregava una còpia als participants.

A continuació, es recollien les dades demogràfiques i clíniques del pacient, es revisava l'evolució de la malaltia, les exploracions complementàries i el tractament actual per confirmar que el pacient complia els criteris d'inclusió i exclusió. Es recollien les següents variables demogràfiques i clíniques:

- Sexe: home o dona
- Escolaritat (anys)
- Edat en el moment d'inici de l'estudi (anys)
- Temps d'evolució de la malaltia (anys): temps des de l'inici de la MP fins a l'inici de l'estudi
- Dosi equivalent de levodopa (mg/dia)
- Tractament amb levodopa (sí/no)
- Tractament amb agonistes (sí/no)
- Resposta fluctuant a la medicació (sí/no)
- Hores off diàries: nombre d'hores diàries en què el pacient no es trobava sota els efectes de la medicació dopaminèrgica
- Demència (sí/no)

4.3.2 Visita d'avaluació motora

Aquesta visita acostumava a ser la segona de l'estudi, la realitzava la neuròloga responsable de coordinar-lo, experta en malaltia de Parkinson, i durava una hora i mitja aproximadament. Es feia en dues ocasions: en el mes previ (avaluació basal) i posterior (avaluació post) a la teràpia. En la majoria de casos, en l'avaluació basal es feia a continuació de la visita de selecció. S'administraven escales per valorar la malaltia de Parkinson en general, i escales específiques per valorar la marxa, els bloquejos, la festinació i l'equilibri. A més, es va obtenir una valoració subjectiva tant per part del pacient com de l'avaluador mitjançant l'escala CGI-S(156) i l'escala visual analògica (EVA) (157) per a cadascun d'aquests quatre aspectes. Les escales es van escollir segons la literatura prèvia, les recomanacions de la MDS(158) i l'experiència de l'avaluador. A

continuació es detallen totes les escales utilitzades:

Escales per valorar l'estat motor global

- *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (159)*
- Escala de Hoehn i Yahr (H&Y) (160,161)

Escales per valorar la marxa

- CGI-S sobre la marxa per del pacient i l'avaluador
- EVA sobre la marxa per part del pacient i l'avaluador
- *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0 (RSGE-PD) (162,163)*. Es van valorar les puntuacions total, i també dels subapartats socioeconòmic, funcional, complicacions i exploració.
- *Timed Up and Go Test (TUG) (164)*. Es va realitzar el test en quatre condicions: marxa simple, marxa amb doble tasca motora, marxa amb doble tasca cognitiva i marxa amb doble tasca cognitiva i motora. La doble tasca motora consistia en caminar mentre es portava una safata amb un got amb una sola mà, la doble tasca cognitiva consistia en caminar mentre es comptava del número 100 cap enrere, i la doble tasca cognitiva i motora consistia en realitzar les dues tasques alhora (portar una safata amb un got amb una sola mà mentre es comptava del nombre 100 cap enrere).
- *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, subtest de la marxa (165)

Escales per valorar els bloquejos:

- Calendari motor: es va entregar un calendari a tots els participants en què havien d'anotar els bloquejos que passaven des del mes previ a la teràpia al mes posterior a aquesta.
- CGI-S sobre els bloquejos per del pacient i l'avaluador
- EVA sobre els bloquejos per del pacient i l'avaluador
- *Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ) (157)*

- La realització de 4 girs ràpids de 360° en els dos sentits i en un espai estret, segons està descrit en la literatura (166). Es van valorar: la presència o no de bloquejos, el nombre total de bloquejos, el temps total de bloquejos i el temps del bloqueig més prolongat. Aquesta prova es va gravar per poder comprovar-ne els resultats en cas de dubte.

L'avaluador va tenir en compte la presència i gravetat dels episodis de festinació durant la realització de les diferents escales motores, així com durant l'avaluació amb el sistema GAITRite, per a la seva valoració en les escales CGI-S i EVA.

Escales per valorar la festinació

- Calendari motor: es va entregar un calendari a tots els participants en què havien d'anotar els episodis de festinació que passaven des del mes previ a la teràpia al mes posterior a aquesta (167,168)
- CGI-S respecte a la festinació per part de l'avaluador i el pacient.
- EVA per obtenir percentatge de l'afectació subjectiva de la festinació per part de l'avaluador i el pacient.

L'avaluador va tenir en compte la presència i gravetat dels episodis de festinació durant la realització de les diferents escales motores, així com durant l'avaluació amb el sistema GAITRite, per a la seva valoració en les escales CGI-S i EVA.

Escales i variables per valorar l'equilibri

- Calendari motor: es va entregar un calendari a tots els participants en què havien d'anotar les caigudes que passaven des del mes previ a la teràpia al mes posterior a aquesta.
- CGI-S (*Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*) respecte a l'equilibri per part del pacient i l'avaluador
- EVA sobre l'equilibri per part del pacient i l'avaluador
- *Falls efficacy scale international* FESI(167,168)
- *Activities specific balance confidence scale* (ABC scale) (percentatge) (169–171)

- *Berg Balance Scale (BBS)* (171)

- *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, subtests d'equilibri i d'aixecar-se de la cadira(165)

L'avaluador va tenir en compte la presència i gravetat dels episodis de festinació durant la realització de les diferents escales motores, així com durant l'avaluació amb el sistema GAITRite, per a la seva valoració en les escales CGI-S i EVA.

En la visita d'avaluació postteràpia, es va administrar també a tots els participants una EVA per valorar la satisfacció de la teràpia rebuda.

Totes les escales tenien una puntuació directa, excepte l'escala EVA, que l'avaluador transformava a percentatge, i l'escala ABC, que està dissenyada per passar el resultat directe a percentatge.

Finalment, les escales EVA sobre la marxa, els bloquejos, la festinació i l'equilibri, i el calendari motor no van ser utilitzats per l'anàlisi. L'escala EVA es va descartar perquè la seva informació era redundant, resultava equivalent a la puntuació obtinguda mitjançant l'escala CGI-S. Els calendaris motors no van ser ben completats en el 80% de la mostra i per tant, es van descartar com a mesura de resultats perquè no aportaven una informació representativa dels participants.



Fig.4.2 Participant de l'estudi realitzant l'avaluació motora i concretament, el test SPPB, domini estabilitat

4.3.3 Visita d'avaluació neuropsicològica

La visita d'avaluació neuropsicològica acostumava a ser la segona de l'estudi, la realitzava una neuropsicòloga experta i durava dues hores aproximadament. Es feia en dues ocasions, en el mes previ (avaluació basal) i posterior (avaluació post) a la teràpia. S'administraven tests i escales als pacients i als seus acompanyants per valorar la reserva cognitiva, la cognició global, els diferents dominis cognitius, la presència de trastorns psiquiàtrics, la qualitat de vida i la funcionalitat. A continuació es detallen les escales i els tests agrupats segons l'àrea que avaluen. Tots s'administraven al pacient excepte aquells en què ja està especificat:

Escales i tests de reserva cognitiva

- Qüestionari de reserva cognitiva (QRC) (puntuació directa) (172)
- Test d'Accentuació de paraules (TAP) (puntuació directa) (173)

Escales i tests per valorar l'estat cognitiu global

- Test de Minimental (*Mini Mental State Examination* (MMSE) (puntuació directa corregida) (174,175)
- Test de MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) (puntuació directa corregida) (176)

- *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)* (puntuació directa) (177)
- *Mattis Dementia Rating Scale Second Edition (DRS-2)* (puntuació escalar) (178)

Cal dir que tant la MoCA, la PD-CRS com la DRS-2 són escales estan recomanades per la MDS com a escales de cribatge per detectar el deteriorament cognitiu(179).

Escales i tests del domini memòria

- *The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)* (puntuació escalar) (180,181)
- Record del subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)* (puntuació escalar) (182)
- Record de la *Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)* (puntuació escalar) (183,184)

Escales i tests del domini llenguatge

- Subtest de denominació *Boston naming test (BNT)* (puntuació escalar) (185,186)
- *Token test* (puntuació escalar) (186,187)

Escales i tests del domini atenció i memòria de treball

- *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* (puntuació escalar) (188,189)
- *Trail Making Test A (TMT-A)* (puntuació escalar) (189,190)
- Subtest de dígit directes i inversos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV)* (puntuació escalar) (191)

Escales i tests del domini visuoespacial

- Test de las figures superposades de Poppelreuter (puntuació directa) (192)
- Lectura dels rellotges de Luria (puntuació directa) (193)
- Còpia del subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (puntuació directa)(182)
- Subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP, puntuació escalar) (194,195)
- Còpia de la *Rey-Osterrieth Figure Complex Test* (ROCFT, (puntuació escalar) (183,184)
- Subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV) (puntuació escalar) (191)

Escales i tests del domini funció executiva

- *Trail Making Test B* (TMT-B) (puntuació escalar) (189,190)
- Fluència fonètica (puntuació escalar) (196)
- Fluència semàntica (puntuació escalar) (196)
- *Tower of London Test* (TOL) (puntuació escalar). Puntuació del total d'exercicis correctes i del temps d'execució (197)
- Alternança gràfica de Luria: valoració de *closing in* i perseverança (puntuació directa) (193)
- Alternança motora de Luria: temps d'aprenentatge, correctes i errors en un minut (puntuació directa) (193)
- Ritmes, encerts en la reproducció (puntuació directa) (193)
- Ritmes, errors d'inhibició (puntuació directa) (193)

Escales i tests per valorar trastorns psiquiàtrics

- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (puntuació directa) (198)
- *Beck Depression Inventory* (BDI) (puntuació directa) (199)
- *Starkstein Apathy Scale* (AS) (puntuació directa) (200)
- Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat (ISRA) (puntuació percentil) (201)
- *Frontal System Behaviour* (FrSBe) (puntuació típica) (202,203), administrat a l'acompanyant

Es considerava que hi havia ansietat o depressió en l'escala HADS quan la puntuació era igual o superior a 11, que hi havia depressió en el qüestionari BDI quan la puntuació era superior a 13, i que hi havia apatia en l'escala AS quan la puntuació era superior o igual a 14, tal com està descrit en la literatura.

Escales i tests de qualitat de vida

- Escala visual analògica de salut de la *Euro-Qol-5D* (EQ-5D VAS) (puntuació directa) (204)
- *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) (percentatge) (205)

Escales i tests per valorar l'estat funcional

- Escala d'activitats de la vida diària de Schwab i England (puntuació directa) (206)
- *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale* (PD-CFRS) (puntuació directa) (207), administrat a l'acompanyant
- *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia* (IDDD) (puntuació directa) (208), administrada a l'acompanyant

En base a la clínica i els resultats de les escales i tests neuropsicològics de l'avaluació basal, els participants van ser classificats en tres grups:

- Pacients cognitivament normals (CN): aquells sense queixes cognitives subjectives i amb puntuacions dins de la normalitat en les escales i tests neuropsicològics
- Pacients amb deteriorament cognitiu lleu (DCL): aquells amb deteriorament cognitiu però sense una repercussió funcional rellevant, i els dèficits dels quals s'objectiven en les escales i tests neuropsicològics segons els criteris exhaustius o de nivell II de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) (209)
- Pacients amb demència (D): aquells amb deteriorament cognitiu i repercussió funcional, objectivat en les escales i tests neuropsicològics segons els criteris de la MDS(210)

Tal com s'ha comentat, per tal d'establir la presència de deteriorament cognitiu lleu, es van seguir els criteris exhaustius o de nivell II de la MDS(209). D'acord amb les recomanacions d'aquesta societat, es van escollir dues escales o tests de cada domini. Com que no hi ha consens sobre les proves a administrar(211), l'elecció es va fer tenint en compte les recomanacions de la mateixa MDS i prioritizant aquells que s'havien passat a més gran part de la mostra. Finalment, les escales i tests escollits per cada domini cognitiu van ser els següents:

Escales i tests del domini memòria

- *The Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) (puntuació escalar)
- Record de la *Rey-Osterrieth Figure Complex Test* (ROCFT) (puntuació escalar)

Escales i tests del domini llenguatge

- Subtest de denominació *Boston naming test* (BNT) (puntuació escalar)
- *Token test* (puntuació escalar)

Escales i tests del domini atenció i memòria de treball

- Subtest de dígitos inversos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS IV) (puntuació escalar)
- *Trail Making Test A* (TMT-A) (puntuació escalar)

Escales i tests del domini visuoespacial

- Subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP) (puntuació escalar)
- Subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV) (puntuació escalar)

Escales i tests del domini funció executiva

- Fluència fonètica (puntuació escalar)
- *Tower of London Test* (TOL) (puntuació escalar)

Els resultats directes dels tests neuropsicològics es van normalitzar per sexe, edat i nivell educatiu a puntuacions escalars (PE), sempre que va ser possible. En el cas del test FrSBe, les puntuacions utilitzades són les típiques (PT). Per característiques pròpies de l'escala, els resultats de l'escala PDQ-39 s'expressen en forma de percentatge i en el cas de l'escala ISRA, en forma de percentil. La puntuació dels diferents dominis cognitius es va obtenir a partir de la mitjana de les puntuacions escalars dels tests escollits per a determinar-lo. D'acord amb les recomanacions de la MDS, es va determinar que un domini estava afectat quan la PE era inferior a 7, és a dir, quan era per sota d'una desviació estàndard respecte la població general.



Fig. 4.3 Participant de l'estudi realitzant l'avaluació neuropsicològica i concretament, el *Tower of London Test*

4.3.4 Visita d'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite

La visita d'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite la realitzava una fisioterapeuta experta i durava mitja hora aproximadament. Es feia en tres ocasions, en el mes previ (avaluació basal), en el mes posterior (avaluació post) i als 6 mesos de finalitzar la teràpia. Aquesta avaluació acostumava a ser la més propera a l'inici i finalització de la teràpia.

S'utilitzava el sistema GAITRite®, CIR System, Clifton, NJ, USA, versió 4.5. Aquest sistema consisteix una catifa electrònica de 5, 2 m de llarg, que és sensible a la pressió i que està connectada a un ordinador. En el model utilitzat en aquest estudi l'àrea activa coberta per sensors era de 61 cm d'amplada i 488 de llargada. El total de sensors era de 18.432, disposats en una xarxa de 48 x 384 sensors. La catifa electrònica és portàtil, es pot posar en qualsevol superfície plana i no necessita de la col·locació de cap dispositiu al pacient. A mesura que el pacient camina a través de la catifa, el sistema analitza contínuament els sensors que s'activen, la distància entre aquests i el temps d'activació/desactivació, i així captura la geometria i disposició relativa de cada petjada en funció del temps. El software processa totes les dades en brut i calcula els paràmetres temporals i espacials per a peu dret i esquerre. Els resultats entren en una base de dades que permet analitzar totes les dades. Aquest sistema permet analitzar múltiples paràmetres espacials i temporals de la marxa, però no paràmetres com l'alçada de pas, postura, moviment de la pelvis, malucs, genoll i turmell.

Hi ha experiència en l'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite i estan ben descrites les característiques dels paràmetres espaciotemporals en poblacions sanes(212–214) i poblacions de pacients(215,216). També hi ha força estudis utilitzant aquest sistema per a l'avaluació de la marxa en la MP(52,217–221) i per això és recomanat per grups d'experts(222).

En el moment de la prova, es demanava als pacients que caminessin al seu propi ritme i que comencessin a caminar un metre i mig abans i que acabessin de caminar un metre i mig del recorregut de la catifa. Es va valorar la marxa en 3 situacions: marxa simple, doble tasca motora i doble tasca cognitiva. La doble tasca motora consistia en caminar mentre es

portava una safata amb un got de plàstic amb una sola mà, i la doble tasca cognitiva consistia en caminar mentre es comptava del número 100 cap enrere. Els pacients van ser aleatoritzats per determinar l'ordre de cada una de les modalitats de la marxa. Per cada una de les modalitats de la marxa, es van realitzar un mínim de 6 passades per la catifa per tal d'aconseguir 3 registres d'alta qualitat amb els que finalment es feia l'anàlisi.



Fig. 4.4 Participant de l'estudi realitzant l'avaluació mitjançant el sistema GAITRite en situació de marxa simple (esquerre) i marxa amb doble tasca motora (dreta)

Els paràmetres avaluats van ser els següents:

- Velocitat normal, cm/s
- Cadència, passos per minut
- Longitud de pas, cm
- Longitud de gambada, cm
- Temps de recolzament, s
- Temps de pas, s
- Temps de cicle, s
- Proporció d'oscil·lació dins del cicle, %
- Temps d'oscil·lació, s
- Proporció de suport dins del cicle, %
- Temps de suport, s
- Proporció de suport unilateral dins del cicle, %

- Temps de suport unilateral, s
- Proporció de doble suport dins del cicle, %
- Temps de doble suport, s
- Temps de càrrega de doble suport, s
- Proporció de temps de càrrega de doble suport dins del cicle, %
- Temps de propulsió de doble suport dins del cicle, s
- Proporció de propulsió de doble suport dins del cicle, %
- Desviació estàndard de la longitud de pas, cm
- Desviació estàndard del temps de pas, s
- Desviació estàndard de la longitud de gambada, cm
- Desviació estàndard del temps de gambada, s
- Desviació estàndard del temps d'oscil·lació, s
- Desviació estàndard del temps de recolzament, s

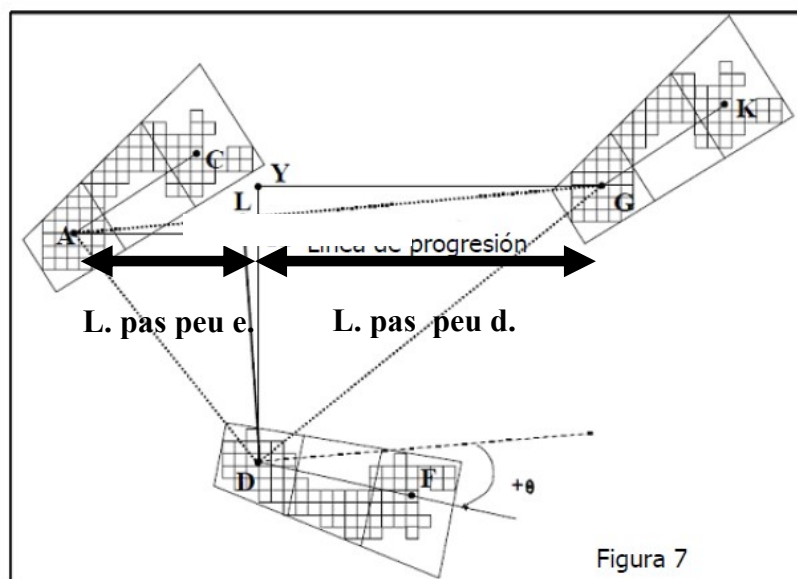


Fig. 4.5 Paràmetres espacials de la marxa (adaptat de (216))

L. pas peu e., longitud de pas de peu esquerre (longitud de la línia A-L);

L. pas peu d., longitud de pas de peu dret (longitud de la línia L-G)

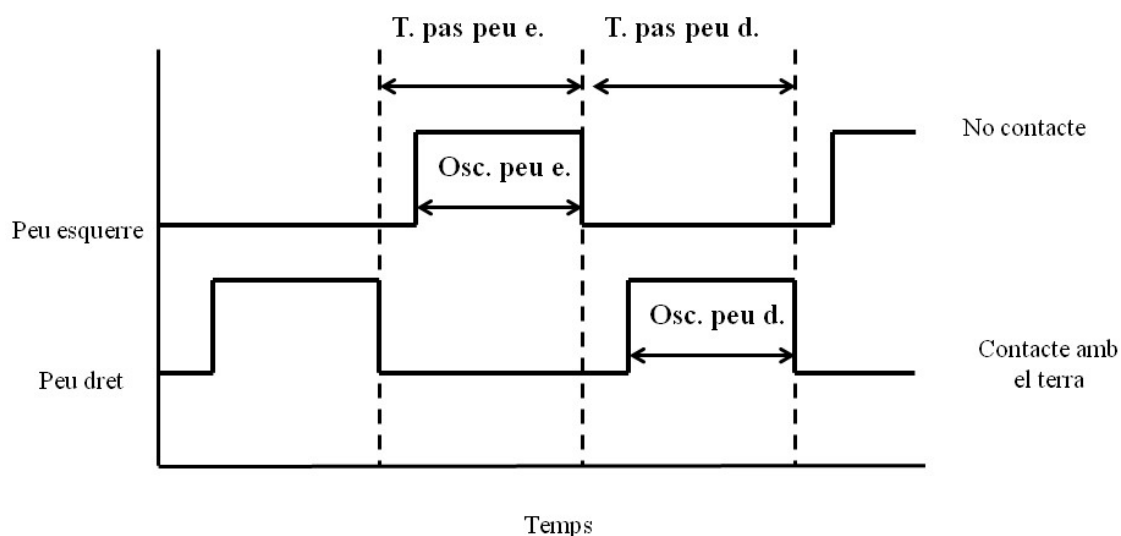


Fig. 4.6 Paràmetres temporals de la marxa (adaptat de (216))

T. pas peu e., temps de pas de peu esquerre; T. pas peu d., temps de pas de peu dret;

Osc. peu e., oscil·lació de peu esquerre; Osc. peu d., oscil·lació de peu dret; T.

No obstant, finalment es van analitzar únicament aquells paràmetres que estaven més consistentment recollits a la literatura com a mesures de resultat i que són els següents:

- Velocitat normal, cm/s: s'obté després dividint la distància recorreguda pel temps de marxa.
- Longitud de pas, cm: és la distància entre el centre del taló d'una petjada i el centre de taló de l'anterior del peu contralateral.
- Proporció d'oscil·lació dins del cicle, %: és la proporció de temps dins del cicle que transcorre entre l'últim contacte del peu, l'impuls del dit gros, i el primer contacte, el cop de taló
- Coeficient de variabilitat de la longitud de pas, %
- Coeficient de variabilitat del temps de pas, %
- Coeficient de variabilitat del temps d'oscil·lació, %

Es van calcular els coeficients de variabilitat de la longitud de pas, temps de pas i temps d'oscil·lació a partir de la desviació estàndard de cada paràmetre que dona el sistema. Cada desviació estàndard es calcula com l'arrel quadrada de la suma de les variàncies a la mitjana dividida per $n-1$, com mostra la següent fórmula:

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2},$$

El coeficient de variabilitat es va calcular dividint la desviació estàndard entre la mitjana de cada paràmetre, multiplicat per 100, tal com està recollit a la literatura(223) i que es mostra en la següent fórmula:

$$\%CV = \frac{s}{\bar{X}} \times 100$$

Les unitats dels paràmetres de la marxa eren cm/s per la velocitat, cm per la longitud i percentatge per la proporció d'oscil·lació dins del cicle i els coeficients de variabilitat.

Per tal d'analitzar les dades, i d'acord amb estudis previs, per tots els paràmetres excepte la velocitat, es va obtenir la mitjana de cama dreta i esquerra.

4.3.5 Ressonància magnètica cerebral

Un subconjunt de pacients van realitzar una adquisició de ressonància magnètica nuclear cerebral o *magnetic resonance imaging* (MRI) abans i després de la teràpia. Es van utilitzar les següents modalitats: ressonància magnètica nuclear potenciada en T1 (T1-MRI), *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) i *resting-state functional MRI* (rs-fMRI).

Les seqüències d'imatges de RMN cerebral es van adquirir en una estació Philips Achieva 3-Tesla. Les imatges T1-magnetic resonance imaging (T1-MRI) tingueren els següents paràmetres d'adquisició: *dedicated axial T13D-Magnetization, rapid gradient-echo (T13D-MP-RAGE), Repetition time/Echo time (TR/TE) 13.12/7.35 milliseconds, flip angle 8°, field of view (FOV) 23 cm, in-plane resolution 256x256, slice thickness de 1mm.*

4.4 Aleatorització i emmascarament

Un cop fetes les avaluacions basals, els pacients es van aleatoritzar a rebre tractament amb musicoteràpia, centrada en l'estimulació rítmica auditiva (RAS), o entrenament cognitiu, centrat en les funcions executives. Els pacients es van estratificar per edat i afectació cognitiva i motora per poder aconseguir grups homogenis de tractament.

L'estudi era cec simple. Els avaluadors eren cecs al tractament rebut pels pacients, i s'instruïa als pacients perquè no revelessin la teràpia que havien seguit als avaluadors.

4.5 Teràpies aplicades

La teràpia es va realitzar de manera grupal en grups de 6 persones i el tractament consistia en 14 sessions de 1,5 hores, 2 dies per setmana, sumant un total de 21 hores distribuïdes en 7 setmanes.

Les sessions de musicoteràpia van ser impartides per un musicoterapeuta expert, i les d'entrenament cognitiu, per una neuropsicòloga experta. En el cas de musicoteràpia, en els grups amb més afectació motora, es va disposar també de l'ajut d'una altra persona per poder realitzar els exercicis pertinents. En tots dos casos, es van realitzar en un espai adequat per a cada teràpia, que disposava del material necessari, dins de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Malgrat el caràcter grupal de l'activitat, la mida del grup permetia una adequada atenció individual. En tot moment, les activitats es realitzaven de manera que s'evités l'aparició de fatiga, la competitivitat entre companys, i la sensació de fracàs. Les característiques dels dos programes d'intervenció aplicats a l'estudi es descriuen a continuació.

4.5.1 Musicoteràpia

Les sessions de musicoteràpia es van basar en l'aplicació de l'estimulació rítmica auditiva per a la millora de la marxa, però també es van treballar altres aspectes per millorar el moviment global i el benestar. Les sessions seguien el següent esquema:

1. Respiració, consciència corporal i moviment amb la música (15 minuts):

Amb els pacients asseguts en semicercle, el terapeuta dirigia una dinàmica centrada en la relaxació, i la consciència corporal i respiratòria. Per fer-ho utilitzava gravacions de diferents tipus de música. També suggeria diferents moviments, fomentant la sincronització del moviment amb la música i convidant a l'exploració del propi cos en l'espai.

2. Dinàmiques rítmiques (10 minuts)

Es feien diferents dinàmiques i jocs de sincronització rítmica (mantenir la pulsació, imitació de frases rítmiques, etc.) perquè els pacients es familiaritzessin, reconeguessin i interactuessin amb l'estímul auditiu rítmic. En aquest cas es van fer servir músiques marcadament rítmiques o el metrònom.

3. Implementació de la tècnica *Rhythmic Auditory Stimulation* (RAS) (45 minuts)

S'aplicava aquesta tècnica de manera individualitzada, uns 7 minuts amb cada pacient, mentre els altres observaven. Aquesta era la part principal de les sessions i constava de diferents fases:

- Assessorament i avaluació: es convidava als pacients a caminar normalment i així el musicoterapeuta determinava les característiques de la marxa de cadascun: la cadència, la velocitat i la longitud de gambada.
- Sincronització rítmica: el musicoterapeuta adaptava l'estímul auditiu rítmic (amb metrònom o amb acompanyament musical en viu) a la cadència de la marxa normal del

pacient. Donava pistes verbals, emfasitzant la sincronització del cop de taló amb l'estímul auditiu per estimular el pacient a millorar les característiques de la marxa: la longitud i l'alçada de pas, la distribució del pes, la postura, el balanceig de la cama i dels braços, etc.

- Modulació de la freqüència: per aconseguir millorar la mecànica de la marxa fent-la més segura i adaptada a la situació, es valorava el tipus de marxa. Si predominava la marxa lenta i arrossegant els peus, s'augmentava la velocitat de l'estímul auditiu un 5-10%. En canvi, si predominava la marxa ràpida i impulsiva, es disminuïa un 5-10%.

- Atenuació de l'estímul auditiu rítmic: per aconseguir l'autonomia de l'estímul auditiu, el terapeuta disminuïa la intensitat sonora de l'estímul fins a eliminar-lo. D'aquesta manera, el pacient havia de mantenir la freqüència de la marxa de manera autònoma i es fomentava la representació mental de l'estímul auditiu.

-Exercicis de marxa avançats: es van treballar diferents situacions hipotètiques amb el recolzament de l'estímul sonor: arrencades i parades, marxa cap enrere, exercicis d'equilibri, braceig, rotació del tronc, canvis de direcció, pas per portes, escales, etc.

4. Activitats de cant (10 minuts):

La part final de les sessions es dedicava al cant amb la intenció de cohesionar el grup i deixar una sensació de plaer. D'aquesta manera s'aportava un nou recurs per millorar la qualitat de vida dels pacients.

Els materials de recolzament que es van fer servir van ser el metrònom, gravacions musicals i diferents instruments musicals, majoritàriament de corda i percussió. Abans i després de la sessió es van dedicar uns 10 minuts a que els pacients compartissin experiències i sensacions relacionades amb la vivència de la malaltia.



Fig. 4.7 Participants del grup de musicoteràpia

4.5.2 Entrenament cognitiu

Les sessions d'entrenament cognitiu tenien com a objectius intentar preservar les capacitats cognitives conservades i recuperar les més deficitàries. Tenint en compte que les funcions executives són les més implicades en la marxa, un terç dels exercicis i activitats realitzades en cada sessió es van dedicar a l'entrenament d'aquest domini, i els dos terços restants a treballar la resta de dominis cognitius.

Es va prioritzar el vessant lúdic de les tasques, amb la idea de fomentar la participació i la motivació dels pacients i evitar l'avorriment de la pràctica repetitiva dels exercicis. Amb aquesta mateixa finalitat, es van alternar exercicis individuals amb llapis i paper, dinàmiques de grup i jocs didàctics.

Al principi de cada sessió, la neuropsicòloga explicava el tipus de tasques que es realitzarien, les funcions cognitives que hi estaven associades i la seva utilitat en l'activitat diària. A continuació, s'explicava la primera activitat mitjançant un exemple, es comprovava que els participants ho havien entès, i es realitzaven sota la supervisió,

indicacions i estímuls de la neuropsicòloga. Es feia el mateix amb la resta d'activitats programades per aquell dia. La sessió finalitzava amb una posada en comú en què els participants explicaven les dificultats, preferències i feien altres comentaris relacionats amb les activitats realitzades.

A continuació es recullen diferents exercicis realitzats per treballar cada domini cognitiu:

Domini de funció executiva

- Flexibilitat cognitiva
- Seqüenciació, planificació i resolució de problemes,
- Fluències fonètica, semàntica i alternant
- Raonament abstracte i conceptualització: semblances, sinònims, antònims, refranys
- Classificació
- Laberints

Domini memòria

- Activitats de memòria treballant diferents canals perceptius: auditiu, visual, tàctil i olfactiu
- Memòria de treball: resta seriada, rememoració retrògrada
- Memòria remota: reconeixement de personatges famosos, cançons antigues, sintonies de programes televisius, memòria semàntica
- Exercicis de memòria després de categoritzar

Domini llenguatge

- Denominació
- Comprensió d'ordres
- Expressió espontània: redacció, invenció d'històries a partir de certs estímuls
- Ordenació de frases
- Comprensió de textos: taller de premsa, lectura d'obres de teatre breu
- Dòmino de paraules polisèmiques

Domini atenció i memòria de treball

- Atenció selectiva: tasques de cancel·lació, identificació de símbols, cerca de paraules, cerca de diferències
- Atenció sostinguda: ordenació alfabètica, agrupació numèrica, agrupació semàntica

Domini visuoespacial i pràxies

- Figures superposades
- Reconeixement de siluetes
- Tangram
- Reconeixement d'un tot a partir de les parts
- Pintar mandales
- Praxis constructives: collage, treballs amb plastilina
- Joc de triòmino
- Dòmino visuoespacial: amb colors i formes

Càlcul

- Càlcul mental i escrit
- Maneig de diners
- Operacions amb àbac



Fig. 4.8 Participants del grup d'entrenament cognitiu

4.5.3 Distribució dels grups de teràpia

Per qüestions logístiques, l'estudi es va realitzar en quatre fases. La primera fase es va iniciar l'abril de 2013 i van ser avaluats i van fer teràpia 12 pacients. En les següents fases van ser avaluats i van fer teràpia fins a 24 pacients en cadascuna. L'última fase de teràpia va finalitzar l'agost de 2014, però l'última de les avaluacions a llarg plaç, el febrer de 2015.



Fig. 4.9 Representació de les diferents fase d'avaluació i teràpia dins l'estudi

4.6 Anàlisi estadística

Donada la naturalesa exploratòria de l'estudi, no tenia sentit el càlcul formal de la grandària de la mostra. Per tant, es va reclutar el nombre de pacients amb el que creïem que tindríem potència suficient per respondre a les preguntes plantejades.

Les variables categòriques es descriuen facilitant el nombre de casos i percentatge, o la moda. Les variables ordinals o quantitatives que no tenen distribució normal es descriuen calculant la mediana i facilitant el primer i tercer quartil. Per últim, les variables quantitatives amb distribució normal es descriuen mitjançant la mitjana i la desviació estàndard.

L'homoscedasticitat es va comprovar mitjançant la prova de Levene. La normalitat es va comprovar visualment mitjançant l'histograma de freqüències. En funció d'aquesta anàlisi, es van tractar les variables i es van aplicar els tests corresponents, paramètrics o no paramètrics.

Per comprovar el correcte resultat de l'aleatorització de pacients, es van analitzar les variables a nivell basal entre els dos grups de teràpia. Per comparar les variables categòriques es van fer servir taules de contingència i la inferència mitjançant la prova de khi-quadrat, en el cas de variables quantitatives que no seguien una distribució normal, la prova de Mann-Whitney, i en el cas de variables quantitatives que seguien una distribució normal, la prova t de Student per a dades independents.

Per poder observar l'efecte de cadascuna de les teràpies, es van comparar les variables pre i postteràpia. En els cas de variables categòriques, es va utilitzar la prova de McNemar; en el cas de variables quantitatives que no seguien una distribució normal, la prova dels rangs

amb signe de Wilcoxon; i en el cas de variables quantitatives que seguien una distribució normal, la prova t de Student per a dades aparellades.

Per comparar l'efecte diferencial de les dues teràpies en les diferents variables analitzades, es va utilitzar, quan la variable tenia les característiques adients, la prova d'anàlisi de la variància (ANOVA) de dos factors. D'aquesta manera, es va poder avaluar com era l'evolució de la variable en tot el conjunt de pacients en funció del temps (factor de mesures repetides), si la distribució de la variable era diferent entre els grups de teràpia (factor de mesures independents), i si hi havia interacció entre el temps i el grup de teràpia, és a dir, si el factor teràpia determinava una resposta diferent en l'evolució de la variable. En el cas de variables que no complien els requisits per aplicar aquest test paramètric, es va fer una aproximació a aquesta anàlisi, creant variables diferència, resultat de la diferència post- i preteràpia per a cadascuna d'elles, i comparant-les mitjançant la prova de Mann-Whitney.

Per poder valorar les correlacions entre els diferents dominis cognitius i els diferents paràmetres de la marxa, es va utilitzar el coeficient de correlació lineal de Pearson per a les variables que seguien una distribució normal o el coeficient de correlació ordinal de Spearman, en el cas que no fos així. Per comparar el rendiment de diferents tests cognitius, es van utilitzar la corba de rendiment diagnòstic (*receiver operating characteristic o ROC*). Per últim, per observar els canvis dels paràmetres de la marxa en diferents situacions i segons l'estat cognitiu, es va utilitzar la prova d'anàlisi de la variància (ANOVA) de dos factors. Així es va poder valorar l'evolució de la variable en funció del temps (factor de mesures repetides), si la distribució de la variable era diferent entre els diferents grups cognitius (factor de mesures independents) i si hi havia interacció entre el temps i el grup cognitiu.

En aquells resultats que van resultar estadísticament significatius o amb tendència a la significació, es va aplicar quan va ser possible la fórmula de Cohen per obtenir la d de la magnitud de l'efecte (224).

Tenint en compte que es tracta d'un estudi exploratori, no es va aplicar un factor de correcció per comparacions múltiples malgrat les diferents comparacions realitzades.

En tots els casos el nivell de significació es va establir en un 5% ($\alpha = 0,05$) bilateral.

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el software IBM SPSS Statistics v 25.0 (*Statistical Package for the Social Science*) software for Windows®.

4.7 Anàlisi de les dades de la ressonància magnètica cerebral

A l'hora d'analitzar les dades de neuroimatge cal tenir en compte diferents reptes. El primer és que les dades són estructures volumètriques i que a cada punt de volum se l'anomena vòxel. El segon és que a l'hora de comparar les imatges cerebrals de diferents subjectes, apareix el problema de la variabilitat fisiològica en la mida del cervell i la seva morfologia. Així doncs, per poder treballar amb aquestes imatges cal estandarditzar-les de manera que tinguin unes dimensions i morfologia equivalents. A aquest procés se l'anomena normalització espacial no lineal, i l'espai comú on es transformen les imatges s'anomena espai estàndard. L'espai estàndard es un cervell artificial de referència per a poder avaluar els fenòmens d'interès sempre en el mateix punt del cervell en tots els subjectes. Existeixen diferents espais estàndard, els més usats són l'espai de *Montreal National Institute* i el de Talarach(225). El tercer repte és inherent en l'adquisició i processament de dades de neuroimatge: l'existència de soroll en les dades. S'entén com a soroll en neuroimatge la variabilitat no fisiològica de la senyal de la ressonància magnètica en cada punt del cervell. Aquest soroll pot portar conseqüències indesitjades a l'hora de realitzar comparacions estadístiques de les dades de neuroimatge. A fi d'eliminar els efectes del soroll, s'aplica un suavitzat (*smoothing* en anglès) a les imatges cerebrals. L'aplicació d'un suavitzat és equivalent a aplicar un filtre d'altres freqüències. Com que el soroll sol ser d'altra freqüència, així s'aconsegueix eliminar-lo parcialment. La intensitat de suavitzar a aplicar és un paràmetre important en neuroimatge, i s'expressa en unitats de Full-Width at Half-Maximum (FWHM). Si s'aplica un suavitzat de poca intensitat, el soroll pot comportar l'aparició de falsos positius, mentre que si es suavitza amb una intensitat molt elevada, apareixeran falsos negatius.

El procés fins a obtenir imatges cerebrals de qualsevol modalitat en un espai estàndard tot

eliminant-ne el soroll s'anomena preprocessament (*preprocessing* en anglès). És a partir d'aquest moment en què es poden plantejar preguntes estadístiques a aquestes dades. Exemples de preguntes en neuroimatge són detectar en quins punts del cervell un grup de subjectes té menys matèria gris que un altre, o veure si els valors d'un determinat biomarcador correlacionen amb l'activitat cerebral d'algun punt del cervell. Al conjunt d'anàlisis que s'han de realitzar després del preprocessament fins a obtenir un resultat estadístic d'aquest tipus se'l anomena postprocessament (*post-processing* en anglès).

Cal saber que les tècniques estadístiques a aplicar en neuroimatge no són diferents de les que s'apliquen en epidemiologia general. El punt clau és que es fa la mateixa pregunta estadística a cadascun dels vòxels del cervell estàndard, i després només es mostren aquells vòxels on s'observa un valor p estadísticament significatiu. El model estadístic més emprat en neuroimatge és el model lineal general (*Generalized Linear Model*, GLM en anglès). Breument, s'especifica un GLM a cada vòxel que pretén modelar l'estructura o funció del cervell com una funció lineal que depèn de les variables clíniques que ens interessin (per exemple diagnòstic, edat, gènere o educació). Un cop definit aquest model, es poden respondre preguntes com per exemple si hi ha menys matèria gris en un determinat grup de pacients de manera independent de l'edat, el gènere o l'educació. S'anomenen covariables a aquelles variables que sabem que tenen un impacte sobre la estructura o funció cerebral però que volem ignorar per saber si existeix una associació amb algun altre paràmetre clínic.

Finalment, en neuroimatge apareix un concepte estadístic important en el moment que estem fent la mateixa pregunta a tots els vòxels d'un cervell estàndard (que poden arribar a ser centenars de milers). En fer tantes vegades el mateix test estadístic a diferents zones, la probabilitat d'obtenir un valor p significatiu en alguna d'elles augmenta fruit només de l'atzar. Per controlar aquest efecte, existeixen tècniques de correcció de significança estadística per comparacions múltiples (*multiple comparison correction*). Els mètodes més utilitzats són la *Family-wise Error correction* (FWE), la *False Discovery Rate correction* (FDR), les simulacions per Monte-Carlo i els tests de permutacions(226). Així doncs, en neuroimatge es considera que és insuficient considerar com a estadísticament significatiu un valor $p < 0,05$ sense correcció per comparacions múltiples. Ara bé, els tests de correcció per comparacions múltiples són estadísticament molt exigents, de manera que, en cas de

mides de mostra petites o en la cerca de fenòmens molt subtils, es poden usar valors p no corregits. Amb tot, aquests hauran de ser un ordre de magnitud inferior a 0,05, per exemple 0,005 o 0,001, i sempre esmentant el fet d'ésser conscient d'aquesta limitació(226).

A continuació, s'exposaran els detalls de processament per a cadascuna de les seqüències de neuroimatge analitzades.

4.7.1 Processament de les dades de T1-MRI

L'aplicació fonamental d'aquesta seqüència és la comparació de patrons d'atròfia de matèria gris cerebral. Existeixen diverses tècniques d'anàlisi de T1-MRI, però la tècnica que es descriurà i s'aplicarà en aquest treball és la tècnica *Voxel-Based-Morphometry* (VBM).

El primer pas és identificar la matèria gris cerebral mitjançant el procés que s'anomena segmentat. El procés de segmentació en la tècnica VBM es basa en identificar la probabilitat de cada vòxel de pertànyer a un àrea de matèria gris. Així doncs, per cada subjecte s'obté un mapa de probabilitat de matèria gris. Aquest mapa és el que es compararà entre els diferents subjectes de l'estudi però abans, caldrà transformar-lo a espai estàndard i aplicar-hi un suavitzar per tal de harmonitzar les dimensions cerebrals i reduir el possible soroll existent. L'algoritme que s'usa en VBM per a transformar els mapes de matèria gris a espai estàndard s'anomena *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL)(227). Finalment, en les anàlisis estadístiques aplicades a cada vòxel, caldrà afegir com a covariable el volum intracranial total per evitar possibles efectes indesitjats per mides cerebrals molt diferents. El següent diagrama de flux resumeix els passos típics de l'anàlisi de matèria gris mitjançant VBM (Fig. 5..10).

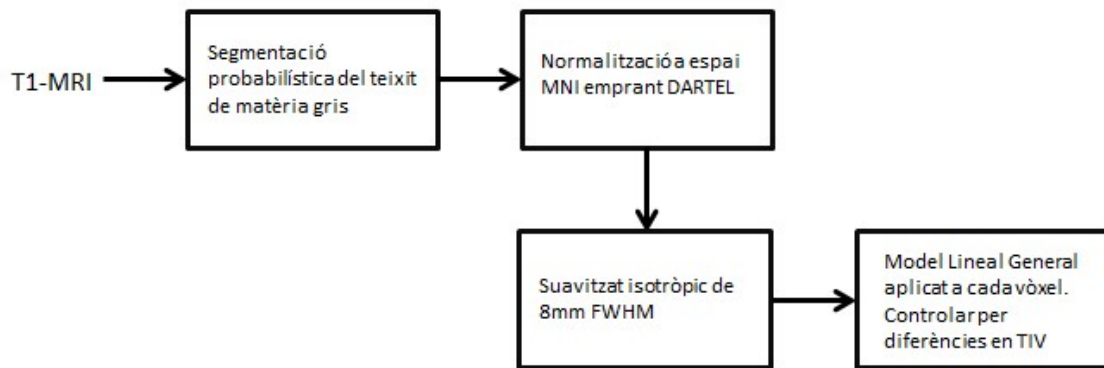


Fig. 4.10 Diagrama de flux de la metodologia VBM d'anàlisi d'imatges T1-MRI.

El software emprat per a l'anàlisi d'imatges T1-MRI en aquest estudi va ser el *Statistical Parametric Mapping v.12* (SPM12, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). En particular, es va implementar la metodologia d'anàlisi longitudinal d'imatges T1-MRI d'aquest paquet de programari. Els passos específics consisteixen en, en primer lloc, corregistrar les dues imatges T1-MRI (la pre- i la postteràpia) de cada subjecte i calcular-ne una imatge diferència (anomenada jacobiana). Aquesta nova imatge conté informació per a cada vòxel sobre si hi ha hagut un increment o un decrement de matèria gris. A continuació, es transformen aquestes dades a espai estàndard mitjançant DARTEL per a cada subjecte i s'hi aplica un suavitzat isotròpic de 8mm FWHM. Finalment, per a cada grup terapèutic de pacients es representen aquelles àrees cerebrals on hi ha hagut un increment o un decrement de matèria gris, considerant com a significatius aquells vòxels on s'hi observi un valor $p < 0.005$ (no corregit per comparacions múltiples).

4.7.2 Processament de les dades de DTI

El preprocessament d'imatges DTI inclou tota una sèrie de passos per a obtenir de manera robusta els mapes d'anisotropia fraccional (FA) i difusivitat mitjana (MD) de cada subjecte. Aquest passos inclouen *motion-correction*, *Eddy current-correction*, *tensor-fitting*, normalització a espai estàndard i suavitzat. En aquesta modalitat, no cal incloure covariables específiques d'imatge en el postprocessament. El següent diagrama de flux resumeix els passos típics de l'anàlisi d'imatges DTI (Fig. 5.11).

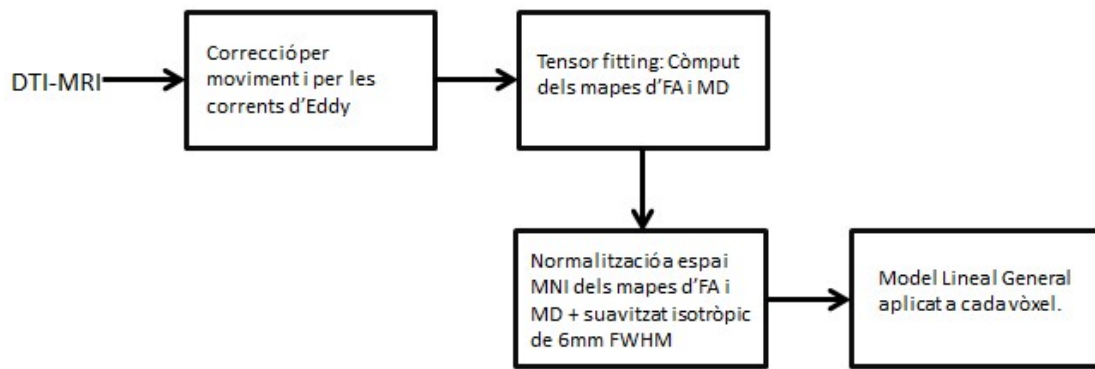


Fig. 4.11 Diagrama de flux de la metodologia d'anàlisi d'imatges DTI-MRI.

El programari utilitzat per a l'anàlisi de les imatges DTI fou el FSL v5.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). S'aplicà el *pipeline* estàndard de preprocessament d'imatges DTI: *motion-correction*, *eddy-current correction* i *tensor fitting*. Així, es van obtenir per a cada pacient i per a cada moment temporal (pre i postteràpia) els seus mapes de FA i MD. A continuació, aquests mapes es van normalitzar a espai MNI i es van suavitzar emprant un kernel de 6mm FWHM. El model estadístic aplicat a cada vòxel fou una prova t de Student per a dades aparellades, permetent observar aquells punts del cervell on hi va haver increments o decrements de FA/MD en cada grup terapèutic. Es van considerar canvis significatius aquells amb un valor $p < 0.005$ (no corregit per comparacions múltiples).

4.7.3 Processament de les dades de rs-fMRI

Existeixen nombroses metodologies d'anàlisi de dades de rs-fMRI. La tècnica ICA (*Independent Component Analysis*) permet detectar aquells vòxels del cervell l'activitat dels quals està sincronitzada durant els minuts adquirits(228). Així es van identificar moltes de les xarxes neuronals en repòs. Mitjançant ICA també es poden comparar els sincronismes de les xarxes detectades en cada subjecte, però la seva interpretació és complexa a nivell clínic.

Una altra metodologia és seleccionar una regió concreta del cervell (anomenada *seed*) i preguntar-se quins vòxels del cervell d'un subjecte tenen un sincronisme significatiu amb aquesta. Si es selecciona una *seed* en un dels nodes de la *default mode network*, s'obindrà

naturalment un mapa representatiu de la DMN d'aquell subjecte perquè tots els nodes estan fortament sincronitzats. L'avantatge principal d'aquesta tècnica (anomenada *seed-to-voxel*) és que es té un paràmetre quantitatiu de connectivitat entre la *seed* i altres regions del cervell. Aquest paràmetre és el *Fisher-transformed correlation coefficient* (Z-Corr). El Z-Corr té una més fàcil interpretació perquè representa directament un increment o decrement de connectivitat entre dos regions, que es podrà vincular a diferents entitats clíniques d'interès. Ara bé, una limitació evident de la tècnica *seed-to-voxel* és l'elecció de la *seed* i el fet que únicament s'analitzi la connectivitat d'aquesta regió amb la resta del cervell.

Una anàlisi alternativa és seleccionar un conjunt de regions d'interès (ROI en anglès) del cervell i estudiar la connectivitat entre elles. Aquest tipus d'anàlisi s'anomena *ROI-to-ROI* i permet veure com totes les ROI seleccionades s'interconnecten entre elles.

Per últim, es poden analitzar propietats específiques de les xarxes neuronals en els subjectes sota estudi mitjançant la tècnica de *Graph Theory* o teoria de xarxes aplicada a rs-fMRI. Conceptualment, s'estudien paràmetres dels diferents nodes de les xarxes com l'eficiència, el grau (i.e. el nombre de connexions que té amb els nodes veïns), *clustering coefficient* (i.e la tendència d'un node a estar en un entorn de nodes molt interconnectats) i altres. El que es fa és analitzar l'associació d'aquests paràmetres amb variables clíniques d'interès a fi de detectar canvis en les propietats dels nodes de les xarxes neuronals en repòs.

El següent diagrama de flux resumeix els passos típics de l'anàlisi d'imatges de rs-fMRI (Figura 5.12).

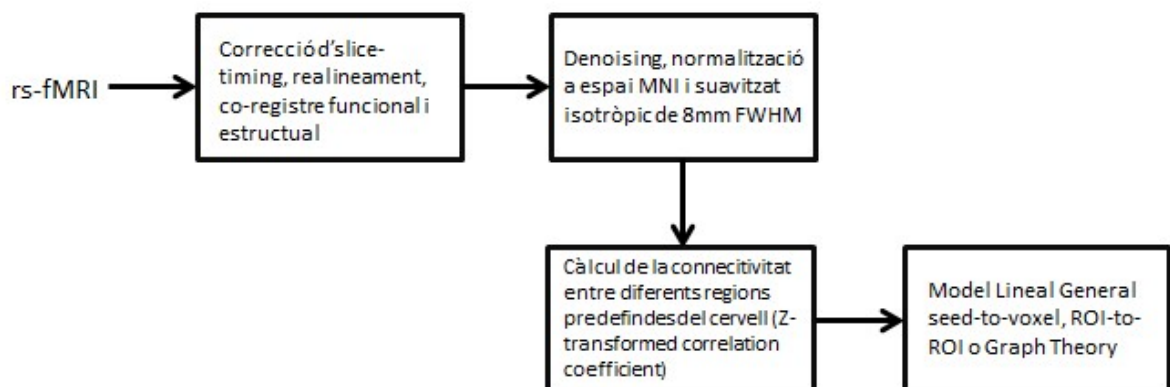


Fig. 4.12 Diagrama de flux de la metodologia d'anàlisi d'imatges rs-fMRI

Per a l'anàlisi de les dades rs-fMRI es va utilitzar el software CONN v14.p (<https://www.nitrc.org/projects/conn>). Els passos de preprocessament de les imatges BOLD van ser: correcció per *slice-timing*, *realignment*, segmentació de teixits (matèria gris, matèria blanca, líquid cefaloraquídi), *motion-correction*, *denoising*, normalització a l'espai MNI i suavitzat de 8mm FWHM.

Els tipus d'anàlisi emprats tenien com a objectiu la identificació de canvis de connectivitat entre les diferents regions cerebrals. Per a cada grup terapèutic, es van realitzar anàlisis *ROI-to-ROI* considerant com a nodes cadascuna de les àrees de Broadmann i també les regions subcorticals. També es va realitzar un estudi *seed-to-voxel* emprant com a *seed* una esfera localitzada en el cíngol posterior per a estudiar les característiques de la *Default Mode Network*(229). Es van considerar canvis significatius aquells amb un valor $p < 0.005$ (no corregit per comparacions múltiples).

CAPÍTOL 5. RESULTATS

5.1 Descripció del reclutament i aleatorització de la mostra

Un total de 194 pacients preseleccionats a consultes externes de la Unitat de Trastorns del Moviment van ser informats presencialment, per telèfon o per escrit de l'estudi. D'aquests, 24 no eren elegibles per a l'estudi per no tenir marxa autònoma o per comorbiditats, i 87 van declinar participar-hi, quedant un total de 83 pacients reclutats. Finalment, un dels pacients que havien signat el consentiment informat no va arribar a completar cap avaluació basal, i va ser exclòs de l'estudi. Els 82 participants que quedaven van ser aleatoritzats als dos grups de teràpia: 42 pacients (51,2%) van ser assignats al grup de musicoteràpia, i 40 (48,7%) al grup d'entrenament cognitiu. No obstant, un dels pacients aleatoritzats al grup d'entrenament cognitiu es va retirar havent completat només una de les avaluacions, sense arribar a iniciar la teràpia.

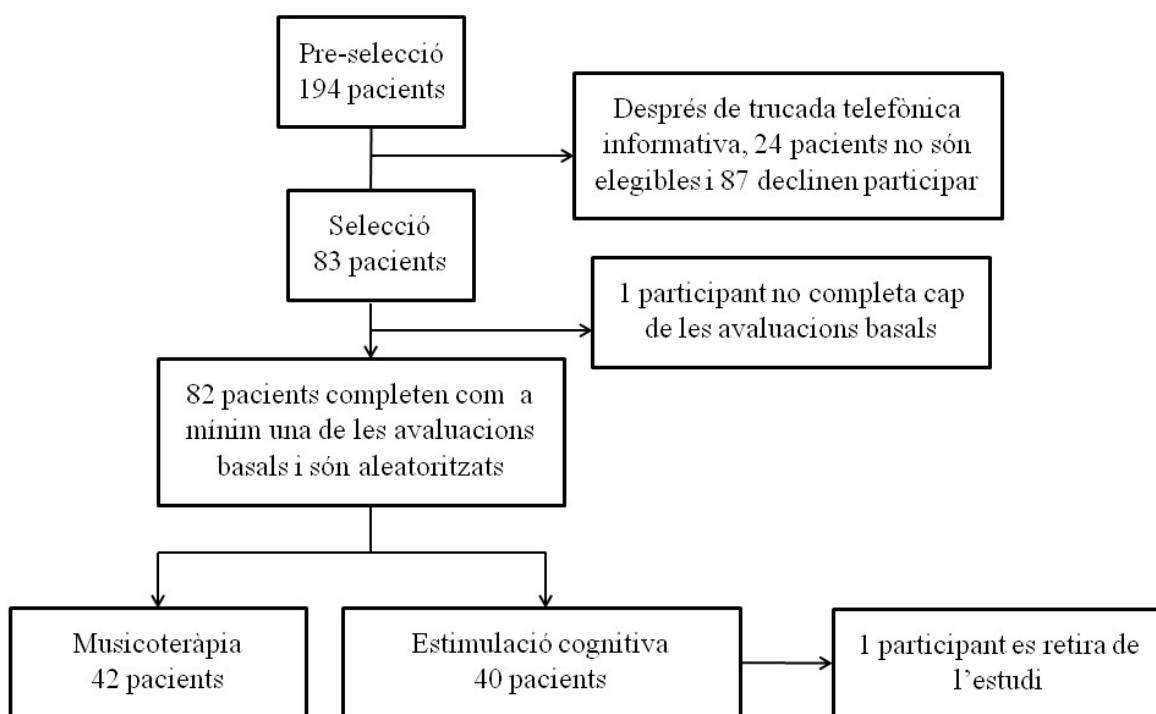


Fig. 5.1 Diagrama de flux que il·lustra el reclutament de la mostra d'estudi

5.2. Descripció demogràfica i clínica de la mostra

Dels 82 pacients aleatoritzats, el 53,7% eren homes. La mitjana d'edat a l'inici de l'estudi era 72,19 (7,23) anys i la mitjana d'anys d'evolució de la malaltia era de 9,34 (5,89) anys. Tots ells estaven en tractament dopaminèrgic, el 67,1% rebia tractament amb agonistes i el 91,5%, amb levodopa. Hi havia un lleu predomini de pacients fluctuants en la mostra (42/81 o 51,2%), el 40,7% complien criteris de deteriorament cognitiu lleu i el 8,5% complien criteris de demència. A la Taula 5.1 es poden veure la resta de característiques de la mostra, i a la Figura 5.2 es pot observar la distribució de les categories cognitives.

Taula 5.1 Descripció demogràfica i clínica de tota la mostra avaluada

Variables demogràfiques i clíniques de tota la mostra avaluada		
n=82		
Sexe (home/dona)	Nombre (%)	44/38 (53,7/46,3%)
Edat a l'inici de l'estudi	Mitjana (DE)	72,19 (7,23)
Anys d'evolució de la malaltia	Mitjana (DE)	9,34 (5,89)
Anys d'escolaritat	Nombre (%)	10,29 (5,31)
Dosi equivalent de levodopa, mg/dia	Mitjana (DE)	858,94 (408,96)
Tractament amb levodopa	Nombre (%)	75 (91,5%)
Tractament amb agonistes	Nombre (%)	55 (67,1%)
Resposta fluctuant a la medicació	Nombre (%)	42 (51,2%)
Cognició (CN/DCL/D)	Nombre (%)	41/33/7 (50,6/40,7/8,6%)

DE, desviació estàndard; CN, cognició normal; DCL, deteriorament cognitiu lleu; D, demència

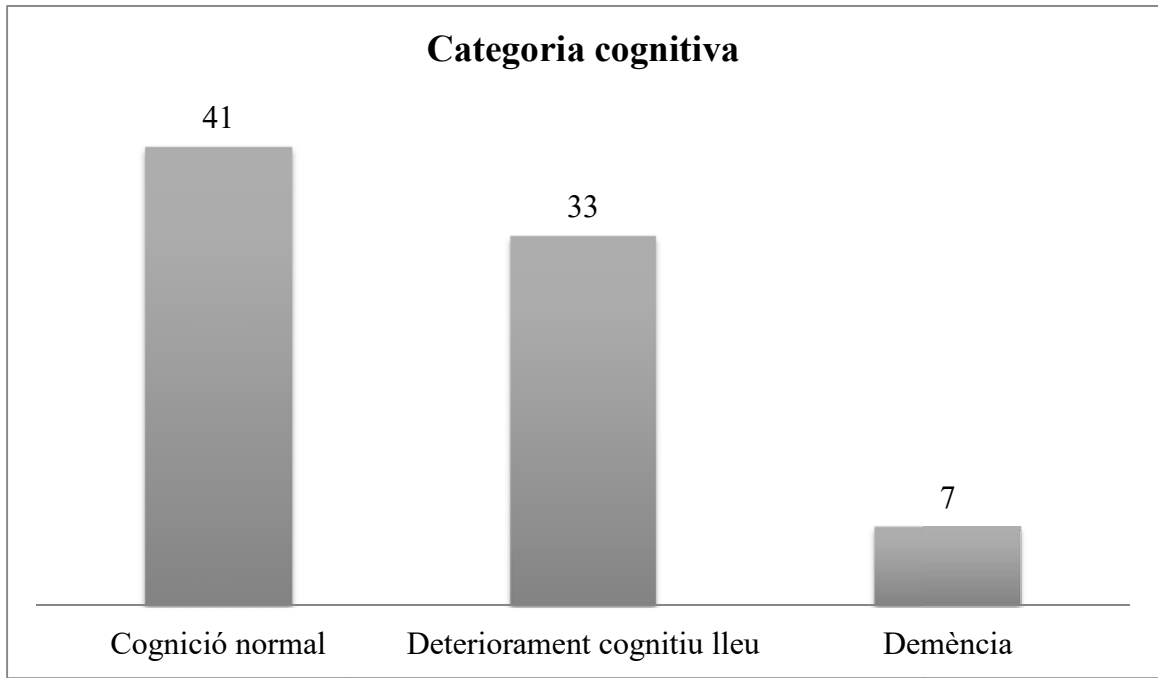


Fig. 5.2 Distribució cognitiva basal de tota la mostra avaluada

5.3 Avaluacions realitzades

L'avaluació postteràpia es va poder realitzar a 78 dels 82 pacients inicials. Els motius pels quals quatre pacients no es van poder avaluar van ser els següents: 1 pacient va abandonar l'estudi quan havia completat només la part d'avaluació amb GAITRite, i 3 pacients el van abandonar després d'haver completat l'avaluació basal, en diferents moments de la fase de teràpia. Els motius d'abandonament dels pacients en aquest cas van ser: per malaltia (infart agut de miocardi el dia abans de l'avaluació post), per falta d'acompanyant que ajudés a venir a les sessions de teràpia, i per problemes familiars. No obstant, al final es van analitzar únicament les dades referents a 72 pacients perquè es van excloure 6 pacients que havien fet un canvi en la teràpia dopaminèrgica igual o superior a 100 mg de dosi equivalent de levodopa (DEL) des de l'avaluació basal (un d'aquests pacients, a més, havia fet només una sessió de teràpia). A causa de la pèrdua desequilibrada de participants entre els dos grups, el nombre de pacients analitzats de cada grup és diferent: 39 pacients pel grup de musicoteràpia i 33 pel grup d'entrenament cognitiu.

Passats 6 mesos des de l'avaluació postteràpia, es disposava de 78 pacients per realitzar l'avaluació amb el sistema GAITRite a llarg plaç. No obstant, es va poder realitzar només en 67 casos per falta de disponibilitat de 11 pacients. Finalment, a més, es van excloure de l'anàlisi el pacient que havia fet només una de les sessions de teràpia i 24 pacients que havien canviat la teràpia dopaminèrgica igual o superior a 100 mg de DEL des de l'avaluació basal. Per tant, van quedar un total de 42 pacients per a l'anàlisi.

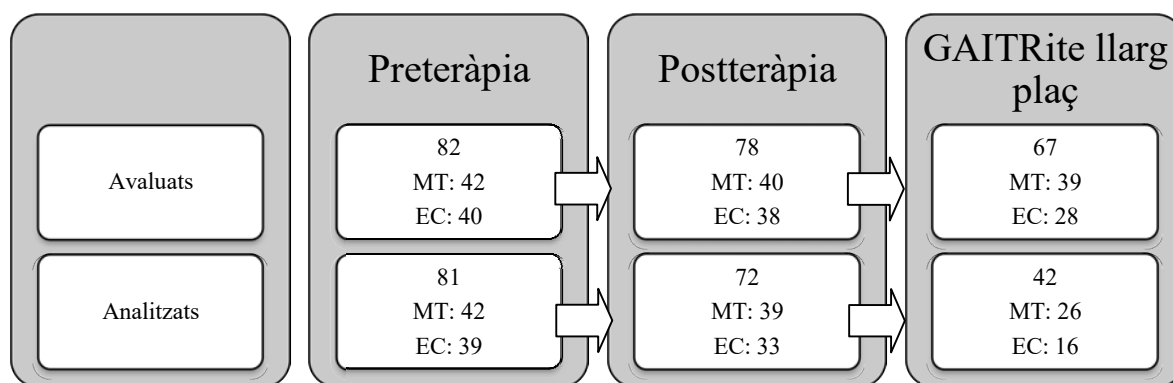


Fig. 5.3 Pacient avaluats i analitzats en cadascun dels períodes de l'assaig clínic

MT, musicoteràpia, EC, entrenament cognitiu

La RM es va poder fer en 18 casos (22%) a nivell basal i en 16 (19,5%) en la fase postteràpia (19,5%) perquè dos dels pacients no van poder realitzar la teràpia i van ser exclosos del seguiment. No obstant, finalment es van analitzar només 15 casos perquè un dels pacients havia pogut fer només una de les sessions de teràpia i va ser exclòs de l'anàlisi.

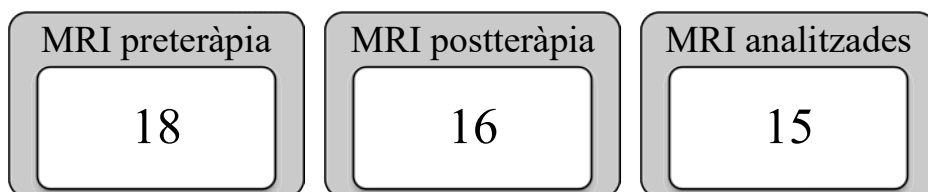


Fig. 5.4 Pacient avaluats i analitzats mitjançant ressonància magnètica nuclear cerebral en cadascun dels períodes de l'assaig clínic

MRI, magnetic resonance imaging

5.4 Característiques basals dels dos grups de tractament analitzats

5.4.1 Característiques demogràfiques i clíniques basals dels dos grups de tractament analitzats

Un cop seleccionats únicament aquells pacients que no van tenir variacions en LED iguals o superiors a 100 mg/dia, que són els que es van utilitzar per l'anàlisi d'eficàcia, no hi havia diferències significatives entre els dos grups de tractament analitzats quant a les variables demogràfiques i clíniques, com es pot veure en la Taula 5.2.

Taula 5.2 Comparació de les característiques demogràfiques i clíniques basals dels dos grups de tractament analitzats

Variables demogràfiques i clíniques	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. Cognitiu n=33	Valor p
Sexe, home/dona	Nombre (%)	20/19 (51,3/48,7%)	18/15 (54,5/45,5%)	0,782 ^a
Escolaritat, anys	Mitjana (DE)	10,1 (5,2)	10,27 (5,43)	0,893 ^b
Edat a l'inici de l'estudi, anys	Mitjana (DE)	72,35 (7,49)	71,36 (6,89)	0,563 ^b
Temps d'evolució de la malaltia, anys	Mitjana (DE)	9,28 (5,62)	9,33 (6,53)	0,971 ^b
Dosi equivalent de levodopa, mg/dia	Mitjana (DE)	828,8 (373,26)	790,94 (370,54)	0,668 ^b
Tractament amb levodopa	Nombre (%)	35 (89,7%)	30 (90,9%)	0,868 ^a
Tractament amb agonistes	Nombre (%)	26 (66,7%)	23 (69,7%)	0,783 ^a
Resposta fluctuant a la medicació	Nombre (%)	21 (53,8%)	15 (45,5)	0,478 ^a
CN/DCL/D	Nombre (%)	22/14/3 (56,4/35,9/7,7%)	17/13/3 (51,5/39,4/9,1%)	0,914 ^a
Longitud de la cama, cm	Mitjana (DE)	94,08 (4,18)	93,5455 (5,82)	0,656 ^a
Trastorn subjectiu de la marxa*	Nombre (%)	36 (92,3%)	28 (84,8)	0,316 ^a

^aProva khi quadrat; ^bProva t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; CN, cognició normal; DCL, deteriorament cognitiu lleu; D, demència; *Considerat quan la variable CGI-S de la marxa avaluada pel pacient era superior a 1

La mitjana del temps entre avaluacions pre i postteràpia va ser de $74,78 \pm 45,29$ dies i no va haver-hi diferències entre els grups de teràpia. Igualment, no va haver-hi diferències en les avaluacions realitzades, com es pot observar en la Taula 5.3.

Taula 5.3 Comparació de les avaluacions realitzades en els dos grups de tractament analitzats

Avaluació	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
RM funcional	Nombre (%)	8 (20,5%)	7 (21,2%)	0,942 ^a
GAITRite a ll. plaç	Nombre (%)	38 (97,4%)	26 (78,8%)	0,012 ^a

^a Prova khi quadrat

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu

5.4.2 Característiques de la marxa basal en els dos grups de tractament analitzats

Com es pot veure en els Taules 5.4 a 5.6, no hi havia diferències significatives entre els dos grups de tractament analitzats quant a les característiques físiques i característiques basals de la marxa. Es compara la marxa simple, la marxa amb doble tasca motora i la marxa amb doble tasca cognitiva.

Taula 5.4 Comparació de les característiques de la marxa simple basal dels dos grups de tractament analitzats

Paràmetres de la marxa s.	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	109,62 (32,87)	110,08 (32,79)	0,953 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	56,4 (11,62)	57,62 (11,83)	0,662 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	41,95 (6,44)	42,35 (5,73)	0,775 ^a
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,08 (4,11-18,59)	4,65 (3,25-14,80)	0,328 ^b
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	5,30 (3,63-18,82)	4,38 (3,67-19,23)	0,730 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	7,74 (4,53-30,50)	5,47 (4,26-23,33)	0,251 ^b

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de Mann-Whitney

Marxa s., marxa simple; Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

Taula 5.5 Comparació de les característiques de la marxa amb doble tasca motora basal dels dos grups de tractament analitzats

Paràmetres de la marxa dtm.	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	111,09 (30,80)	112,99 (35,28)	0,808 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	54,84 (12,73)	59,23 (14,41)	0,175 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	40,65 (6,43)	42,17 (7,22)	0,349 ^a
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,18 (4,03-18,04)	5,73 (3,57-27,01)	0,688 ^b
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,57 (3,43-23,44)	9,31 (4,49-39,29)	0,413 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	7,12 (50,09-27,96)	6,26 /4,69-24,49)	0,426 ^b

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de Mann-Whitney

Marxa dtm., marxa amb doble tasca motora; Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

Taula 5.6 Comparació de les característiques de la marxa amb doble tasca cognitiva basal dels dos grups de tractament analitzats

Paràmetres de la marxa dtc.	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	101,41 (35,40)	100,41(31,34)	0,900 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	54,91 (12,61)	57,93 (13,34)	0,329 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	41,52 (6,96)	41,14 (4,92)	0,795 ^a
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,92 (4,80-28,70)	6,54 (4,42-13,32)	0,523 ^b
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	13,69 (4,32-36,00)	9,35 (5,35-35,11)	0,986 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	10,43 (5,19-52,54)	8,37 (5,90-24,20)	0,688 ^b

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de Mann-Whitney

Marxa dtc., marxa amb doble tasca cognitiva; Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

5.4.3 Característiques motores basals dels dos grups de tractament analitzats

Com es pot observar en la Taula 5.7, no hi havia diferències significatives entre els dos grups de tractament analitzats quant a les característiques motores globals.

Taula 5.7 Comparació de les característiques motores basals dels dos grups de tractament analitzats

Variables motores	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Hores off	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- 2,50)	<0,001 (<0,001- 1,25)	0,816 ^a
CGI-S marxa pacient	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,958 ^a
CGI-S bloquejos pacient	Mediana (RIQ)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,136 ^a
CGI-S festinació pacient	Mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,682 ^a
CGI-S equilibri pacient	Mediana (RIQ)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,499 ^a
CGI-S marxa avaluador	Mediana (RIQ)	3 (2-4)	3 (3-4)	0,362 ^a
CGI-S bloquejos avaluador	Mediana (RIQ)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,183 ^a
CGI-S festinació avaluador	Mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,893 ^a
CGI-S equilibri avaluador	Mediana (RIQ)	2 (2-3)	2 (2-4)	0,815 ^a
FESI	Mitjana (DE)	25,62 (10,77)	25,00 (11,02)	0,812 ^b
ABC, %	Mitjana (DE)	79,11 (18,89)	76,63 (19,77)	0,591 ^b
RSGE total	Mitjana (DE)	21,24 (13,35)	20,43 (13,90)	0,817 ^b
RSGE-PD-PD, socioeconòmic	Mitjana (DE)	3,35 (3,12)	3,07 (3,13)	0,725 ^b
RSGE-PD funcional	Mitjana (DE)	10,12 (7,31)	8,79 (8,08)	0,499 ^b
RSGE-PD complicacions	Mitjana (DE)	1,29 (1,22)	1,18 (1,52)	0,741 ^b
RSGE-PD exploració	Mitjana (DE)	6,53 (3,74)	7,39 (3,18)	0,338 ^b
FOGQ	Mitjana (DE)	5,41 (5,12)	6,55 (5,06)	0,349 ^b
TUG s, s	Mitjana (DE)	10,57 (5,51)	10,57 (4,09)	0,996 ^b
TUG dtm., s	Mitjana (DE)	11,70 (7,50)	11,29 (4,27)	0,781 ^b

Variables motores	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
TUG dtc.,s	Mitjana (DE)	12,57 (7,72)	12,53 (4,85)	0,981 ^b
TUG dtmc.,s	Mitjana (DE)	13,77 (11,22)	13,15 (5,18)	0,774 ^b
BBS	Mitjana (DE)	51,36 (8,27)	52,82 (3,75)	0,353 ^b
Bloquejos en girs, sí/no	Nombre (%)	5/34 (12,8/87,2%)	6/27 (81,8/18,2%)	0,529 ^c
Temps del bloqueig més prolongat	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,826 ^a
Temps total bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,789 ^a
Nombre de bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,674 ^a
MDS-UPDRS I	Mitjana (DE)	9,95 (4,97)	11,66 (7,53)	0,260 ^b
MDS-UPDRS II	Mitjana (DE)	10,18 (5,74)	11,25 (8,47)	0,548 ^b
MDS-UPDRS III	Mitjana (DE)	40,31 (8,92)	40,64 (10,01)	0,883 ^b
MDS-UPDRS IV	Mitjana (DE)	3,26 (3,34)	3,12 (3,68)	0,871 ^b
H&Y on	Mitjana (DE)	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	0,634 ^b
H&Y off	Mitjana (DE)	2,00 (2,00-2,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,150 ^b
SPPB total	Mitjana (DE)	9,69 (2,54)	9,97 (1,90)	0,606 ^b
SPPB equilibri	Mitjana (DE)	3,36 (1,04)	3,67 (0,74)	0,147 ^b
SPPB marxa	Mitjana (DE)	3,74 (0,75)	3,67 (0,60)	0,636 ^b
SPPB aixecar-se de la cadira	Mitjana (DE)	2,59 (1,43)	2,64 (1,14)	0,880 ^b

^aProva de Mann-Whitney; ^bProva t de Student per a dades independents; ^cProva de khi-quadrat
Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; CGI-S, *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*; FESI, *Falls efficacy scale international*; ABC, *Activities specific balance confidence scale*; RSGE-PD, *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*; FOGQ, *Freezing of Gait Questionnaire*; TUG s., *Timed Up and Go test en marxa simple*; TUG dtm., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca motora*; TUG dtc., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca cognitiva*; TUG dtmc., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca motora i cognitiva*; BBS, *Berg Balance Scale*; MDS-MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; H&Y, escala de Hoehn i Yahr; SPPB, *Short Physical Performance Battery*

5.4.4 Característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals basals dels dos grups de tractament analitzats

Com es pot veure en les Taules 5.8 a 5.13, no hi havia diferències significatives entre els dos grups de tractament analitzats quant als resultats de les escales i tests neuropsicològics, excepte en la memòria avaluada mitjançant el test de ROCFT, la comprensió de llenguatge avaluada pel test de Token, la depressió avaluada mitjançant l'inventari de depressió de Beck, l'ansietat de la interacció social avaluada mitjançant el test de ISRA, la puntuació total i per cadascun dels trastorns conductuals de la FrSBe i l'afectació funcional avaluada mitjançant l'escala PDCFRS. En tots els casos, el grup d'entrenament cognitiu mostrava un pitjor rendiment cognitiu, un major trastorn psiquiàtric o una major afectació funcional.

Taula 5.8 Comparació de les escales de reserva cognitiva basals dels dos grups de tractament analitzats

Escales de reserva cognitiva	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Qüestionari de reserva cognitiva	Mediana (RIQ)	12,26 (4,90)	12,56 (5,34)	0,808 ^a
Test d'accentuació de paraules	Mediana (RIQ)	23,34 (5,30)	23,44 (5,85)	0,943 ^a

^a Prova de Mann-Whitney

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard

Taula 5.9 Comparació de les escales i tests cognitius generals basals dels dos grups de tractament analitzats

Escales i tests cognitius generals	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
MMSE corregit	Mitjana (DE)	28,74 (0,97)	28,21 (1,65)	0,110 ^a
MoCA	Mitjana (DE)	23,26 (4,18)	22,78 (5,08)	0,705 ^a
DRS-2, puntuació total	Mitjana (DE)	135,77 (7,12)	133,18 (9,69)	0,197 ^a
PDCRS total	Mitjana (DE)	84,32 (13,89)	80,53 (17,92)	0,654 ^a
PDCRS subcortical	Mitjana (DE)	56,70 (12,65)	53,75 (15,41)	0,751 ^a
PDCRS cortical	Mitjana (DE)	27,62 (2,25)	26,78 (4,04)	0,406 ^a

^a Prova t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; DRS-2, *Dementia Rating Scale-2*; PDCRS, *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*

Taula 5.10 Comparació de les escales i tests per dominis cognitius basals dels dos grups de tractament analitzats

Escales i tests de memòria	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
RAVLT total, PE	Mitjana (DE)	7,64 (3,96)	7,79 (4,14)	0,878 ^a
RAVLT llarg plaç, PE	Mitjana (DE)	8,54 (3,91)	8,27 (4,10)	0,779 ^a
Figures CERAD, record	Mitjana (DE)	5,24 (3,51)	4,75 (2,93)	0,562 ^a
ROCFT recuperació tipus	Moda	1	1	0,154 ^b
ROCFT recuperació puntuació, PE	Mitjana (DE)	8,79 (2,41)	6,92 (3,39)	0,017 ^{a*}
Escales i tests de llenguatge	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Denominació BNT, PE	Mitjana (DE)	12,18 (1,93)	12,30 (2,54)	0,860 ^a
<i>Token test</i> , PE	Mitjana (DE)	11,88 (3,3)	9,57 (2,69)	0,004 ^{a***}
Escales i tests d'atenció i memòria de treball	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
SDMT, PE	Mitjana (DE)	8,62 (2,36)	8,29 (2,43)	0,589 ^a
TMT-A, PE	Mitjana (DE)	7,66 (3,03)	7,00 (2,98)	0,561 ^a
Dígits directes, PE	Mitjana (DE)	10,56 (2,59)	10,52 (2,92)	0,940 ^a
Dígits inversos, PE	Mitjana (DE)	11,23 (2,44)	10,55 (3,07)	0,296 ^a
Escales i tests de funcions visuoespacials	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Figures de Poppelreuter	Mitjana (DE)	9,95 (0,23)	9,78 (0,61)	0,153 ^a
Relotges de Luria	Mitjana (DE)	3,63 (0,71)	3,63 (0,61)	0,976 ^a
Figures CERAD, còpia	Mitjana (DE)	10,06 (1,58)	9,54 (2,01)	0,255 ^a
Localització de nombres VOSP, PE	Mitjana (DE)	13,32 (4,68)	11,94 (5,26)	0,268 ^a
ROCFT còpia, tipus	Moda	4	1	0,491 ^b
ROCFT, puntuació de còpia, PE	Mitjana (DE)	10,32 (3,82)	9,92 (4,37)	0,405 ^a
Cubs WAIS-IV, PE	Mitjana (DE)	9,36 (2,91)	9,00 (3,18)	0,619 ^a

Escales i tests de funcions executives	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
TMT-B; PE	Mitjana (DE)	7,13 (3,21)	7,18 (3,55)	0,717 ^a
Fluència fonètica, PE	Mitjana (DE)	10,15 (2,64)	9,73 (2,57)	0,491 ^a
Fluència semàntica, PE	Mitjana (DE)	9,21 (3,50)	8,64 (3,10)	0,472 ^a
TOL, correctes, PE	Mitjana (DE)	9,84 (3,33)	9,03 (3,71)	0,339 ^a
TOL, temps d'execució, PE	Mitjana (DE)	8,47 (3,19)	7,00 (3,42)	0,067 ^a
<i>Closing in</i> en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	13/26 (33,3%)	14/19 (43,4%)	0,427 ^b
Perseverança en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	7/32 (17,9%)	8/25 (24,2%)	0,512 ^b
Alternança motora de Luria, correctes	Mitjana (DE)	27,57 (10,17)	27,94 (12,27)	0,891 ^a
Alternança motora de Luria, errors	Mitjana (DE)	2,00 (2,43)	2,41 (3,64)	0,583 ^a
Ritmes, encerts	Mitjana (DE)	2,95 (1,59)	2,61 (1,80)	0,400 ^a
Ritmes, errors d'inhibició	Mitjana (DE)	2,42 (2,49)	3,12 (4,05)	0,377 ^a

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de khi-quadrat

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; RAVLT, *Rey Auditory Verbal Learning Test*; Figures CERAD, subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; ROCFT, *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*; Denominació BNT, Subtest de denominació *Boston naming test*; SDMT; *Symbol Digit Modalities Test*; TMT-A, *Trail Making Test Part A*; Localització de nombres VOSP, subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery*; Cubs WAIS-IV, subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV*; TMT-B, *Trail Making Test Part B*; TOL, *Tower of London Test*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.11 Comparació de les escales i tests de trastorns psiquiàtrics basals dels dos grups de tractament analitzats

Escala i tests psiquiàtrics	Estadístic	Musicoteràpia	Entr. cognitiu	Valor p
		n=39	n=33	
Ansietat HADS, sí/no	Proporció (%)	5/33 (13,2%)	7/2 (21,2%)	0,366 ^a
Depressió HADS, sí/no	Proporció (%)	3/35 (7,9%)	4/29 (12,1%)	0,551 ^a
Depressió BDI, sí/no	Proporció (%)	5/29 (12,8%)	11/17 (39,3%)	0,028 ^{a*}
Apatia AS, sí/no	Proporció (%)	16/22 (42,1%)	19/14 (57,6%)	0,193 ^a
Apatia AS	Mitjana (DE)	12,72 (7,88)	15,18 (7,10)	0,171 ^b
Depressió HADS	Mitjana (DE)	4,9 (3,36)	5,24 (3,56)	0,697 ^b
Depressió BDI	Mitjana (DE)	9,56 (6,12)	12,86 (10,02)	0,116 ^b
Ansietat HADS	Mitjana (DE)	5,85 (3,73)	7,03 (4,20)	0,210 ^b
Ansietat ISRA total, percentil	Mitjana (DE)	42,27 (32,48)	55,46 (30,88)	0,111 ^b
Ansietat, ISRA factor 1, percentil (avaluació)	Mitjana (DE)	49,18 (30,45)	59,89 (31,16)	0,114 ^b
Ansietat ISRA factor 2, percentil (interacció social)	Mitjana (DE)	35,45 (30,47)	49,57 (33,11)	0,008 ^{b**}
Ansietat ISRA factor 3, percentil (fòbic)	Mitjana (DE)	51,79 (31,20)	61,39 (30,44)	0,230 ^b
Ansietat ISRA factor 4, percentil (quotidià)	Mitjana (DE)	51,97 (28,45)	65,82 (26,82)	0,057 ^b
FrSBe apatia PT	Mitjana (DE)	66,08 (15,83)	77,44 (19,83)	0,011 ^{b*}
FrSBe desinhibició PT	Mitjana (DE)	52,79 (13,01)	64,69 (15,52)	0,001 ^{b**}
FrSBe disfunció executiva PT	Mitjana (DE)	56,90 (14,22)	70,19 (17,51)	0,001 ^{b**}
FrSBe total PT	Mitjana (DE)	60,18 (14,80)	74,19 (18,68)	0,001 ^{b**}

^a Prova de khi-quadrat; ^b Prova t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE: desviació estàndard; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*; AS, *Starkstein Apathy Scale*; ISRA, Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat; FrSBe, *Frontal System Behaviour*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.12 Comparació de les escales i tests de qualitat de vida basals dels dos grups de tractament analitzats

Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
EQ-5D VAS	Mitjana (DE)	67,33 (15,87)	64,09 (18,26)	0,423 ^a
PDQ-39 total, %	Mediana (RIQ)	21,66 (14,99-27,65)	20,00 (15,28-34,10)	0,955 ^b
PDQ-39 mobilitat, %	Mediana (RIQ)	22,50 (10,00-43,75)	27,50 (5,00-48,75)	0,904 ^b
PDQ-39 AVD, %	Mediana (RIQ)	16,66 (11,46-25,00)	16,60 (4,16-41,64)	0,627 ^b
PDQ-39 ben. em., %	Mediana (RIQ)	25,00 (12,50-38,53)	25,00 (6,25-52,05)	0,607 ^b
PDQ-39 estigm., %	Mediana (RIQ)	6,25 (0,00-14,05)	6,25 (0,00-21,88)	0,790 ^b
PDQ-39 recolz. social, %	Mediana (RIQ)	8,32 (0,00-33,31)	0,00 (0,00-29,15)	0,726 ^b
PDQ-39 estat cognitiu, %	Mediana (RIQ)	25,00 (12,50-37,50)	25,00 (6,25-31,25)	0,397 ^b
PDQ-39 comunicació, %	Mediana (RIQ)	8,30 (0,00-18,75)	8,33 (0,00-25,00)	0,730 ^b
PDQ-39 dolor, %	Mediana (RIQ)	41,60 (16,66-50,00)	33,30 (16,60-45,83)	0,193 ^b

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de Mann-Whitney

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; EQ-5D VAS, escala visual analògica de salut de la *Euro-Qol-5D*; PDQ-39, *Parkinson's Disease Questionnaire*; AVD, activitats bàsiques de la vida diària; ben. em., benestar emocional; estigm., estigmatització; recolz. social, recolzament social

Taula 5.13 Comparació de les escales i tests funcionals basals dels dos grups de tractament analitzats

Escales funcionals	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
S&E on	Mitjana (DE)	81,79 (12,95)	83,03 (12,87)	0,687 ^a
S&E off	Mitjana (DE)	69,47 (15,08)	60,00 (22,16)	0,210 ^a
PDCFRS	Mediana (RIQ)	2,00 (1,00-4,00)	5,50 (1,25-10,35)	0,011 ^{b*}
IDDD cura personal	Mitjana (DE)	16,50 (0,97)	17,70 (1,88)	0,097 ^b
IDDD activitats complexes	Mitjana (DE)	18,83 (2,82)	22,23 (5,02)	0,078 ^b
IDDD total	Mitjana (DE)	35,33 (3,19)	39,93 (6,69)	0,072 ^b

^a Prova t de Student per a dades independents; ^b Prova de Mann-Whitney

S&E, *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*; IDDD, *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

5.4.5 Característiques del grup de pacients analitzat mitjançant ressonància cerebral

Un total de 8 pacients que van realitzar musicoteràpia i 7 pacients que van realitzar entrenament cognitiu tenien dades de neuroimatge disponibles pre- i postteràpia. La mitjana de temps que va transcórrer entre les dues adquisicions va ésser de 2,05 mesos.

Els grups analitzats mitjançant ressonància cerebral eren equivalents en característiques demogràfiques i clíniques, com es pot observar en les Taules 5.14 i 5.15.

Taula 5.14 Comparació de les característiques demogràfiques i clíniques basals dels dos grups de tractament analitzats mitjançant ressonància cerebral

Variabls demogràfiques i clíniques	Estadístic	Musicoteràpia n=8	Entr. cognitiu n=7	Valor p
Sexe, home/dona	Nombre (percentatge)	3/5 (37,5/62,5%)	4/3 (57,1/42,9%)	0,447 ^a
Escolaritat, anys	Mitjana (DE)	13,38 (5,29)	14,00 (5,69)	0,829 ^a
Edat a l'inici de l'estudi, anys	Mitjana (DE)	71,50 (5,78)	71,19 (6,76)	0,924 ^a
Temps d'evolució de la malaltia, anys	Mitjana (DE)	10,44 (3,62)	9,75 (3,94)	0,727 ^a
Dosi equivalent de levodopa, mg/dia	Mitjana (DE)	1039,75 (298,11)	912,57 (346,12)	0,458 ^a
Tractament amb levodopa	Nombre (%)	8 (100%)	7 (100%)	1.000 ^a
Tractament amb agonistes	Nombre (%)	7 (87,5%)	6 (85,7%)	0,919 ^a
Resposta fluctuant a la medicació	Nombre (%)	7 (87,5%)	5 (71,4%)	0,438 ^a
CN/DCL/D	Nombre (%)	4/3/1 (50,0/37,5/12,5%)	4/2/1 (57,1/28,6/14,3%)	0,935 ^a
Trastorn subjectiu de la marxa*	Nombre (%)	7 (87,5%)	7 (100,0%)	0,333 ^a

^a Prova de khi-quadrat; ^b Prova t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; CN, cognitivament normals; DCL, deteriorament cognitiu lleu; D, demència

Igualment, ambdós grups no tenien diferències significatives en els paràmetres de la marxa i en les escales cognitives a nivell basal. En canvi, en característiques motores i psiquiàtriques eren equivalents excepte en les següents variables, que mostraven un pitjor estat motor i una major ansietat en el grup d'entrenament cognitiu.

Taula 5.15 Variables significativament diferents entre els grups de tractament analitzats mitjançant ressonància cerebral

Variables significativament diferents	Estadístic	Musicoteràpia n=8	Entr. cognitiu n=7	Valor p
CGI-S bloquejos pacient	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-1,75)	3,00 (2,00-4,00)	0,031 ^{a*}
ABC,%	Mitjana (DE)	84,69 (9,27)	67,59 (21,08)	0,027 ^{a*}
RSGE-PD exploració	Mitjana (DE)	5,62 (2,50)	9,60 (3,21)	0,029 ^{a*}
Ansietat ISRA total, percentil	Mitjana (DE)	32,50 (31,85)	78,80 (17,52)	0,013 ^b
Ansietat, ISRA factor 1, percentil (avaluació)	Mitjana (DE)	26,88 (24,92)	69,00 (26,08)	0,014 ^{b*}
Ansietat ISRA factor 2, percentil (interacció social)	Mitjana (DE)	33,13 (32,94)	76,80 (24,67)	0,028 ^{b*}
Ansietat ISRA factor 3, percentil (fòbic)	Mitjana (DE)	35,63 (31,10)	83,00 (11,51)	0,008 ^{b*}
Ansietat ISRA factor 4, percentil (quotidià)	Mitjana (DE)	47,50 (28,16)	83,80 (11,61)	0,020 ^{b*}
PDCFRS	Mediana (RIQ)	2,50 (1,00-4,75)	6,00 (5,00-9,00)	0,015 ^{a*}

^a Prova de Mann-Whitney; ^b Prova t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; CGI-S, *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*; ABC, *Activities specific balance confidence scale*; RSGE-PD, *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*; ISRA, Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

5.5 Comparació de la marxa pre- i postteràpia

5.5.1 Comparació de la marxa pre- i postteràpia dins de cada grup

En la marxa simple, el grup de musicoteràpia presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle i en la variabilitat del temps de pas (Taula 6.16).

Taula 5.16 Comparació de la marxa simple pre- i postmusicoteràpia

Paràmetres marxa s. en musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	109,62 (32,87)	110,76 (29,21)	0,706 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	56,4 (11,62)	58,29 (11,45)	0,154 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	41,95 (6,44)	43,05 (5,75)	0,040 ^{a*} (d = 0,17)
CV L. de pas, %	Mitjana (DE)	6,08 (4,11-18,59)	5,85 (4,19-19,47)	0,121 ^a
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	5,30 (3,63-18,82)	8,02 (4,14-27,73)	0,014 ^{b*}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	7,74 (4,53-30,50)	10,72 (5,13-40,77)	0,283 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa simple, el grup d'entrenament cognitiu presentava un augment significatiu en la variabilitat de longitud de pas, temps de pas i temps d'oscil·lació (Taula 5.17).

Taula 5.17 Comparació de la marxa simple pre- i postentrenament cognitiu

Paràmetres marxa s. en Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	110,08 (32,79)	108,35 (29,93)	0,539 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	57,62 (11,83)	56,92 (12,36)	0,481 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	42,35 (5,73)	43,26 (7,00)	0,401 ^a

Paràmetres marxa s. en Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	4,65 (3,25-14,80)	6,29 (4,01-18,11)	0,008 ^{b**}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	4,38 (3,67-19,23)	8,38 (3,64-22,59)	0,036 ^{b*}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	5,47 (4,26-23,33)	8,31 (4,81-40,84)	0,023 ^{b*}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa amb doble tasca motora, el grup de musicoteràpia presentava un augment significatiu de la longitud de pas i de la proporció d'oscil·lació dins del cicle (Taula 5.18).

Taula 5.18 Comparació de la marxa amb doble tasca motora pre- i postmusicoteràpia

Paràmetres marxa dtm. en musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	111,09 (30,80)	112,38 (33,03)	0,706 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	54,84 (12,73)	57,80 (12,64)	0,028 ^{a*} (d= 0,23)
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	40,65 (6,43)	42,96 (8,63)	0,006 ^{a**} (d= 0,36)
CV L. de pas, %	Mitjana (DE)	6,18 (4,03-18,04)	6,58 (4,16-19,01)	0,780 ^b
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,57 (3,43-23,44)	5,96 (3,27-18,97)	0,706 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	7,12 (5,09-27,96)	7,94 (4,62-39,60)	0,900 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa dtm., marxa amb doble tasca motora; PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa amb doble tasca motora, el grup d'entrenament cognitiu presentava un augment significatiu de la proporció d'oscil·lació dins del cicle (Taula 5.19).

Taula 5.19 Comparació de la marxa amb doble tasca motora pre- i postentrenament cognitiu

Paràmetres marxa dtm. en Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	112,99 (35,28)	112,41 (32,25)	0,836 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	59,23 (14,41)	57,53 (16,78)	0,434 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	42,17 (7,22)	43,65 (8,72)	0,031 ^{a*} (d= 0,20)
CV L. de pas, %	Mitjana (DE)	5,73 (3,57-27,01)	6,59 (4,26-15,25)	0,195 ^b
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	9,31 (4,49-39,29)	7,25 (4,53-18,89)	0,526 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	6,26 (4,69-24,49)	6,66 (5,06-24,69)	0,950 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa dtm., marxa amb doble tasca motora; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0.01$

En la marxa amb doble tasca cognitiva, en el grup de musicoteràpia no hi havia diferències significatives entre la pre- i la postteràpia (Taula 5.20).

Taula 5.20 Comparació de la marxa amb doble tasca cognitiva pre- i postmusicoteràpia

Paràmetres marxa dtc. en musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	101,41 (35,40)	100,42 (32,40)	0,763 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	54,91 (12,61)	57,40 (12,08)	0,115 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	41,52 (6,96)	43,16 (6,33)	0,061 ^a
CV L. de pas, %	Mitjana (DE)	6,92 (4,80-28,70)	6,71 (4,70-33,49)	0,727 ^a
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	13,69 (4,32-36,00)	10,05 (5,35-33,14)	0,823 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	10,43 (5,19-52,54)	10,26 (6,53-49,78)	0,802 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa dtc., marxa amb doble tasca cognitiva; PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

En la marxa amb doble tasca cognitiva, el grup d'estimulació presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació i en la variabilitat de la longitud de pas (Taula 5.21).

Taula 5.21 Comparació de la marxa amb doble tasca cognitiva pre- i postteràpia en entrenament cognitiu

Paràmetres marxa dtc. en Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	100,41 (31,34)	101,36 (36,46)	0,797 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	57,93 (13,34)	58,07 (15,57)	0,943 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	41,14 (4,92)	44,10 (9,72)	0,003 ^{a**} (d= 0,60)
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,54 (4,42-13,32)	8,87 (4,49-44,64)	0,005 ^{b**}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	9,35 (5,35-35,11)	9,81 (4,88-35,83)	0,272 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	8,37 (5,90-24,20)	9,49 (5,27-56,26)	0,095 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa dtc., marxa amb doble tasca cognitiva; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

5.5.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament

No es detectaven diferències significatives entre grups, tot i que hi havia una tendència a un augment de la longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora en el grup de musicoteràpia. En conjunt, en els dos grups hi havia un augment significatiu de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca cognitiva, així com una tendència a l'augment d'aquest paràmetre en les altres modalitats de la marxa (Taulas 5.22 i 5.23).

Taula 5.22 Comparació dels paràmetres de les diferents modalitats de marxa pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Paràmetres de la marxa	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Significacions	
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMC n=39	PostEC n=33		Tractament	Evolució x tractament
Velocitat s, cm/s	109,62 (32,87)	110,08 (32,79)	110,76 (29,21)	108,35 (29,93)	0,932	0,891	0,491
Longitud de pas s, cm	56,4 (11,62)	57,62 (11,83)	58,29 (11,45)	56,92 (12,36)	0,402	0,977	0,127
Osc. dins del cicle s, %	41,95 (6,44)	42,35 (5,73)	43,05 (5,75)	43,26 (7,00)	0,079 (d = 0,16)	0,821	0,859
Velocitat dtm., s	111,09 (30,80)	112,99 (35,28)	112,38 (33,03)	112,41 (32,25)	0,846	0,897	0,678
Longitud de pas dtm., cm	54,84 (12,73)	59,23 (14,41)	57,80 (12,64)	57,53 (16,78)	0,497	0,510	0,058 (d = 0,34*)
Osc. dins del cicle dtm., %	40,65 (6,43)	42,17 (7,22)	42,96 (8,63)	43,65 (8,72)	0,060 (d = 0,28)	0,474	0,686
Velocitat dtc., s	101,41 (35,40)	100,41(31,34)	100,42 (32,40)	101,36 (36,46)	0,967	0,997	0,693
Longitud de pas dtc., cm	54,91 (12,61)	57,93 (13,34)	57,40 (12,08)	58,07 (15,57)	0,263	0,528	0,356
Osc. dins del cicle dtc., %	41,52 (6,96)	41,14 (4,92)	43,16 (6,33)	44,10 (9,72)	0,021* (d = 0,37)	0,843	0,497

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; s., en marxa simple; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; dtm., en marxa amb doble tasca motora; dtc., en marxa amb doble tasca cognitiva

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.23 Comparació de les diferències dels paràmetres de les diferents modalitats de marxa pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Paràmetres de la marxa	Estadístic	Musicoteràpia	Entr. cognitiu	Valor p
		n=39	n=33	
Dif. CV L. de pas s., %	Mediana (RIQ)	1,21 (-1,93-7,74)	0,96 (-0,17-13,05)	0,591 ^a
Dif. CV T. de pas s., %	Mediana (RIQ)	2,63 (-0,92-14,84)	1,41 (-2,45-14,68)	0,923 ^a
Dif. CV T. d'oscil·lació s., %	Mediana (RIQ)	1,65 (-4,91-14,02)	3,44 (-1,7-28,24)	0,357 ^a
Dif. CV L. de pas dtm., %	Mediana (RIQ)	0,57 (-3,16-6,28)	1,01 (-0,57-7,84)	0,516 ^a
Dif. CV T. de pas dtm., %	Mediana (RIQ)	-0,40 (-12,88-8,41)	-0,33 (-16,69-10,32)	0,906 ^a
Dif. CV T. d'oscil·lació dtm., %	Mediana (RIQ)	-0,52 (-10,33-30,61)	0,30 (-4,08-8,13)	0,852 ^a
Dif. CV L. de pas dtc. %	Mediana (RIQ)	0,02 (-6,16-18,11)	2,50 (-0,95-18,11)	0,150 ^a
Dif. CV T. de pas dtc., %	Mediana (RIQ)	0,80 (-14,27-14,69)	0,85 (-3,10-17,94)	0,576 ^a
Dif. CV T. d'oscil·lació dtc., %	Mediana (RIQ)	0,67 (-13,50-20,92)	0,36 (-1,66-22,88)	0,500 ^a

^a Prova de Mann-Whitney

Dif. diferència; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; s., en marxa simple; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació; dtm., en marxa amb doble tasca motora; dtc., en marxa amb doble tasca cognitiva

5.5.3 Figures comparant la marxa pre- i postteràpia en els dos grups de tractament

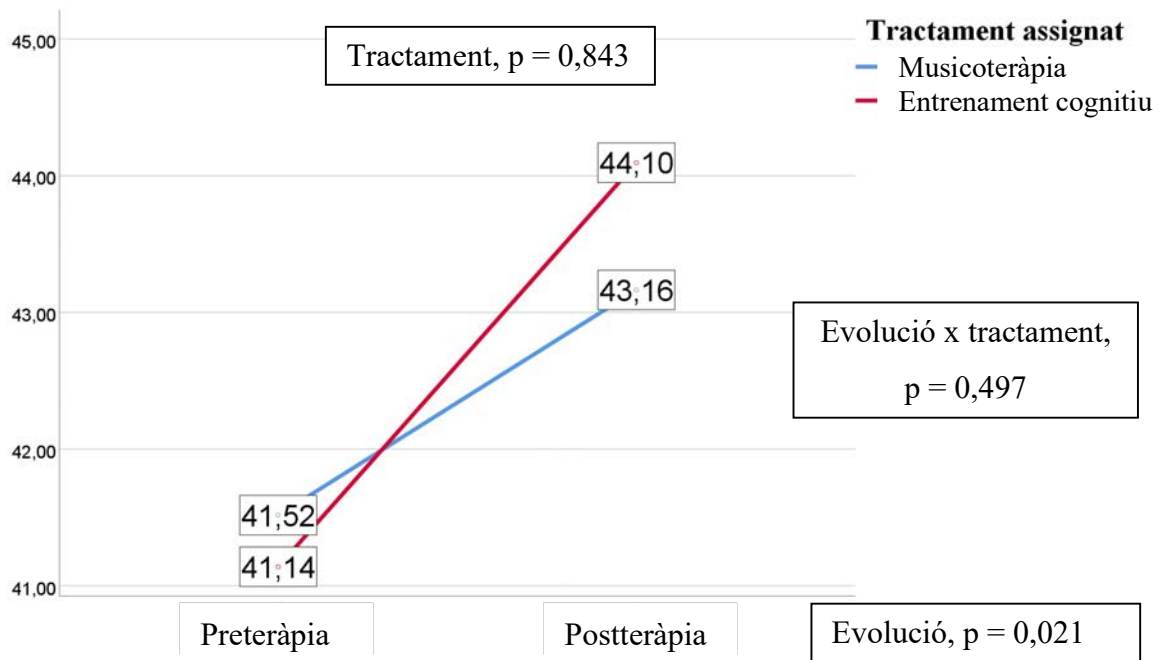


Fig. 5.5 Comparació de l'evolució de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca cognitiva en els dos grups de tractament

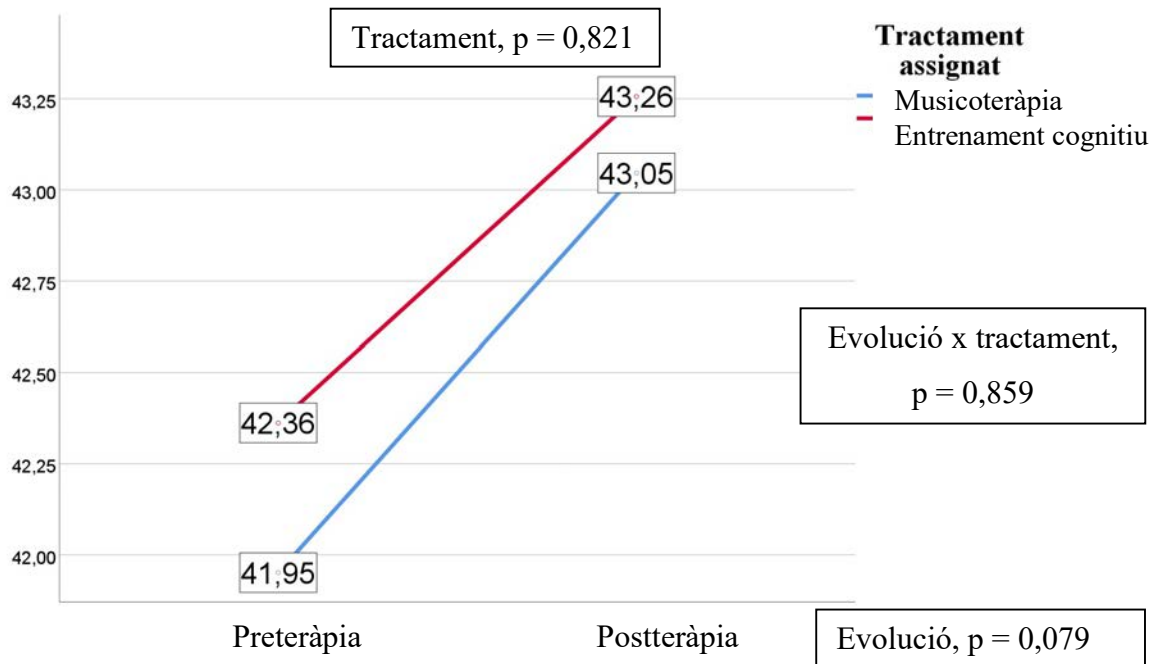


Fig. 5.6 Comparació de l'evolució de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa simple en els dos grups de tractament

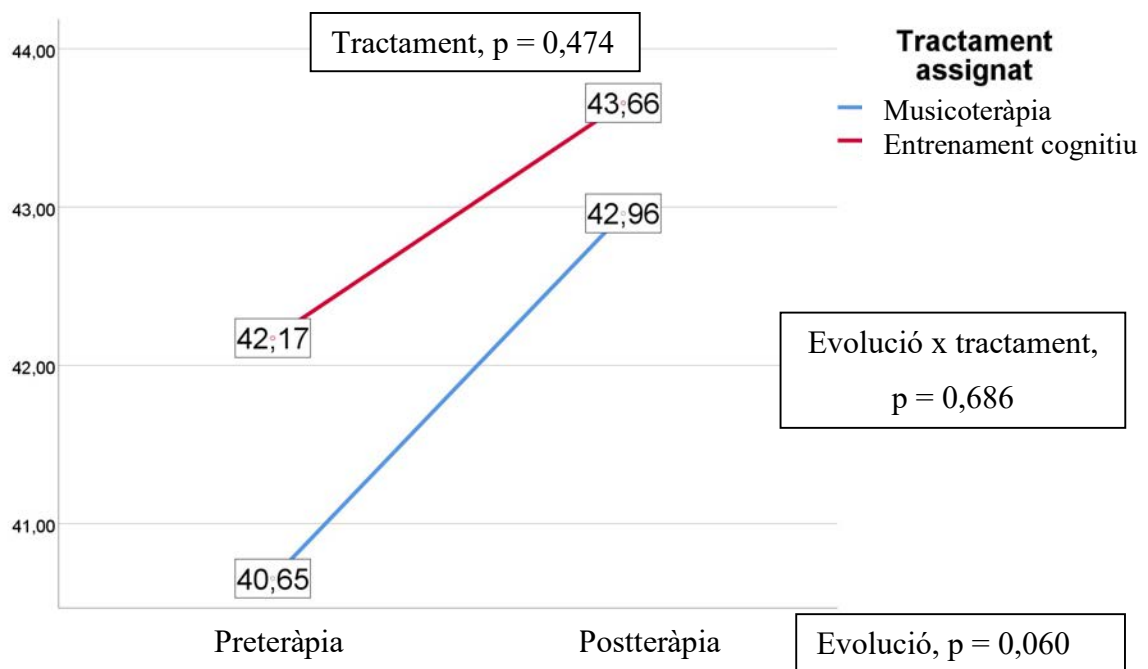


Fig. 5.7 Comparació de l'evolució de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca motora en els dos grups de tractament

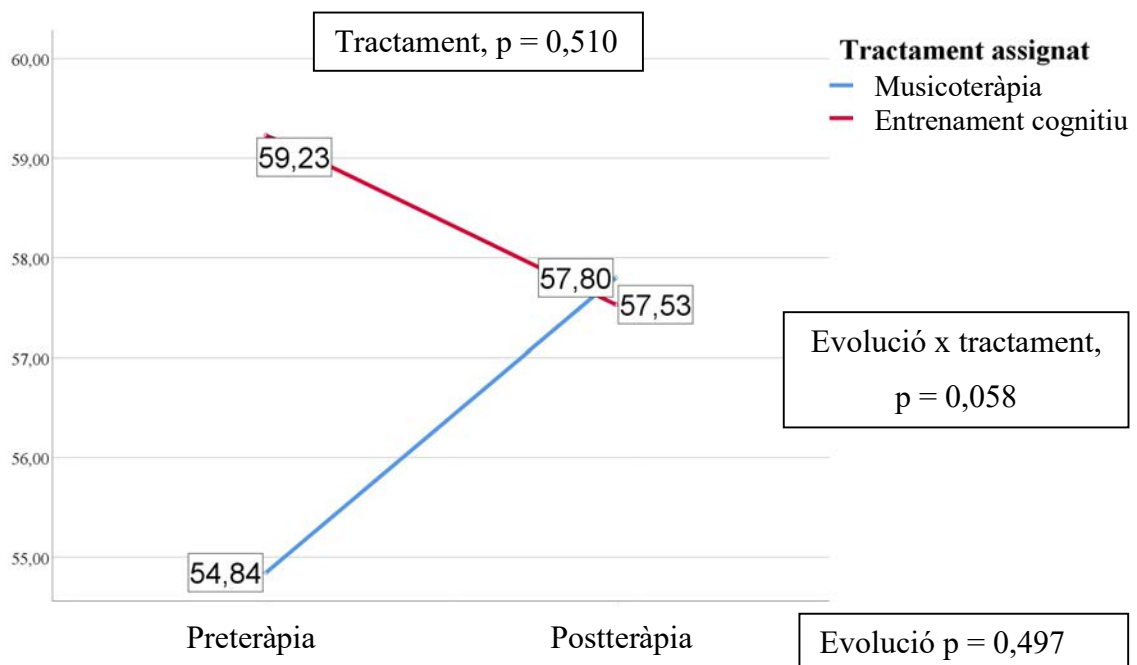


Fig. 5.8 Comparació de l'evolució de la longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora en els dos grups de tractament

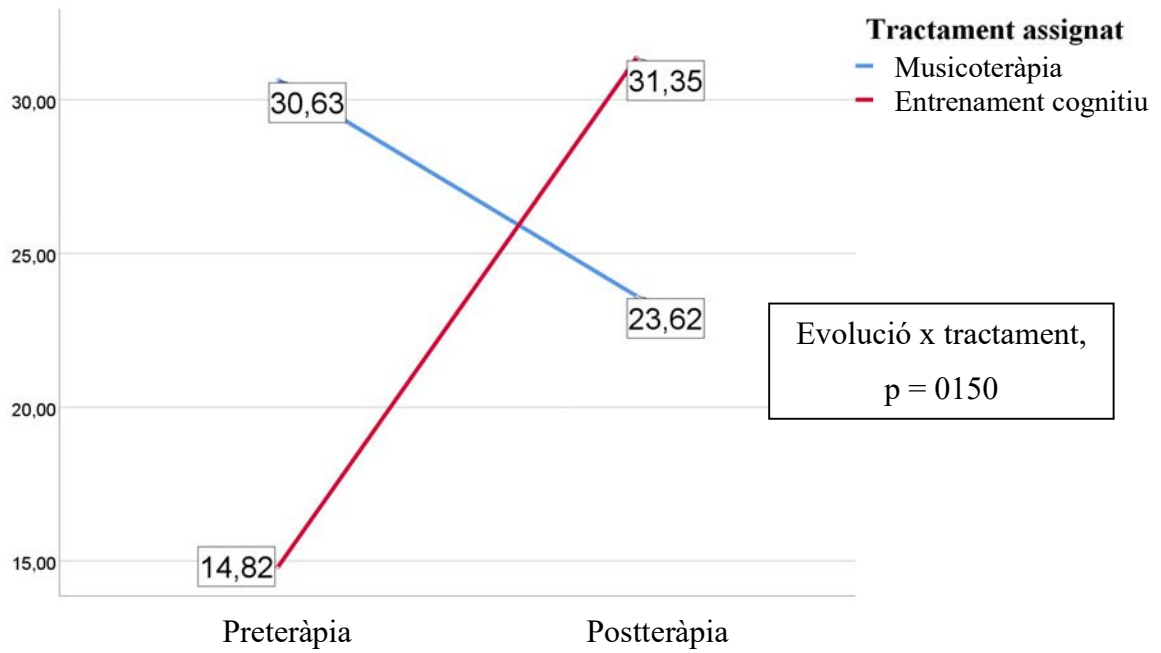


Fig. 5.9 Comparació de l'evolució del coeficient de variabilitat de la longitud de pas en la marxa amb doble tasca cognitiva en els dos grups de tractament

5.6 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia

5.6.1 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia dins de cada grup

En el grup de musicoteràpia l'únic paràmetre motor amb diferència significativa entre el valor pre-i postteràpia era el domini funcional de l'escala RSGE-PD, que disminuïa. Es detectava una tendència a la disminució de la puntuació en l'escala BBS i una tendència l'augment de la puntuació en els dominis d'equilibri i d'aixecar-se de la cadira de l'escala SPPB (Taula 5.24).

Taula 5.24 Comparació de l'estat motor pre i postmusicoteràpia

Variables motores musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Hores off	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-2,50)	0,25 (0,00-3,31)	0,109 ^a
CGI-S marxa pacient	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,726 ^a
CGI-S bloquejos pacient	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-3,00)	0,236 ^a
CGI-S festinació pacient	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,776 ^a
CGI-S equilibri pacient	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,681 ^a
CGI-S marxa avaluador	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,704 ^a
CGI-S bloquejos avaluador	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	0,323 ^a
CGI-S festinació avaluador	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,000 ^a
CGI-S equilibri avaluador	Mediana (RIQ)	2,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,00-3,00)	0,808 ^a
FESI	Mitjana (DE)	25,62 (10,77)	24,89 (8,46)	0,472 ^b
ABC, %	Mitjana (DE)	79,11 (18,89)	79,48 (17,75)	0,649 ^b
RSGE-PD total	Mitjana (DE)	21,24 (13,35)	19,18 (10,84)	0,062 ^b (d= 0,15)
RSGE-PD socioeconòmic	Mitjana (DE)	3,35 (3,12)	3,41 (2,66)	0,857 ^b
RSGE-PD funcional	Mitjana (DE)	10,12 (7,31)	8,53 (5,48)	0,039 ^{b*} (d = 0,22)
RSGE-PD complicacions	Mitjana (DE)	1,29 (1,22)	1,35 (1,41)	0,644 ^b
RSGE-PD exploració	Mitjana (DE)	6,53 (3,74)	5,88 (3,57)	0,100 ^b

Variables motores musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
FOGQ	Mitjana (DE)	5,41 (5,12)	4,95 (4,17)	0,788 ^b
TUG s., s	Mitjana (DE)	10,57 (5,51)	11,32 (9,12)	0,256 ^b
TUG dtm., s	Mitjana (DE)	11,70 (7,50)	13,21 (13,32)	0,168 ^b
TUG dtc., s	Mitjana (DE)	12,57 (7,72)	12,88 (10,65)	0,637 ^b
TUG dtmc., s	Mitjana (DE)	13,77 (11,22)	14,68 (13,17)	0,106 ^b
BBS	Mitjana (DE)	51,36 (8,27)	50,82 (8,79)	0,055 ^b (d = 0,07)
Bloquejos en girs, sí/no	Nombre (%)	5/34 (12,8/87,2%)	6/32 (15,8/84,2%)	1,000 ^c
Temps del bloqueig més prolongat	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,726 ^a
Temps total bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001-<0,001)	0,263 ^a
Nombre de bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-<0,001)	<0,001 (<0,001-<0,001)	0,301 ^a
MDS-UPDRS I	Mitjana (DE)	9,95 (4,97)	10,53 (5,25)	0,567 ^b
MDS-UPDRS II	Mitjana (DE)	10,18 (5,74)	10,71 (6,85)	0,736 ^b
MDS-UPDRS III	Mitjana (DE)	40,31 (8,92)	41,28 (10,20)	0,247 ^b
MDS-UPDRS IV	Mitjana (DE)	3,26 (3,34)	3,05 (3,38)	0,365 ^b
H&Y on	Mediana (RIQ)	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	1,000 ^a
H&Y off	Mediana (RIQ)	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (2,00-3,00)	1,000 ^a
SPPB total	Mitjana (DE)	9,69 (2,54)	9,62 (2,18)	0,755 ^b
SPPB equilibri	Mitjana (DE)	3,36 (1,04)	3,54 (0,97)	0,051 ^b (d = 0,17)
SPPB marxa	Mitjana (DE)	3,74 (0,75)	3,85 (0,43)	0,324 ^b
SPPB aixecar-se de la cadira	Mitjana (DE)	2,59 (1,43)	2,23 (1,31)	0,051 ^b (d= 0,25)

^aProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; ^bProva t de Student per a dades aparellades; ^cProva de McNemar; d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; CGI-S, *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*; FESI, *Falls efficacy scale international*; ABC, *Activities specific balance confidence scale*; RSGE-PD, *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*; FOGQ, *Freezing of Gait Questionnaire*; TUG s., *Timed Up and Go test en marxa simple*; TUG dtm., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca motora*; TUG dtc., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca motora i cognitiva*; TUG dtmc., *Timed Up and Go test en marxa amb doble tasca motora i cognitiva*; BBS, *Berg Balance Scale*; MDS-MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; H&Y, *escala de Hoehn i Yahr*; SPPB, *Short Physical Performance Battery*

En el grup d'entrenament cognitiu hi havia disminucions significatives en la festinació valorada en l'escala CSGI, el qüestionari FOGQ, i el temps de realització de totes les modalitats del test TUG. Hi havia un augment significatiu en la part III de l'escala MDS-UPDRS. Es detectava una tendència a la disminució de la puntuació dels bloquejos valorats per l'avaluador mitjançant l'escala CGI-S (Taula 5.25).

Taula 5.25 Comparació de l'estat motor pre i postentrenament cognitiu

Variables motores Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Hores off	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- 2,44)	<0,001 (<0,001- 1,25)	0,109 ^a
CGI-S marxa pacient	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,899 ^a
CGI-S bloquejos pacient	Mediana (RIQ)	2,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	0,253 ^a
CGI-S festinació pacient	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,608 ^a
CGI-S equilibri pacient	Mediana (RIQ)	3,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,50-4,00)	0,265 ^a
CGI-S marxa avaluador	Mediana (RIQ)	3,00 (3,00-4,00)	4,00 (3,00-4,00)	0,928 ^a
CGI-S bloquejos avaluador	Mediana (RIQ)	2,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	0,075 ^a
CGI-S festinació avaluador	Mediana (RIQ)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,020 ^{a*}
CGI-S equilibri avaluador	Mediana (RIQ)	2,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,134 ^a
FESI	Mitjana (DE)	25,00 (11,02)	24,00 (8,91)	0,103 ^b
ABC, %	Mitjana (DE)	76,63 (19,77)	75,37 (21,10)	0,870 ^b
RSGE-PD total	Mitjana (DE)	20,43 (13,90)	21,04 (14,16)	0,636 ^b
RSGE-PD socioeconòmic	Mitjana (DE)	3,07 (3,13)	3,18 (2,65)	0,739 ^b
RSGE-PD funcional	Mitjana (DE)	8,79 (8,08)	9,36 (8,53)	0,513 ^b
RSGE-PD complicacions	Mitjana (DE)	1,18 (1,52)	1,21 (1,50)	0,892 ^b
RSGE-PD exploració	Mitjana (DE)	7,39 (3,18)	7,29 (3,08)	0,783 ^b
FOGQ	Mitjana (DE)	6,55 (5,06)	5,34 (3,65)	0,021 ^{b*} (d= 0,24)
TUG s., s	Mitjana (DE)	10,57 (4,09)	9,67 (3,00)	0,032 ^{b*} (d= 0,22)

Variables motores Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
TUG dtm., s	Mitjana (DE)	11,29 (4,27)	10,34 (3,82)	0,025 ^{b*} (d= 0,22)
TUG dtc., s	Mitjana (DE)	12,53 (4,85)	11,07 (4,31)	0,007 ^{b**} (d= 0,30)
TUG dtmc., s	Mitjana (DE)	13,15 (5,18)	11,80 (4,67)	0,028 ^{b*} (d= 0,26)
BBS	Mitjana (DE)	52,82 (3,75)	52,76 (3,93)	0,870 ^b
Bloquejos en girs, sí/no	Nombre (%)	6/27 (81,8/18,2%)	5/28 (84,8/15,2%)	1,000 ^c
Temps del bloqueig més prolongat	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,581 ^a
Temps total bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,416 ^a
Nombre de bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	1,000 ^a
MDS-UPDRS I	Mitjana (DE)	11,66 (7,53)	11,13 (7,32)	0,235 ^b
MDS-UPDRS II	Mitjana (DE)	11,25 (8,47)	11,94 (8,84)	0,635 ^b
MDS-UPDRS III	Mitjana (DE)	40,64 (10,01)	43,48 (10,89)	0,012 ^{b*} (d= 0,28)
MDS-UPDRS IV	Mitjana (DE)	3,12 (3,68)	2,87 (3,35)	0,526 ^b
H&Y on	Mitjana (DE)	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	1,000 ^b
H&Y off	Mitjana (DE)	3,00 (2,00-4,00)	2,00 (2,00-3,75)	1,000 ^b
SPPB total	Mitjana (DE)	9,97 (1,90)	3,70 (0,59)	0,150 ^b
SPPB equilibri	Mitjana (DE)	3,67 (0,74)	2,55 (1,23)	0,325 ^b
SPPB marxa	Mitjana (DE)	3,67 (0,60)	9,48 (2,72)	0,662 ^b
SPPB aixecar-se de la cadira	Mitjana (DE)	2,64 (1,14)	3,55 (0,90)	0,302 ^b

^aProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; ^bProva t de Student per a dades aparellades; ^c Prova de McNemar; d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; CGI-S, *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*; FESI, *Falls efficacy scale international*; ABC, *Activities specific balance confidence scale*; RSGE-PD, *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*; FOGQ, *Freezing of Gait Questionnaire*; TUG s., *Timed Up and Go test* en marxa simple; TUG dtm., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora; TUG dtc., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca cognitiva; TUG dtmc., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora i cognitiva; BBS, *Berg Balance Scale*; MDS-MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; H&Y, escala de Hoehn i Yahr; SPPB, *Short Physical Performance Battery*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

5.6.2 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament

Comparant els dos grups de tractament, el grup de la musicoteràpia tenia una tendència a l'augment de la puntuació en el domini funcional de l'escala RSGE-PD i un augment significatiu de la puntuació en el domini d'equilibri de l'escala SPPB. El grup de l'entrenament cognitiu tenia una reducció significativa de les hores off, dels bloquejos i de la festinació valorats mitjançant l'escala CGI-S per part de l'avaluador, i de la velocitat en la realització de les diferents modalitats del TUG. En conjunt, hi havia una tendència a una disminució de la puntuació en el qüestionari FOGQ, i augments de la puntuació en la part III de l'escala MDS-UPDRSIII i el domini d'aixecar-se de la cadira de l'escala SPPB (Taules 5.26 i 5.27).

Taula 5.26 Comparació de les diferències en l'estat motor pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Variables motores	Preteràpia Mitjana (DE)		Postteràpia Mitjana (DE)		Evolució	ANOVA Significacions	
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMC n=39	PostEC n=33		Tractament	Evolució x tractament
FESI	25,62 (10,77)	25,00 (11,02)	24,89 (8,46)	24,00 (8,91)	0,137	0,781	0,687
ABC	79,11 (18,89)	16,63 (19,77)	79,48 (17,75)	75,37 (21,10)	0,485	0,394	0,836
RSGE-PD total	21,24 (13,35)	20,43 (13,90)	19,18 (10,84)	21,04 (14,16)	0,301	0,871	0,110
RSGE-PD socioeconòmic	3,35 (3,12)	3,07 (3,13)	3,41 (2,66)	3,18 (2,65)	0,726	0,716	0,917
RSGE-PD funcional	10,12 (7,31)	8,79 (8,08)	8,53 (5,48)	9,36 (8,53)	0,280	0,888	0,061 (d= 0,28)

Variables motores	Preteràpia		Postteràpia		Evolució	ANOVA	
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)			Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMC n=39	PostEC n=33			
RSGE-PD complicacions	1,29 (1,22)	1,18 (1,52)	1,35 (1,41)	1,21 (1,50)	0,723	0,703	0,993
RSGE-PD exploració	6,53 (3,74)	7,39 (3,18)	5,88 (3,57)	7,29 (3,08)	0,144	0,178	0,328
FOGQ	5,41 (5,12)	6,55 (5,06)	4,95 (4,17)	5,34 (3,65)	0,085 (d=0,16)	0,312	0,142
TUG s, s	10,57 (5,51)	10,57 (4,09)	11,32 (9,12)	9,67 (3,00)	0,992	0,553	0,043* (d= 0,34*)
TUG dtm., s	11,70 (7,50)	11,29 (4,27)	13,21 (13,32)	10,34 (3,82)	0,535	0,389	0,049* (d= 0,40*)
TUG dtc., s	12,57 (7,72)	12,53 (4,85)	12,88 (10,65)	11,07 (4,31)	0,238	0,595	0,040* (0,27*)
TUG dtmc., s	13,77 (11,22)	13,15 (5,18)	14,68 (13,17)	11,80 (4,67)	0,749	0,437	0,006** (0,25*)
BBS	51,36 (8,27)	52,82 (3,75)	50,82 (8,79)	52,76 (3,93)	0,157	0,290	0,290
MDS-UPDRS I	9,95 (4,97)	11,66 (7,53)	10,53 (5,25)	11,13 (7,32)	0,624	0,346	0,188
MDS-UPDRS II	10,18 (5,74)	11,25 (8,47)	10,71 (6,85)	11,94 (8,84)	0,577	0,328	0,941
MDS-UPDRS III	40,31 (8,92)	40,64 (10,01)	41,28 (10,20)	43,48 (10,89)	0,007** (d= 0,20*)	0,578	0,164

Variables motores	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Significacions	
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMC n=39	PostEC n=33		Tractament	Evolució x tractament
SPPB total	9,69 (2,54)	9,97 (1,90)	9,62 (2,18)	9,48 (2,72)	0,193	0,888	0,315
SPPB equilibri	3,36 (1,04)	3,67 (0,74)	3,54 (0,97)	3,55 (0,90)	0,573	0,448	0,045* (d= 0,33)
SPPB marxa	3,74 (0,75)	3,67 (0,60)	3,85 (0,43)	3,70 (0,59)	0,281	0,377	0,575
SPPB aixecar-se de la cadira	2,59 (1,43)	2,64 (1,14)	2,23 (1,31)	2,55 (1,23)	0,074 (d= 0,18)	0,513	0,309

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; FESI, *Falls efficacy scale international*; ABC, *Activities specific balance confidence scale*; RSGE-PD, *Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's Disease-v 2.0*; FOGQ, *Freezing of Gait Questionnaire*; TUG s., *Timed Up and Go test* en marxa simple; TUG dtm., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora; TUG dtc., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca cognitiva; TUG dtmc., *Timed Up and Go test* en marxa amb doble tasca motora i cognitiva; BBS, *Berg Balance Scale*; MDS-MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society (MDS)-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; H&Y, escala de Hoehn i Yahr; SPPB, *Short Physical Performance Battery*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.27 Comparació de les diferències de les variables motores pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Variables motores diferència	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Dif. hores off	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001-0,81)	<0,001 (-1,00- <0,001)	0,039 ^{a*}
Dif. CGI-S M. pacient	Mediana (RIQ)	<0,001 (-1,00- 1,00)	<0,001 (-1,00-1,00)	0,788 ^a
Dif. CGI-S B. pacient	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- 1,00)	<0,001 (-0,50- <0,001)	0,116 ^a
Dif. CGI-S F. pacient	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,248 ^a
Dif. CGI-S E. pacient	Mediana (RIQ)	<0,001 (-1,00-1,00)	<0,001 (<0,001-1,00)	0,451 ^a
Dif. CGI-S M. avaluador	Mediana (RIQ)	<0,001(<0,001- 1,00)	<0,001 (-1,00- <0,001)	0,381 ^a
Dif. CGI-S B. avaluador	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (-1,00- <0,001)	0,025 ^{a*}
Dif. CGI-S F .avaluador	Mediana (RIQ)	<0,001(<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,038 ^{a*}
Dif. CGI-S E. avaluador	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001-1,00)	0,435 ^a
Dif. B. en girs, sí/no	Moda	0,00	0,00	0,672 ^b
Dif. T. del B. més prolongat	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	0,566 ^a
Dif. T. total bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	1,000 ^a
Dif. nombre de bloquejos	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001(<0,001- <0,001)	0,402 ^a
Dif. H&Y on	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	1,000 ^a
Dif. H&Y off	Mediana (RIQ)	<0,001 (<0,001- <0,001)	<0,001 (<0,001- <0,001)	1,000 ^a

^a Prova de Mann-Whitney; ^b Prova de khi-quadrat

Dif. diferència; RIQ, rang interquartil; CGI-S, *Clinical Global Impression Scale-Severity subscale*; M. Marxa; B., bloquejos; F., festinació; E, estabilitat; T., temps; H&Y, escala de Hoehn i Yahr

5.6.3 Figures comparant l'estat motor pre- i postteràpia en els dos grups de tractament

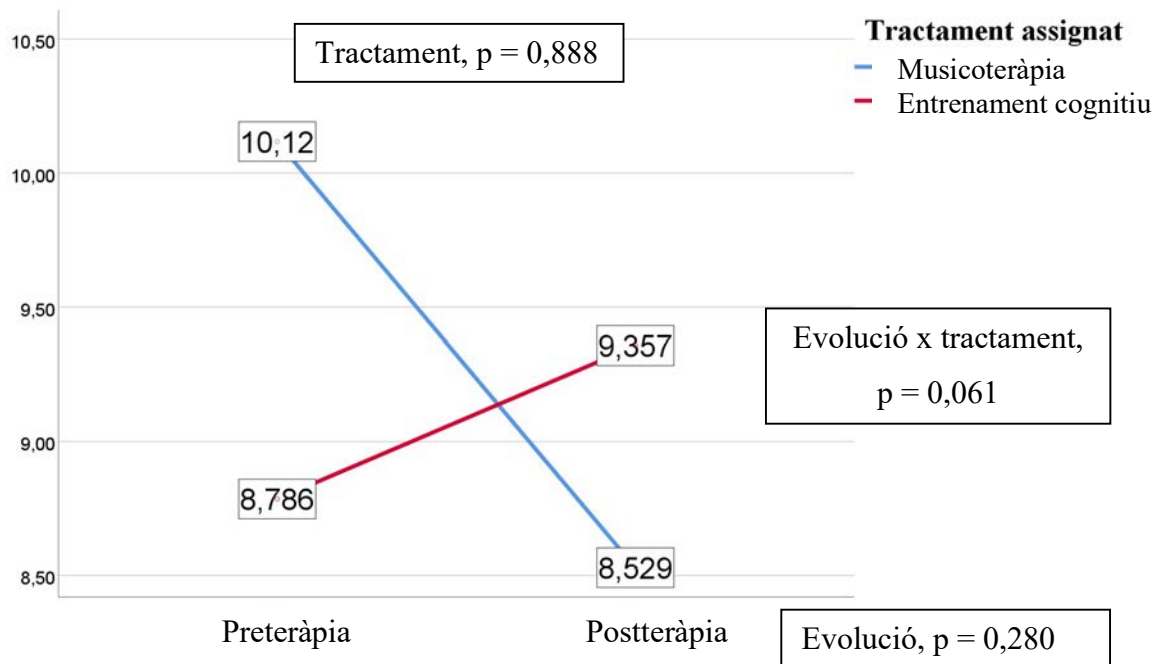


Fig. 5.10 Comparació de l'evolució de l'escala RSGE-PD, domini funcional, en els dos grups de tractament

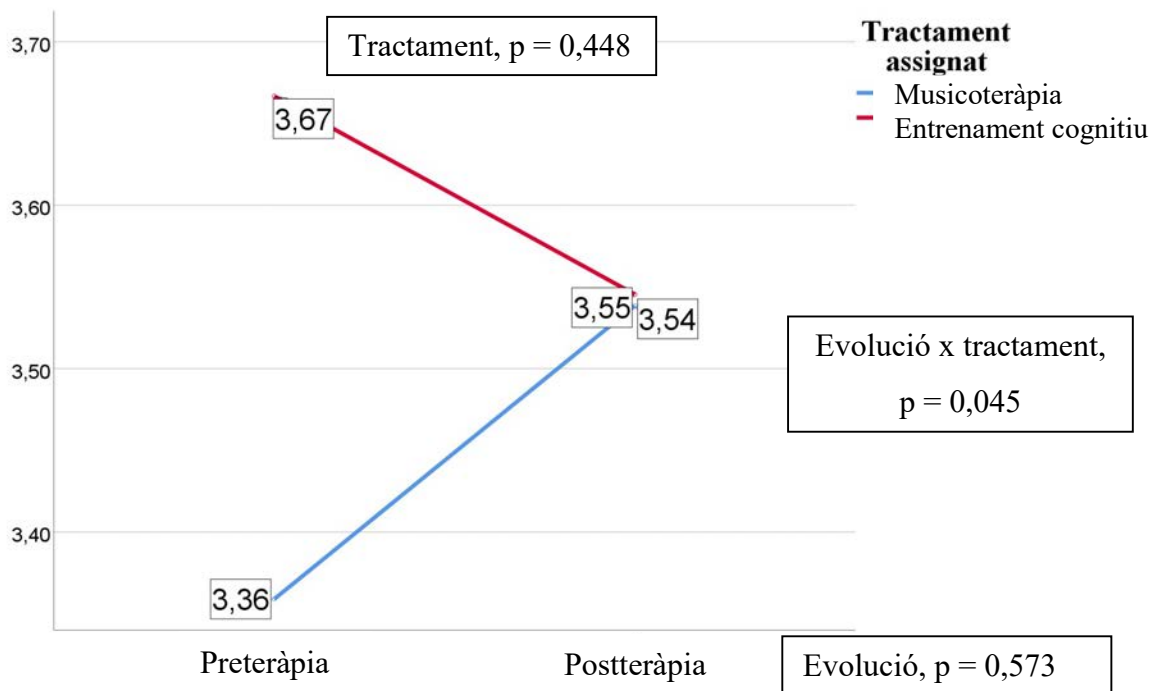


Fig. 5.11 Comparació de l'evolució del test SPPB, domini equilibri, en els dos grups de tractament

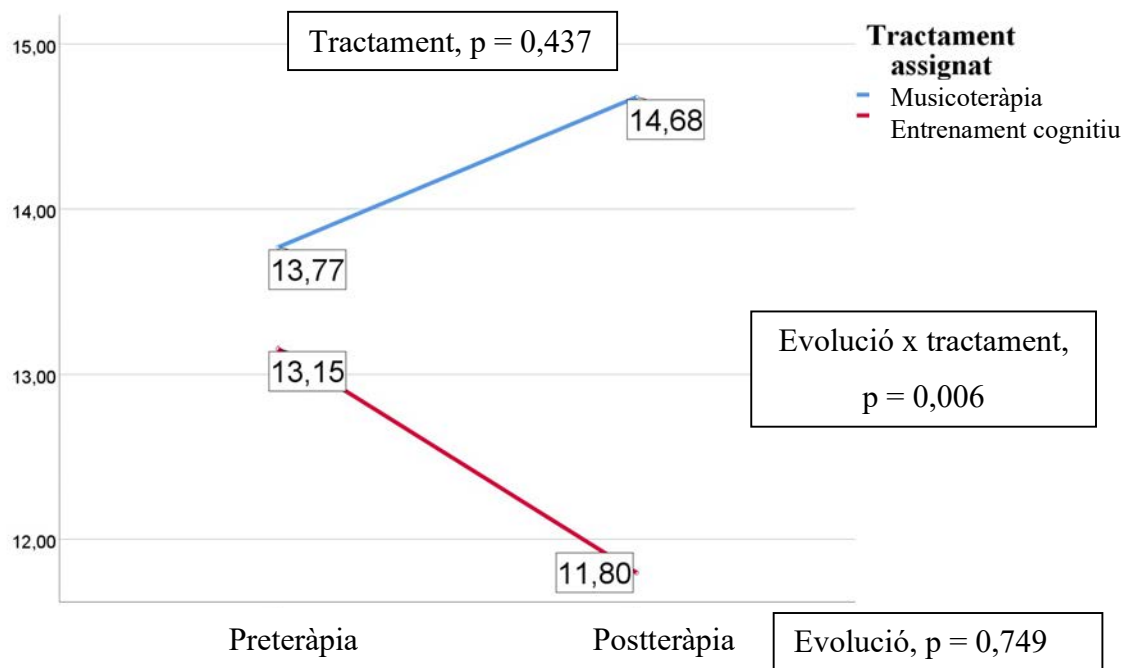


Fig. 5.12 Comparació de l'evolució de del test de TUG amb doble tasca motora i cognitiva en els dos grups de tractament

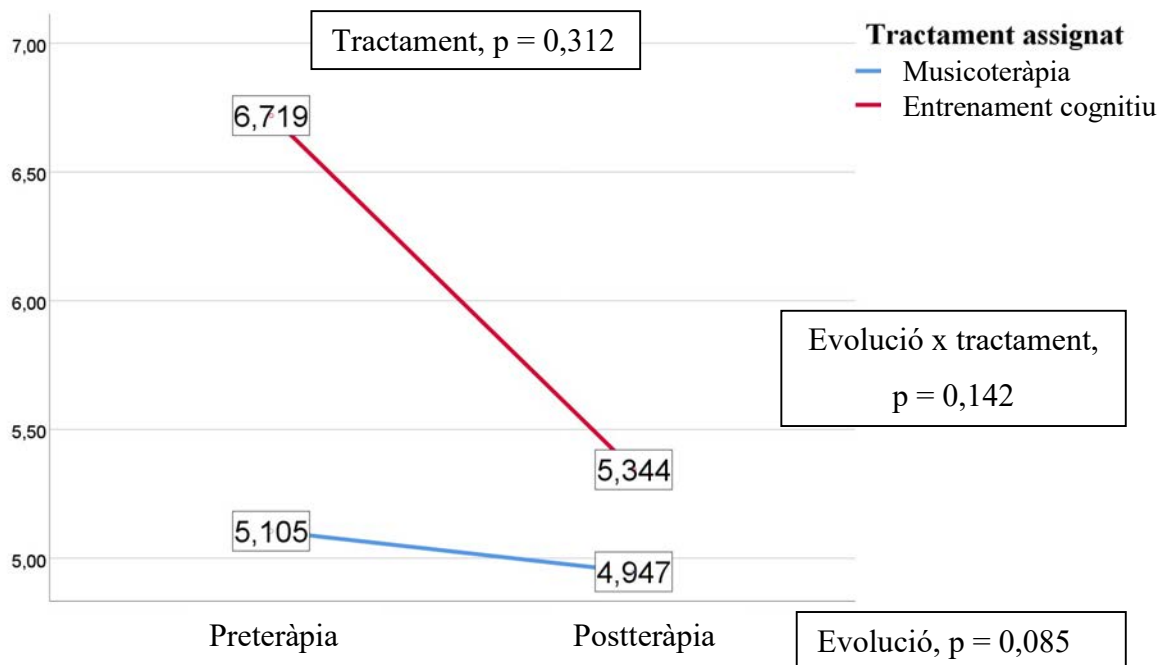


Fig. 5.13 Comparació de l'evolució de del test FOGQ en els dos grups de tractament

5.7 Comparació de les característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals pre-i postteràpia

5.7.1 Comparació de l'estat cognitiu, psiquiàtric, de qualitat de vida i funcional pre- i postteràpia dins de cada grup

En musicoteràpia hi havia canvis significatius en diferents escales que mesuraven l'estat cognitiu global: la MoCA, la DRS-2 i la PDCRS total. Hi havia una tendència a la millora de l'escala de record de les figures CERAD i en la fluència fonètica. Milloraven alguns aspectes psiquiàtrics com l'ansietat fòbica i l'apatia, així com el benestar emocional. En canvi, empitjorava la funcionalitat mesurada mitjançant l'escala PDCFRS (Taules 5.28 a 5.32).

Taula 5.28 Comparació de les escales i tests cognitius generals pre- i postmusicoteràpia

Escales i tests cognitius generals	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
MMSE corregit	Mitjana (DE)	28,74 (0,97)	28,77 (1,25)	0,889 ^a
MoCA	Mitjana (DE)	23,26 (4,18)	25,03 (4,08)	0,007 ^{a**} (d= 0,42)
DRS-2	Mitjana (DE)	135,77 (7,12)	137,33 (5,77)	0,037 ^{a*} (d= 0,22)
PDCRS total	Mitjana (DE)	84,32 (13,89)	86,86 (14,19)	0,036 ^{a*} (d= 0,18)
PDCRS subcortical	Mitjana (DE)	56,70 (12,65)	58,59 (13,30)	0,078 ^a
PDCRS cortical	Mitjana (DE)	27,62 (2,25)	28,27 (2,12)	0,095 ^a

^a Prova t de Student per a dades aparellades; d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; DRS-2, *Dementia Rating Scale-2*; PDCRS, *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.29 Comparació de les escales i tests per dominis cognitius pre- i postmusicoteràpia

Escales i tests de memòria	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
RAVLT total, PE	Mitjana (DE)	7,64 (3,96)	7,33 (3,88)	0,517 ^a
RAVLT llarg plaç, PE	Mitjana (DE)	8,54 (3,91)	8,56 (4,03)	0,958 ^a
Figures CERAD, record	Mitjana (DE)	5,24 (3,51)	6,15 (3,23)	0,075 ^a (d= 0,26*)
ROCFT recuperació tipus	Moda	1	1	1 ^b
ROCFT recuperació puntuació, PE	Mitjana (DE)	8,79 (2,41)	8,61 (3,32)	0,672 ^a
Escales i tests de llenguatge	Estadístic	PreMT	PostMT	Valor p
<i>Boston naming test</i> , PE	Mitjana (DE)	12,18 (1,93)	12,42 (2,13)	0,292 ^a
Token, PE	Mitjana (DE)	11,88 (3,3)	11,12 (3,72)	0,205 ^a
Escales i tests d'atenció i memòria de treball	Estadístic	PreMT	PostMT	Valor p
SDMT, PE	Mitjana (DE)	8,62 (2,36)	8,91 (2,48)	0,106 ^a
TMT-A, PE	Mitjana (DE)	7,66 (3,03)	7,36 (3,06)	0,799 ^a
Dígits directes, PE	Mitjana (DE)	10,56 (2,59)	10,82 (2,35)	0,654 ^a
Dígits inversos, PE	Mitjana (DE)	11,23 (2,44)	10,63 (2,73)	0,165 ^a
Escales i tests de funcions visuoespacials	Estadístic	PreMT	PostMT	Valor p
Figures de Poppelreuter	Mitjana (DE)	9,95 (0,23)	9,82 (0,98)	0,418 ^a
Relloctges de Luria	Mitjana (DE)	3,63 (0,71)	3,79 (0,53)	0,205 ^a
Figures CERAD, còpia	Mitjana (DE)	10,06 (1,58)	10,32 (1,27)	0,374 ^a
Localització de nombres VOSP, PE	Mitjana (DE)	13,32 (4,68)	13,24 (4,59)	0,940 ^a
ROCFT còpia tipus	Moda	4	1	1 ^b
ROCFT puntuació de còpia, PE	Mitjana (DE)	10,32 (3,82)	10,70 (3,96)	0,814 ^a
Cubs, PE	Mitjana (DE)	9,36 (2,91)	9,63 (3,69)	0,303 ^a

Escales i tests de funcions executives	Estadístic	PreMT	PostMT	Valor p
TMT-B	Mitjana (DE)	7,13 (3,21)	7,10 (2,56)	0,429 ^a
Fluència fonètica, PE	Mitjana (DE)	10,15 (2,64)	9,64 (2,52)	0,094 ^a (d= 0,19)
Fluència semàntica, PE	Mitjana (DE)	9,21 (3,50)	9,15 (3,07)	0,905 ^a
TOL, correctes, PE	Mitjana (DE)	9,84 (3,33)	10,81 (3,44)	0,173 ^a
TOL, temps d'execució, PE	Mitjana (DE)	8,47 (3,19)	9,33 (2,99)	0,107 ^a
Closing in en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	13/26 (33,3%)	13/25 (34,2%)	1 ^b
Perseverança en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	7/32 (17,9%)	8/30 (21,2%)	1 ^b
Alternança motora de Luria, correctes (alternança motora)	Mitjana (DE)	2,00 (2,43)	30,03 (8,24)	0,107 ^a
Alternança motora de Luria, errors (alternança motora)	Mitjana (DE)	2,95 (1,59)	1,92 (2,58)	0,899 ^a
Ritmes, encerts	Mitjana (DE)	2,42 (2,49)	2,95 (1,70)	0,881 ^a
Ritmes, errors d'inhibició	Mitjana (DE)	2,00 (2,43)	2,57 (3,16)	0,812 ^a

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva de McNemar; d, test de mida de l'efecte de Cohen
PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; RAVLT, *Rey Auditory Verbal Learning Test*; Figures CERAD, subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; ROCFT, *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*; Denominació BNT, Subtest de denominació *Boston naming test*; SDMT; *Symbol Digit Modalities Test*; TMT-A, *Trail Making Test Part A*; Localització de nombres VOSP, subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery*; Cubs WAIS-IV, subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV*; TMT-B, *Trail Making Test Part B*; TOL, *Tower of London Test*

Taula 5.30 Comparació de les escales i tests de trastorns psiquiàtrics pre- i postmusicoteràpia

Escales i tests psiquiàtrics	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Ansietat HADS, sí/no	Proporció (%)	5/33 (13,2%)	9/33 (23,1%)	0,289 ^a
Depressió HADS, sí/no	Proporció (%)	3/35 (7,9%)	1/38 (2,6%)	0,625 ^a
Depressió BDI, sí/no	Proporció (%)	5/29 (14,7%)	5/29 (14,7%)	1,000 ^a

Escales i tests psiquiàtrics	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
Apatia AS, sí/no	Proporció (%)	16/22 (42,1%)	14/25 (35,9%)	0,581 ^a
Apatia AS	Mitjana (DE)	12,72 (7,88)	12,38 (5,93)	0,772 ^b
Depressió, HADS	Mitjana (DE)	4,9 (3,36)	4,18 (2,69)	0,100 ^b
Depressió BDI	Mitjana (DE)	9,56 (6,12)	8,97 (3,91)	0,549 ^b
Ansietat HADS	Mitjana (DE)	5,85 (3,73)	6,13 (4,32)	0,635 ^b
Ansietat ISRA total, percentil	Mitjana (DE)	42,27 (32,48)	34,85 (30,68)	0,130 ^b
Ansietat, ISRA factor 1, percentil (avaluació)	Mitjana (DE)	49,18 (30,45)	31,52 (28,82)	0,306 ^b
Ansietat ISRA factor 2, percentil (interacció social)	Mitjana (DE)	35,45 (30,47)	33,03 (31,47)	0,689 ^b
Ansietat ISRA factor 3, percentil (fòbic)	Mitjana (DE)	51,79 (31,20)	42,55 (29,97)	0,025 ^{b*} (d= 0,30*)
Ansietat ISRA factor 4, percentil (quotidiana)	Mitjana (DE)	51,97 (28,45)	42,73 (33,05)	0,148 ^b
FrSBe apatia PT	Mitjana (DE)	66,08 (15,83)	61,00 (15,18)	0,011 ^{b*} (d= 0,32)
FrSBe desinhibició PT	Mitjana (DE)	52,79 (13,01)	54,39 (13,59)	0,407 ^b
FrSBe disfunció executiva PT	Mitjana (DE)	56,90 (14,22)	56,92 (12,96)	1,000 ^b
FrSBe total PT	Mitjana (DE)	60,18 (14,80)	58,95 (14,75)	0,454 ^b

^aProva de McNemar; ^bProva t de Student per a dades aparellades; d, test de mida de l'efecte de Cohen
DE: desviació estàndard; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*;
AS, *Starkstein Apathy Scale*; ISRA, Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat; FrSBe, *Frontal System Behaviour*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.31 Comparació de les escales i tests de qualitat de vida pre- i postmusicoteràpia

Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
EQ-5D VAS	Mitjana (DE)	67,33 (15,87)	68,97 (14,99)	0,663 ^a
PDQ-39 total, %	Mediana (RIQ)	21,66 (14,99-27,65)	17,34 (12,36-31,39)	0,088 ^b

Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
PDQ-39 mobilitat, %	Mediana (RIQ)	22,50 (10,00-43,75)	23,00 (11,88-40,63)	0,281 ^b
PDQ-39 AVD, %	Mediana (RIQ)	16,66 (11,46-25,00)	16,66 (7,25- 37,50)	0,754 ^b
PDQ-39 ben. em., %	Mediana (RIQ)	25,00 (12,50-38,5)	18,74 (8,33- 38,54)	0,026 ^{b*}
PDQ-39 estigm., %	Mediana (RIQ)	6,25 (0,00-14,05)	3,13 (0,00-12,50)	0,192 ^b
PDQ-39 recolz. social, %	Mediana (RIQ)	8,32 (0,00-33,31)	4,17 (0,00-41,66)	0,808 ^b
PDQ-39 estat cognitiu, %	Mediana (RIQ)	25,00 (12,50-37,50)	12,50 (6,25-31,77)	0,064 ^b
PDQ-39 comunicació, %	Mediana (RIQ)	8,30 (0,00-18,75)	8,32 (0,00-18,75)	0,968 ^b
PDQ-39 dolor, %	Mediana (RIQ)	41,60 (16,66-50,00)	33,33 (16,60-50,00)	0,239 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon
PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartil; EQ-5D VAS, escala visual analògica de salut de la *Euro-QoL-5D*; PDQ-39, *Parkinson's Disease Questionnaire*; AVD, activitats bàsiques de la vida diària; ben. em., benestar emocional; estigm., estigmatització; recolz. social, recolzament social

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.32 Comparació de les escales i tests funcionals pre- i postmusicoteràpia

Escales funcionals	Estadístic	PreMT n=39	PostMT n=39	Valor p
S&E on	Mitjana (DE)	81,79 (12,95)	82,30 (9,59)	0,623 ^a
S&E off	Mitjana (DE)	69,47 (15,08)	66,67 (14,55)	0,751 ^a
PDCFRS	Mediana (RIQ)	2,00 (1,00-4,00)	3,50 (1,00-8,00)	0,030 ^{b*}
IDDD cura personal	Mitjana (DE)	16,50 (0,97)	16,50 (0,85)	1,000 ^a
IDDD activitats complexes	Mitjana (DE)	18,83 (2,82)	18,70 (3,23)	0,822 ^a
IDDD total	Mitjana (DE)	35,33 (3,19)	35,20 (3,71)	0,884 ^a

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon
PreMT, premusicoteràpia; PostMT, postmusicoteràpia; DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartil; S&E, *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*; IDDD, *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

En entrenament cognitiu milloraven la cognició global mesurada amb la DRS-2 i alguns tests aïllats com el subdomini cortical de l'escala PDCRS, el record del test de CERAD, el test de Token, els dígitos inversos, el temps d'execució de la Torre de Londres i els errors de l'alternança motora de Luria. Hi havia una tendència a la millora en la memòria a llarg plaç del test de RAVLT, en el test de figures de Poppelreuter i en el test de ritmes. Quant als trastorns psiquiàtrics, milloraven l'escala FrSBe total i el domini d'apatia, amb una tendència a la millora en les escales BDI de depressió, HADS ansietat i en els subdominis de desinhibició i disfunció executiva de l'escala FrSBe. També hi havia una tendència a la disminució de la dependència en el subdomini de cura personal de l'escala IDDD (Taules 5.33 a 5.37).

Taula 5.33 Escales i tests cognitius generals pre- i postteràpia en entrenament cognitiu

Escales i tests cognitius generals	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
MMSE corregit	Mitjana (DE)	28,21 (1,65)	28,27 (2,02)	0,818 ^a
MoCA	Mitjana (DE)	22,78 (5,08)	23,16 (4,77)	0,455 ^a
DRS-2	Mitjana (DE)	133,18 (9,69)	135,82 (8,56)	0,028 ^{a*} (d= 0,27)
PDCRS total	Mitjana (DE)	80,53 (17,92)	83,03 (16,04)	0,157 ^a
PDCRS subcortical	Mitjana (DE)	53,75 (15,41)	55,03 (14,79)	0,415 ^a
PDCRS cortical	Mitjana (DE)	26,78 (4,04)	28,00 (2,03)	0,049 ^{a*} (d= 0,30)

^aProva t de Student per a dades aparellades; d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; DRS-2, *Dementia Rating Scale-2*; PDCRS, *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.34 Comparació de les escales i tests per dominis cognitius pre- i postentrenament cognitiu

Escales i tests de memòria	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
RAVLT total, PE	Mitjana (DE)	7,79 (4,14)	8,06 (4,37)	0,594 ^a
RAVLT llarg plaç, PE	Mitjana (DE)	8,27 (4,10)	9,15 (4,02)	0,057 ^a

Escales i tests de memòria	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Figures CERAD, record	Mitjana (DE)	4,75 (2,93)	6,04 (3,49)	0,023 ^{a*} (d= 0,44)
ROCFT recuperació tipus	Moda	1	1	1 ^b
ROCFT rec puntuació, PE	Mitjana (DE)	6,92 (3,39)	7,88 (3,59)	0,107 ^a
Escales i tests de llenguatge	Estadístic	PreEC	PostEC	Valor p
<i>Boston naming test</i> , PE	Mitjana (DE)	12,22 (2,54)	12,38 (2,25)	0,363 ^a
Token, PE	Mitjana (DE)	9,57 (2,69)	12,00 (3,71)	0,001 ^{a**} (0,90)
Escales i tests d'atenció i memòria de treball	Estadístic	PreEC	PostEC	Valor p
SDMT, PE	Mitjana (DE)	8,29 (2,43)	8,71 (3,00)	0,237 ^a
TMT-A, PE	Mitjana (DE)	7,00 (2,98)	7,39 (3,13)	0,297 ^a
Dígits directes, PE	Mitjana (DE)	10,52 (2,92)	11,13 (2,30)	0,198 ^a
Dígits inversos, PE	Mitjana (DE)	10,55 (3,07)	11,56 (2,37)	0,024 ^{a*} (d= 0,33)
Escales i tests de funcions visuoespacials	Estadístic	PreEC	PostEC	Valor p
Figures de Poppelreuter	Mitjana (DE)	9,78 (0,61)	9,87 (0,42)	0,083 ^a (d= 0,15)
Rellotges de Luria	Mitjana (DE)	3,63 (0,61)	3,63 (0,75)	1,000 ^a
Figures CERAD, còpia	Mitjana (DE)	9,54 (2,01)	9,71 (2,14)	0,578 ^a
Localització de nombres VOSP, PE	Mitjana (DE)	11,94 (5,26)	12,09 (5,07)	0,885 ^a
ROCFT còpia tipus	Moda	1,4	1	1 ^b
ROCFT puntuació de còpia, PE	Mitjana (DE)	9,92 (4,37)	10,12 (4,96)	0,756 ^a
Cubs, PE	Mitjana (DE)	9,00 (3,18)	9,41 (3,38)	0,214 ^a
Escales i tests de funcions executives	Estadístic	PreEC	PostEC	Valor p
TMT-B	Mitjana (DE)	7,18 (3,55)	6,75 (3,63)	0,293 ^a

Escales i tests de funcions executives	Estadístic	PreEC	PostEC	Valor p
Fluència fonètica, PE	Mitjana (DE)	9,73 (2,57)	9,88 (2,84)	0,623 ^a
Fluència semàntica, PE	Mitjana (DE)	8,64 (3,10)	8,79 (2,92)	0,753 ^a
TOL, correctes, PE	Mitjana (DE)	9,03 (3,71)	9,32 (3,53)	0,752 ^a
TOL, temps d'execució, PE	Mitjana (DE)	7,00 (3,42)	7,97 (3,27)	0,037 ^{a*} (0,28)
Closing in en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	14/19 (42,4%)	15/17 (46,9%)	1 ^b
Perseverança en la gràfica de Luria, sí/no	Proporció (%)	8/25 (24,2%)	11/21 (34,4%)	1 ^b
Alternança motora de Luria, correctes	Mitjana (DE)	27,94 (12,27)	29,26 (11,29)	0,255 ^a
Alternança motora de Luria, errors	Mitjana (DE)	2,41 (3,64)	2,26 (2,68)	0,009 ^{a***} (0,04)
Ritmes, encerts	Mitjana (DE)	2,61 (1,80)	3,25 (1,90)	0,097 ^a (d= 0,36)
Ritmes, errors d'inhibició	Mitjana (DE)	3,12 (4,05)	2,28 (2,40)	0,094 ^a (d= 0,21)

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva de McNemar; d, test de mida de l'efecte de Cohen
PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; Figures CERAD, subtest de figures del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; ROCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Denominació BNT, Subtest de denominació Boston naming test; SDMT; Symbol Digit Modalities Test; TMT-A, Trail Making Test Part A; Localització de nombres VOSP, subtest de localització de nombres de la Visual Object and Space Perception Battery; Cubs WAIS-IV, subtest de cubs de la Wechsler Adult Intelligence Scale IV; TMT-B, Trail Making Test Part B; TOL, Tower of London Test

Taula 5.35 Comparació de les escales i tests de trastorns psiquiàtrics pre- i postentrenament cognitiu

Escales i tests psiquiàtrics	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Ansietat HADS, sí/no	Proporció (%)	7/26 (21,2%)	5/28 (15,2%)	0,500 ^a
Depressió HADS, sí/no	Proporció (%)	4/29 (12,1%)	3/30 (9,1%)	1,000 ^a
Depressió BDI, sí/no	Proporció (%)	11/17 (39,3%)	8/20 (28,6%)	0,375 ^a
Apatia AS, sí/no	Proporció (%)	19/14 (57,6%)	21/12 (63,6%)	0,688 ^a
Apatia AS	Mitjana (DE)	15,18 (7,10)	14,88 (6,42)	0,754 ^b

Escales i tests psiquiàtrics	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
Depressió, HADS	Mitjana (DE)	5,24 (3,56)	5,33 (3,82)	0,842 ^b
Depressió BDI	Mitjana (DE)	12,86 (10,02)	10,71 (7,88)	0,074 ^b (d= 0,21)
Ansietat HADS	Mitjana (DE)	7,03 (4,20)	6,33 (4,40)	0,091 ^b (d= 0,17)
Ansietat ISRA total, percentil	Mitjana (DE)	55,46 (30,88)	52,19 (35,00)	0,378 ^b
Ansietat, ISRA factor 1, percentil (avaluació)	Mitjana (DE)	59,89 (31,16)	48,04 (34,29)	0,916 ^b
Ansietat ISRA factor 2, percentil (interacció social)	Mitjana (DE)	49,57 (33,11)	49,73 (36,76)	0,842 ^b
Ansietat ISRA factor 3, percentil (fòbic)	Mitjana (DE)	61,39 (30,44)	55,65 (32,85)	0,163 ^b
Ansietat ISRA factor 4, percentil (quotidià)	Mitjana (DE)	65,82 (26,82)	64,92 (29,61)	0,594 ^b
FrSBe apatia PT	Mitjana (DE)	77,44 (19,83)	69,63 (17,19)	0,033 ^{b*} (d= 0,39)
FrSBe desinhibició PT	Mitjana (DE)	64,69 (15,52)	59,25 (16,04)	0,074 ^b (d= 0,35)
FrSBe disfunció executiva PT	Mitjana (DE)	70,19 (17,51)	64,40 (15,92)	0,053 ^b (d= 0,33)
FrSBe total PT	Mitjana (DE)	74,19 (18,68)	66,84 (16,53)	0,026 ^{b*} (d= 0,39)

^aProva de McNemar; ^bProva t de Student per a dades aparellades; d, test de mida de l'efecte de Cohen
DE: desviació estàndard; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*;
AS, *Starkstein Apathy Scale*; ISRA, Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat; FrSBe, *Frontal System
Behaviour*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.36 Comparació de les escales i tests de qualitat de vida pre- i postentrenament cognitiu

Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
EQ-5D VAS	Mitjana (DE)	63,91 (18,52)	61,72 (17,53)	0,487 ^a
PDQ-39 total, %	Mediana (RIQ)	20,00 (15,28-34,10)	35,50 (14,02-34,02)	0,667 ^b
PDQ-39 mobilitat, %	Mediana (RIQ)	27,50 (5,00-48,75)	28,75 (17,50-45,00)	0,112 ^b

Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
PDQ-39 AVD, %	Mediana (RIQ)	16,60 (4,16-41,64)	16,67 (8,33-44,77)	0,524 ^b
PDQ-39 ben. em. %	Mediana (RIQ)	25,00 (6,25-52,05)	27,05 (8,33-41,65)	0,971 ^b
PDQ-39 estigm., %	Mediana (RIQ)	6,25 (0,00-21,88)	6,25 (0,00-25,00)	0,587 ^b
PDQ-39 recolz. social, %	Mediana (RIQ)	0,00 (0,00-29,15)	12,50 (0,00-33,33)	0,420 ^b
PDQ-39 estat cognitiu, %	Mediana (RIQ)	25,00 (6,25-31,25)	25,00 (7,81-43,75)	0,428 ^b
PDQ-39 comunicació, %	Mediana (RIQ)	8,33 (0,00-25,00)	12,47 (0,00-25,00)	0,600 ^b
PDQ-39 dolor, %	Mediana (RIQ)	33,30 (16,60-45,83)	41,60 (16,62-47,92)	0,252 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon

PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartil; EQ-5D VAS, escala visual analògica de salut de la *Euro-Qol-5D*; PDQ-39, *Parkinson's Disease Questionnaire*; AVD, activitats bàsiques de la vida diària; ben. em., benestar emocional; estigm., estigmatització; recolz. social, recolzament social

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

Taula 5.37 Comparació de les escales i tests funcionals pre- i postentrenament cognitiu

Escales funcionals	Estadístic	PreEC n=33	PostEC n=33	Valor p
S&E on	Mitjana (DE)	83,03 (12,87)	9,48 (2,72)	0,845 ^a
S&E off	Mitjana (DE)	60,00 (22,16)	3,55 (0,90)	0,810 ^a
PDCFRS	Mediana (RIQ)	5,50 (1,25-10,35)	8,00 (2,50-11,00)	0,241 ^b
IDDD cura personal	Mitjana (DE)	17,70 (1,89)	17,40 (1,51)	0,070 ^a (d= 0,16)
IDDD activitats complexes	Mitjana (DE)	22,23 (5,02)	20,64 (2,97)	0,251 ^a
IDDD total	Mitjana (DE)	39,93 (6,69)	38,24 (4,04)	0,258 ^a

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon

PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; RIQ, rang interquartil; S&E, *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*; IDDD, *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

5.7.2 Comparació de l'estat cognitiu, psiquiàtric, de qualitat de vida i funcional pre- i postteràpia entre els dos grups de tractament

Comparant els dos grups de tractament, a favor de la musicoteràpia, hi havia una millora estadísticament significativa de la qualitat de vida relacionada amb la mobilitat i una tendència a la millora d'aquesta relacionada amb l'estat cognitiu, valorades mitjançant l'escala PDQ-39. A favor de l'entrenament cognitiu, hi havia una millora estadísticament significativa en el test de Token, en els dígitos inversos, en els encerts en el test de ritmes i en la desinhibició valorada mitjançant l'escala FrSBe; mentre que es detectava una tendència a la millora en la puntuació total i en la disfunció executiva de l'escala FrSBe. En conjunt, s'observava en els dos grups una millora estadísticament significativa en les escales cognitives globals de MoCA, DRS-2 i PDCRS, així com en el subdomini cortical de l'escala PDCRS, en la puntuació del test de record de les figures de CERAD, en el temps d'execució del test de la Torre de Londres, en l'alternança motora de Luria, en el test de ritmes, en el subdomini d'ansietat fòbica valorada amb el qüestionari ISRA, i en la puntuació total i del domini apatia de l'escala FrSBe. Es detectava una tendència estadísticament significativa a la millora en la PDCRS subcortical i en el test SDMT (Taules 5.38 a 5.43).

Taula 5.38 Comparació de les escales i tests cognitius generals pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales i tests cognitius generals	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMT n=39	PostEC n=33			
MMSE corregit	28,74 (0,97)	28,21 (1,65)	28,77 (1,25)	28,27 (2,02)	0,789	0,110	0,911
MoCA	23,26 (4,18)	22,78 (5,08)	25,03 (4,08)	23,16 (4,77)	0,008** (d = 0,24)	0,271	0,108
DRS-2puntuació total	135,77 (7,12)	133,18 (9,69)	137,33 (5,77)	135,82 (8,56)	0,003** (d = 0,24)	0,239	0,418
PDCRS total	84,32 (13,89)	80,53 (17,92)	86,86 (14,19)	83,03 (16,04)	0,016* (d = 0,19)	0,293	0,984
PDCRS subcortical	56,70 (12,65)	53,75 (15,41)	58,59 (13,30)	55,03 (14,79)	0,081	0,329	0,739
PDCRS cortical	27,62 (2,25)	26,78 (4,04)	28,27 (2,12)	28,00 (2,03)	0,009** (d = 0,28)	0,320	0,408

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; DRS-2, *Dementia Rating Scale-2*; PDCRS, *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.39 Comparació de les escales i tests per dominis cognitius pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales i tests de memòria	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMT n=39	PostEC n=33			
RAVLT total, PE	7,64 (3,96)	7,79 (4,14)	7,33 (3,88)	8,06 (4,37)	0,904	0,629	0,404
RAVLT llarg plaç, PE	8,54 (3,91)	8,27 (4,10)	8,56 (4,03)	9,15 (4,02)	0,216	0,857	0,207
Figures CERAD, record	5,24 (3,51)	4,75 (2,93)	6,15 (3,23)	6,04 (3,49)	0,004** (d= 0,33)	0,696	0,611
ROCFT recuperació puntuació, PE	8,79 (2,41)	6,92 (3,39)	8,61 (3,32)	7,88 (3,59)	0,358	0,092	0,108
Escales i tests llenguatge	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
<i>Boston naming test</i> , PE	12,18 (1,93)	12,22 (2,54)	12,42 (2,13)	12,38 (2,25)	0,165	0,987	0,818
Token, PE	11,88 (3,3)	9,57 (2,69)	11,12 (3,72)	12,00 (3,71)	0,129	0,355	0,001** (d= 0,97)
Escales i tests d'atenció i memòria de treball	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
SDMT, PE	8,62 (2,36)	8,29 (2,43)	8,91 (2,48)	8,71 (3,00)	0,062 (d= 0,15)	0,675	0,722
TMT-A, PE	7,66 (3,03)	7,00 (2,98)	7,36 (3,06)	7,39 (3,13)	0,557	0,776	0,322
Dígits directes, PE	10,56 (2,59)	10,59 (2,93)	10,82 (2,35)	11,13 (2,30)	0,239	0,812	0,551
Dígits inversos, PE	11,23 (2,44)	10,50 (3,11)	10,63 (2,73)	11,56 (2,37)	0,614	0,864	0,009** (d= 0,68)

Escales i tests de funcions visuoespacials	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
Figures de Poppelreuter	9,95 (0,23)	9,78 (0,61)	9,82 (0,98)	9,87 (0,42)	0,753	0,662	0,220
Rellotges de Luria	3,63 (0,71)	3,63 (0,61)	3,79 (0,53)	3,63 (0,75)	0,307	0,522	0,349
Figures CERAD, còpia	10,06 (1,58)	9,54 (2,01)	10,32 (1,27)	9,71 (2,14)	0,299	0,153	0,843
Localització de nombres VOSP, PE	13,32 (4,68)	11,94 (5,26)	13,24 (4,59)	12,09 (5,07)	0,970	0,166	0,876
ROCFT puntuació de còpia, PE	10,32 (3,82)	9,92 (4,37)	10,70 (3,96)	10,12 (4,96)	0,966	0,482	0,694
Cubs, PE	9,36 (2,91)	8,97 (3,23)	9,63 (3,69)	9,41 (3,38)	0,109	0,720	0,842
Escales i tests de funcions executives	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
TMT-B	7,13 (3,21)	7,18 (3,55)	7,10 (2,56)	6,75 (3,63)	0,186	0,754	0,708
Fluència fonètica, PE	10,15 (2,64)	9,73 (2,57)	9,64 (2,52)	9,88 (2,84)	0,333	0,872	0,126
Fluència semàntica, PE	9,21 (3,50)	8,64 (3,10)	9,15 (3,07)	8,79 (2,92)	0,896	0,493	0,752
TOL, correctes, PE	9,84 (3,33)	9,10 (3,75)	10,81 (3,44)	9,32 (3,53)	0,239	0,108	0,525
TOL, temps d'execució, PE	8,47 (3,19)	6,94 (3,45)	9,33 (2,99)	7,97 (3,27)	0,009** (d= 0,24)	0,038*	0,593
Alternança motora de Luria, correctes	27,57 (10,17)	27,58 (12,31)	30,03 (8,24)	29,26 (11,29)	0,049* (d= 0,17)	0,848	0,756
Alternança motora de Luria, errors	1,97 (2,45)	2,32 (3,67)	1,92 (2,58)	2,26 (2,68)	0,855	0,579	0,989
Ritmes, encerts	2,97 (1,61)	2,50 (1,72)	2,95 (1,70)	3,25 (1,90)	0,038* (d= 0,17)	0,828	0,017* (d= 0,48)

Escales i tests de funcions executives	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
Ritmes, errors d'inhibició	2,46 (2,51)	3,19 (4,10)	2,57 (3,16)	2,28 (2,40)	0,295	0,740	0,145

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; RAVLT, *Rey Auditory Verbal Learning Test*; Figures CERAD, subtest de figures del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; ROCFT, *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*; Denominació BNT, Subtest de denominació *Boston naming test*; SDMT; *Symbol Digit Modalities Test*; TMT-A, *Trail Making Test Part A*; Localització de nombres VOSP, subtest de localització de nombres de la *Visual Object and Space Perception Battery*; Cubs WAIS-IV, subtest de cubs de la *Wechsler Adult Intelligence Scale IV*; TMT-B, *Trail Making Test Part B*; TOL, *Tower of London Test*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.40 Comparació de les escales i tests psiquiàtrics pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales i tests psiquiàtrics	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMT n=39	PostEC n=33			
Apatia AS	12,72 (7,88)	15,18 (7,10)	12,38 (5,93)	14,88 (6,42)	0,675	0,089	0,984
Depressió, HADS	4,9 (3,36)	5,24 (3,56)	4,18 (2,69)	5,33 (3,82)	0,257	0,315	0,193
Depressió BDI	9,56 (6,12)	12,86 (10,02)	8,97 (3,91)	10,71 (7,88)	0,088 (d= 0,75)	0,135	0,303
Ansietat HADS	5,85 (3,73)	7,03 (4,20)	6,13 (4,32)	6,33 (4,40)	0,652	0,449	0,189
Escales i tests psiquiàtrics	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
Ansietat ISRA total, percentil	42,27 (32,48)	55,46 (30,88)	34,85 (30,68)	52,19 (35,00)	0,082 (d= 0,18)	0,043*	0,672

Escales i tests psiquiàtrics	PreMT	PreEC	PostMT	PostEC	Evolució	Tractament	Evolució x tractament
Ansietat, ISRA factor 1, percentil (avaluació)	49,18 (30,45)	59,89 (31,16)	31,52 (28,82)	48,04 (34,29)	0,441	0,043*	0,599
Ansietat ISRA factor 2, percentil (interacció social)	35,45 (30,47)	49,57 (33,11)	33,03 (31,47)	49,73 (36,76)	0,656	0,040*	0,856
Ansietat ISRA factor 3, percentil (fòbic)	51,79 (31,20)	61,39 (30,44)	42,55 (29,97)	55,65 (32,85)	0,010* (d= 0,25)	0,113	0,719
Ansietat ISRA factor 4, percentil (quotidiana)	51,97 (28,45)	65,82 (26,82)	42,73 (33,05)	64,92 (29,61)	0,129	0,005**	0,433
FrSBe apatia PT	66,08 (15,83)	77,44 (19,83)	61,00 (15,18)	69,63 (17,19)	0,001** (d= 0,34)	0,009*	0,551
FrSBe desinhibició PT	52,79 (13,01)	64,69 (15,52)	54,39 (13,59)	59,25 (16,04)	0,298	0,007**	0,038* (d= 0,54)
FrSBe disfunció executiva PT	56,90 (14,22)	70,19 (17,51)	56,92 (12,96)	64,40 (15,92)	0,130	0,002**	0,094 (d= 0,41)
FrSBe total PT	60,18 (14,80)	74,19 (18,68)	58,95 (14,75)	66,84 (16,53)	0,022* (d= 0,22)	0,002**	0,097 (d= 0,41)

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE: desviació estàndard; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*; AS, *Starkstein Apathy Scale*; ISRA, *Inventari de Situacions i Respostes d'Ansietat*; FrSBe, *Frontal System Behaviour*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

Taula 5.41 Comparació de les escales i tests de qualitat de vida pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales i tests de qualitat de vida	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMT n=39	PostEC n=33			
EQ-5D VAS	67,33 (15,87)	63,91 (18,52)	68,97 (14,99)	61,72 (17,53)	0,862	0,109	0,413

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; EQ-5D VAS, escala visual analògica de salut de la *Euro-Qol-5D*

Taula 5.42 Comparació de les escales i tests funcionals pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales funcionals	Preteràpia		Postteràpia		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Tractament	Evolució x tractament
	PreMT n=39	PreEC n=33	PostMT n=39	PostEC n=33			
S&E on	81,79 (12,95)	83,03 (12,87)	82,30 (9,59)	83,13 (13,55)	0,645	0,742	0,913
S&E off	69,47 (15,08)	60,00 (22,16)	66,67 (14,55)	62,14 (20,07)	0,688	0,138	0,952
IDDD cura personal	16,50 (0,97)	17,70 (1,89)	16,50 (0,85)	17,40 (1,51)	0,622	0,065	0,622
IDDD activitats complexes	18,83 (2,82)	22,23 (5,02)	18,70 (3,23)	20,64 (2,97)	0,293	0,074	0,371
IDDD total	35,33 (3,19)	39,93 (6,69)	35,20 (3,71)	38,24 (4,04)	0,414	0,043*	0,483

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT, postmusicoteràpia; PostEC, postentrenament cognitiu; DE, desviació estàndard; S&E, *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*; IDDD, *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*

*Grups significativament diferents amb $p < 0,0$

Taula 5.43 Comparació de les diferències de les escales i tests cognitius, psiquiàtrics, de qualitat de vida i funcionals pre- i postteràpia entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Escales i tests de funcions executives	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Dif. <i>closing in</i> en la gràfica de Luria, sí/no	Moda	0,00	0,00	0,655 ^a
Dif. perseverança en la gràfica de Luria, sí/no	Moda	0,00	0,00	0,813 ^a
Escales i tests de qualitat de vida	Estadístic	Musicoteràpia	Entr. cognitiu	Valor p
Dif. PDQ-39 total, %	Mediana (RIQ)	-2,62 (-7,14-2,74)	0,32 (-5,98-9,26)	0,191 ^b
Dif. PDQ-39 mobilitat, %	Mediana (RIQ)	-4,00 (-13,75-8,75)	3,75 (-4,38-12,50)	0,048 ^{b*}
Dif. PDQ-39 AVD, %	Mediana (RIQ)	<0,001 (-8,33-12,50)	<0,001 (-4,17-8,39)	0,749 ^b
Dif. PDQ-39 ben. em., %	Mediana (RIQ)	-4,17 (-16,65-4,18)	0,03 (-15,61-11,47)	0,135 ^b
Dif. PDQ-39 estigm., %	Mediana (RIQ)	<0,001 (-6,25-<0,001)	<0,001 (-4,65-6,25)	0,115 ^b
Dif. PDQ-39 recolz. social, %	Mediana (RIQ)	<0,001 (-8,34-8,34)	<0,001 (-8,33-16,72)	0,466 ^b
Dif. PDQ-39 estat cognitiu, %	Mediana (RIQ)	-6,25 (-12,50-3,10)	<0,001 (-6,25-12,50)	0,058 ^b
Dif. PDQ-39 comunicació, %	Mediana (RIQ)	<0,001 (-4,15-0,03)	<0,001 (-6,23-8,33)	0,805 ^b
Dif. PDQ-39 dolor, %	Mediana (RIQ)	<0,001 (-8,33-8,32)	<0,001 (-8,32-22,92)	0,101 ^b
Escales funcionals	Estadístic	Musicoteràpia n=39	Entr. cognitiu n=33	Valor p
Dif. PDCFRS	Mediana (RIQ)	<0,001 (-0,55-3,50)	1,00 (-1,89-2,75)	0,833 ^b

^a Prova de khi-quadrat ^a Prova de Mann-Whitney

PDQ-39, *Parkinson's Disease Questionnaire*; AVD, activitats bàsiques de la vida diària; ben. em., benestar emocional; estigm., estigmatització; recolz. social, recolzament social; PDCFRS, *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale*;

5.7.3 Figures comparant l'estat cognitiu i psiquiàtric pre- i postteràpia en els dos grups de tractament

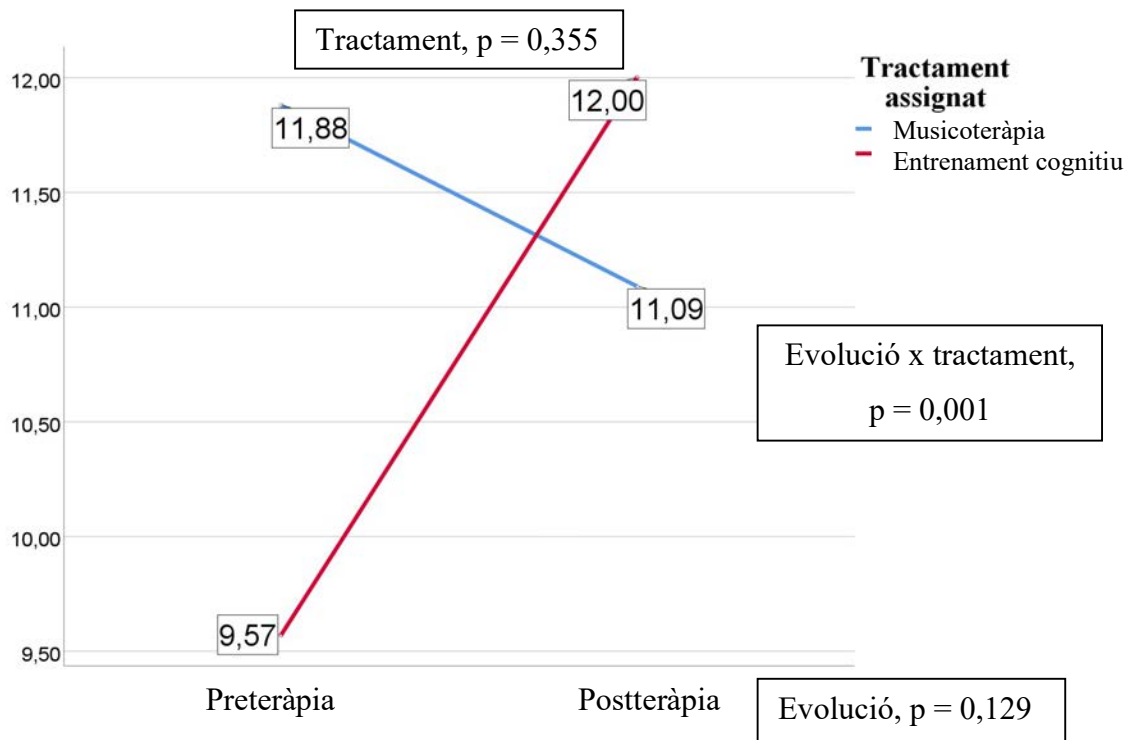


Fig. 5.14 Comparació de l'evolució del test de Token en els dos grups de tractament

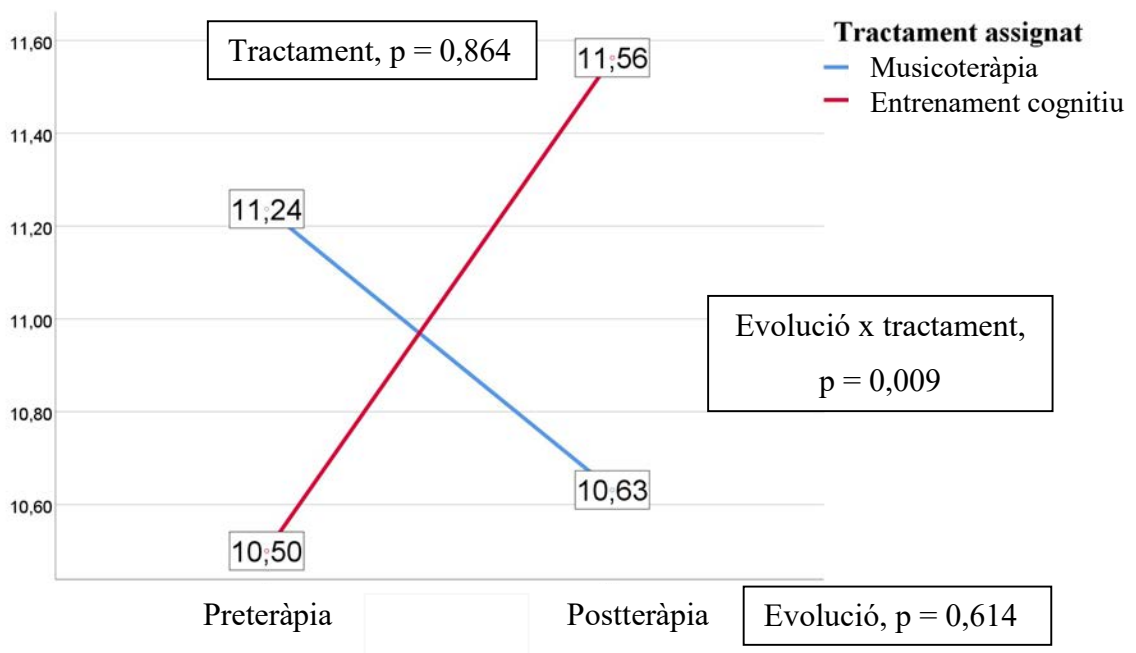


Fig. 5.15 Comparació de l'evolució del test de dígitos inversos

en els dos grups de tractament

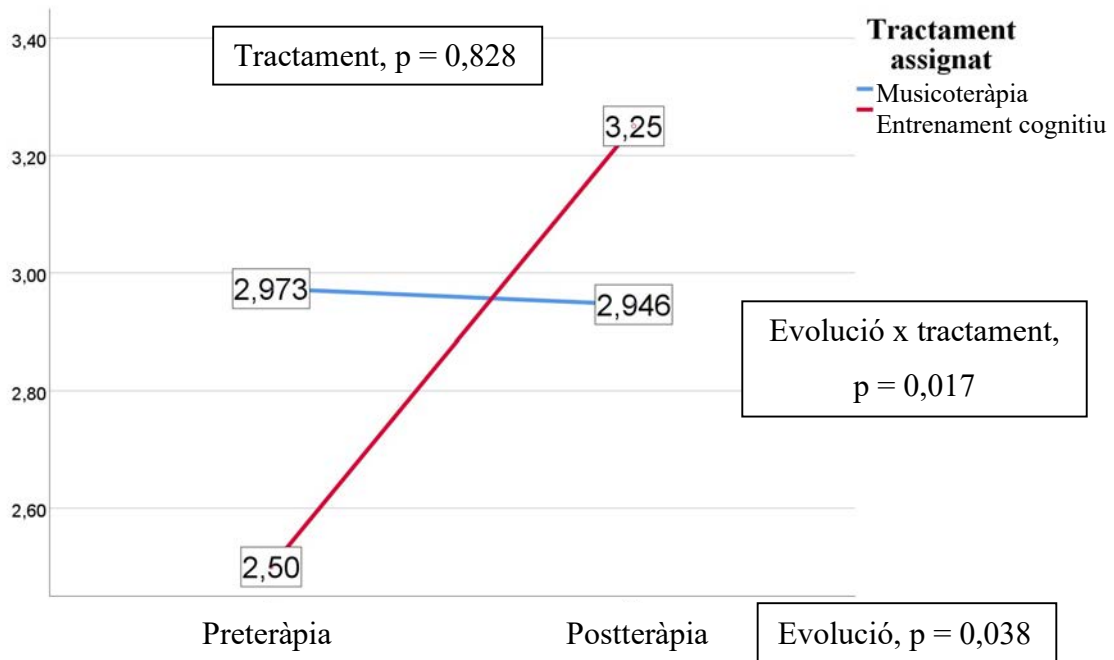


Fig. 5.16 Comparació de l'evolució del test de ritmes, encerts, en els dos grups de tractament

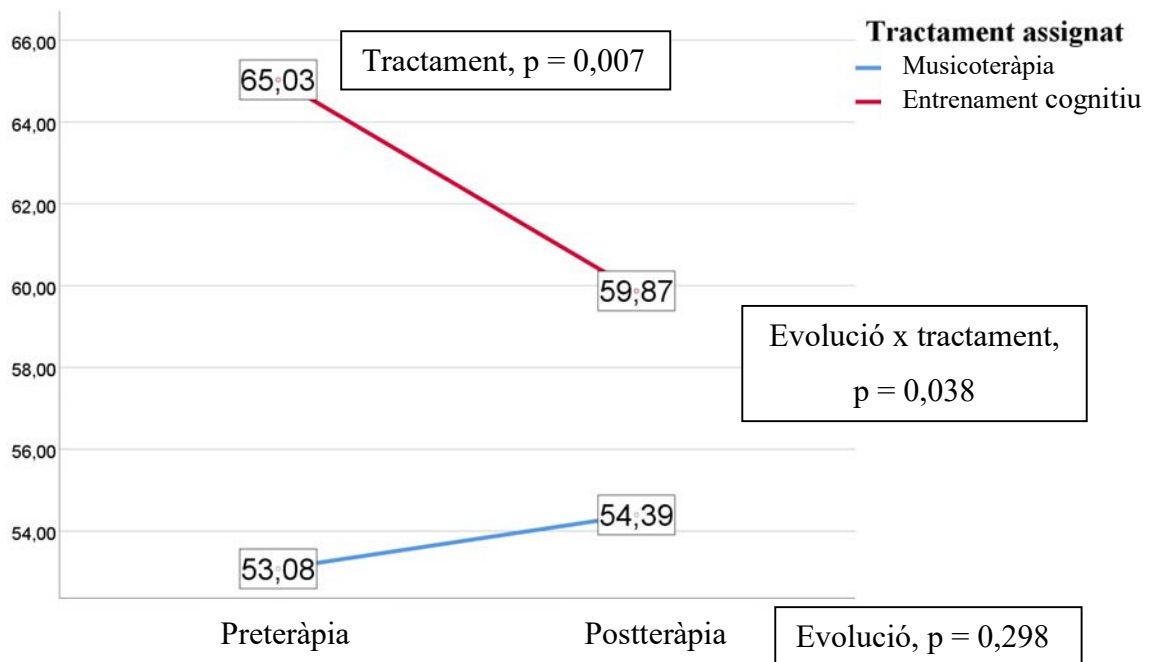


Fig. 5.17 Comparació de l'evolució de l'escala FrSBe, domini desinhibició, en els dos grups de tractament

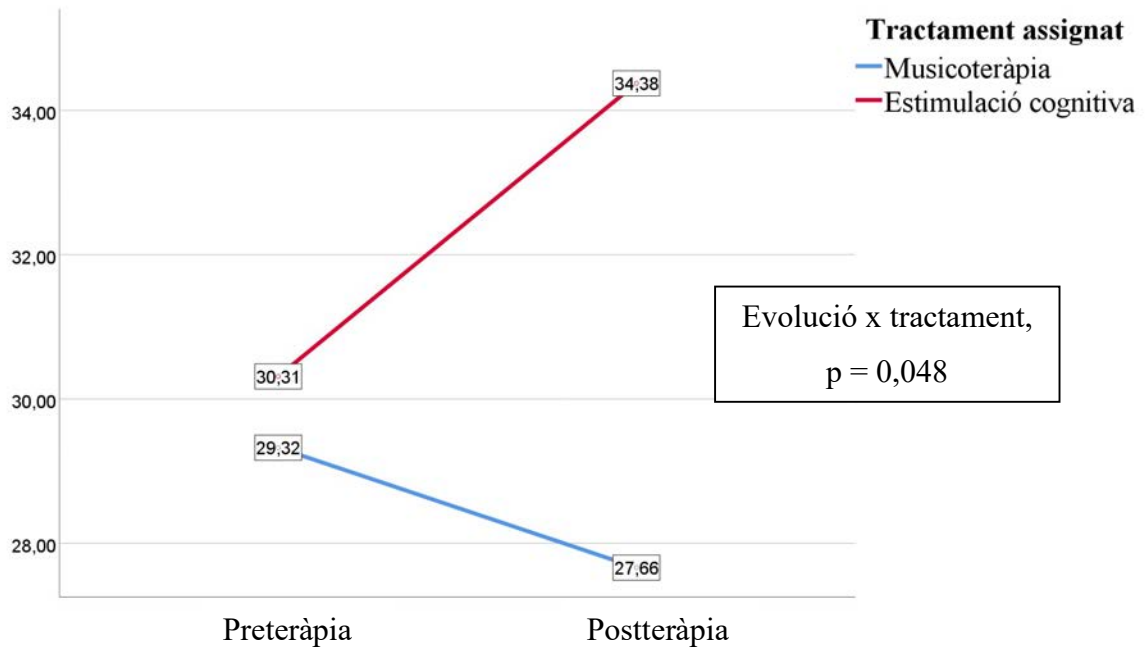


Fig. 5.18 Comparació de l'evolució del qüestionari PDQ, domini mobilitat, en els dos grups de tractament

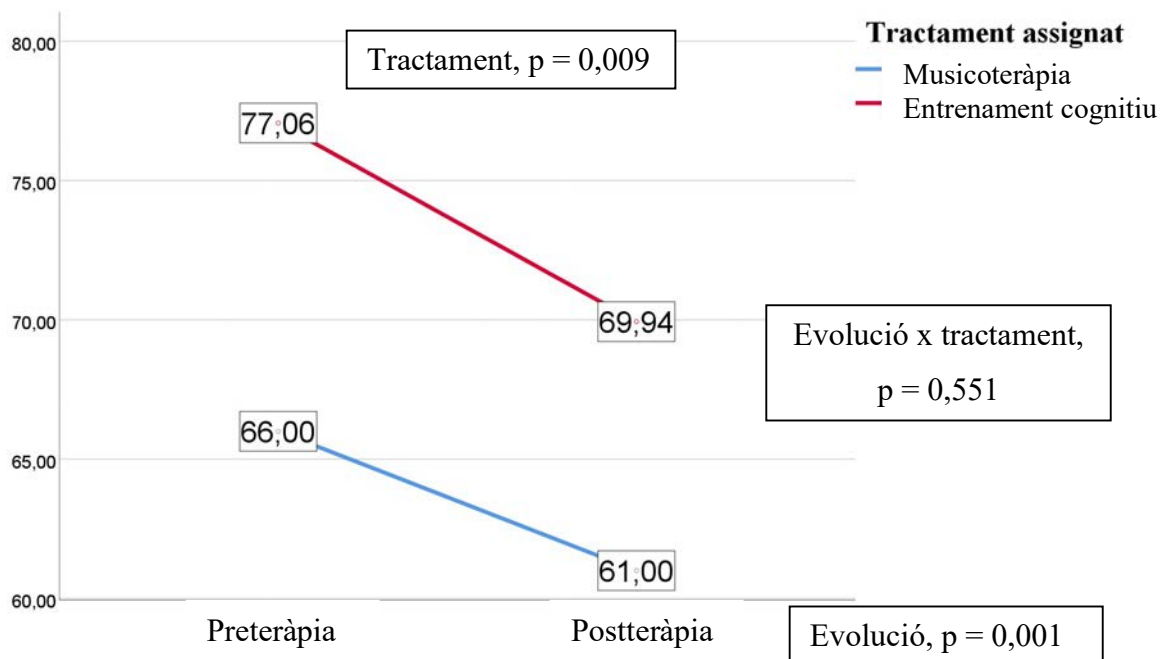


Fig. 5.19 Comparació de l'evolució de l'escala FrSBe, domini apatia, en els dos grups de tractament

5.8 Comparació de la ressonància magnètica cerebral pre-i postteràpia

Tenint en compte la mida tan reduïda de la mostra, aquest apartat de neuroimatge es considera un estudi de caire exploratori. És per aquest motiu que les anàlisis realitzats únicament pretenen descriure amb caràcter tendencial els canvis estructurals i funcionals que succeeixen en el cervell en cadascun dels grups terapèutics comparant les imatges pre-i postteràpia.

En el grup de musicoteràpia, no es van trobar diferències significatives de volum de matèria gris cerebral pre i postteràpia (valor $p < 0.005$ i $k = 100$ vòxels). En canvi, sí que es van observar canvis significatius d'anisotropia fraccional i de difusivitat mitjana cerebral en forma d'increments i decrements en diferents regions (Fig. 5.20 i 5.21).

Increment (vermell) i disminució (blau) de FA postmusicoteràpia

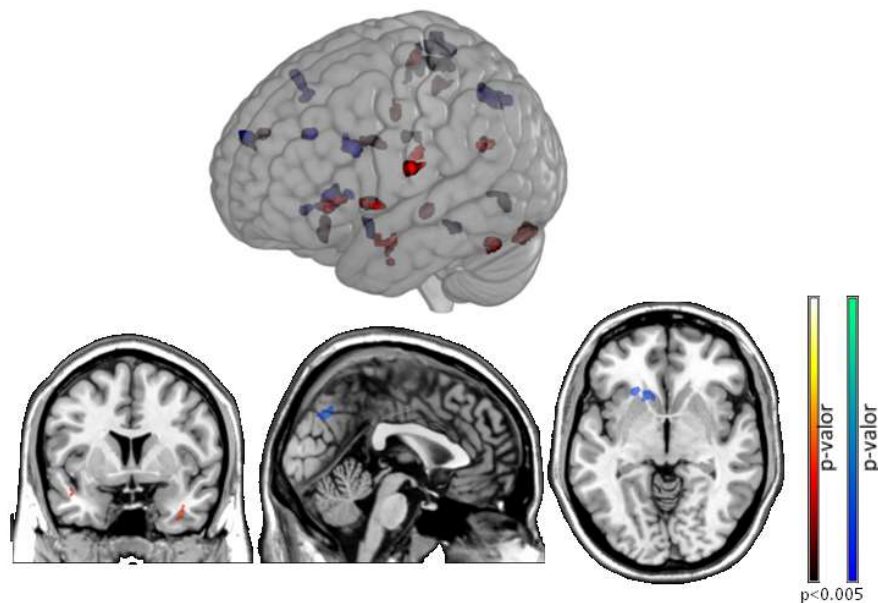


Fig. 5.20 Zones on es va observar increments (vermell) i decrements (blau) d'anisotropia fraccional (FA) després de la musicoteràpia ($p < 0.005$, $k = 100$). A la part superior de la imatge es mostren les zones amb una visualització renderitzada en 3D mentre que a la part inferior es mostren tres talls (coronal, sagital i axial) il·lustratius d'algunes regions.

Increment (blau) i disminució (vermell) de MD postmusicoteràpia

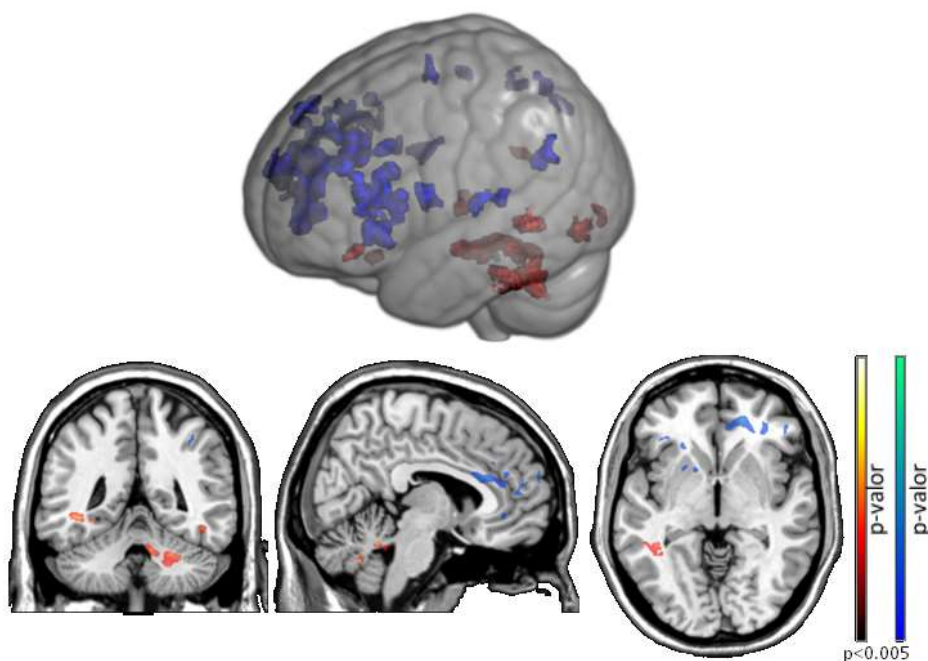


Fig. 5.21 Zones on es van observar increments (blau) i decrements (vermell) de difusivitat mitjana després de la musicoteràpia ($p < 0.005$, $k = 100$). A la part superior de la imatge es mostren les zones amb una visualització renderitzada en 3D mentre que a la part inferior es mostren tres talls (coronal, sagital i axial) il·lustratius d'algunes regions.

També es van detectar canvis significatius de connectivitat rs-fMRI entre diferents regions cerebrals així com variacions de connectivitat a la *Default Mode Network* (DMN) (Fig. 5.22 i 5.23)

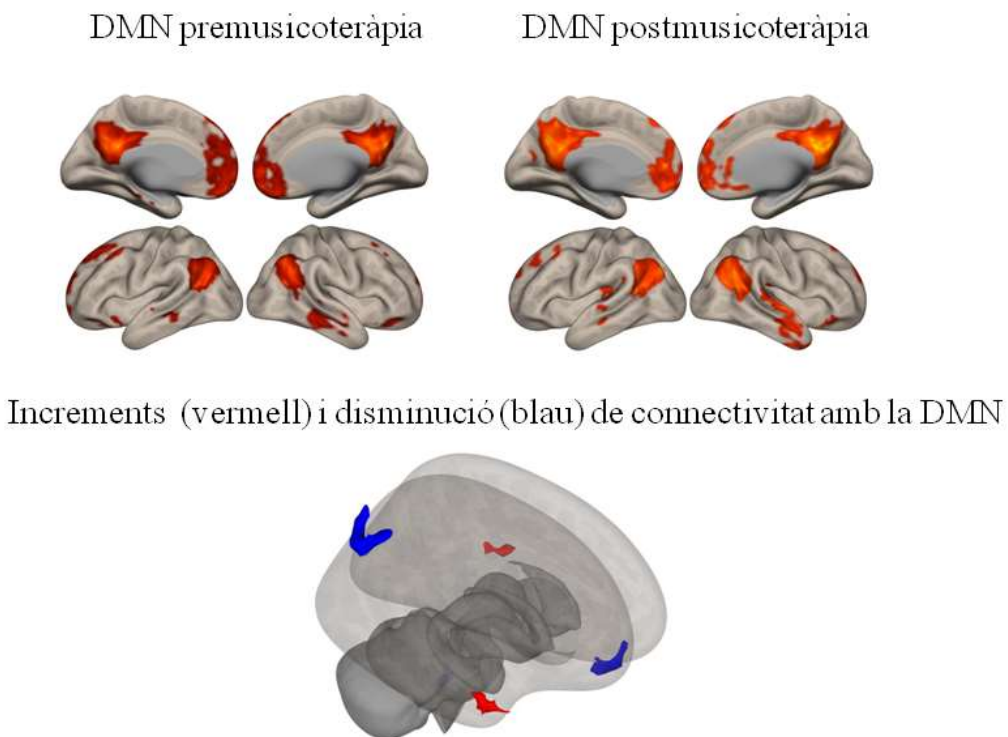


Fig. 5.22 Part superior: obtenció de la DMN en la mostra pre- i postmusicoteràpia a partir de la tècnica *seed-to-voxel*. Part inferior: zones on hi ha hagut un increment o un decrement de connectivitat amb la *seed* que representa la DMN. Tots els resultats tenen un valor $p < 0.005$.

Canvis de connectivitat postmusicoteràpia (ROI-to-ROI)

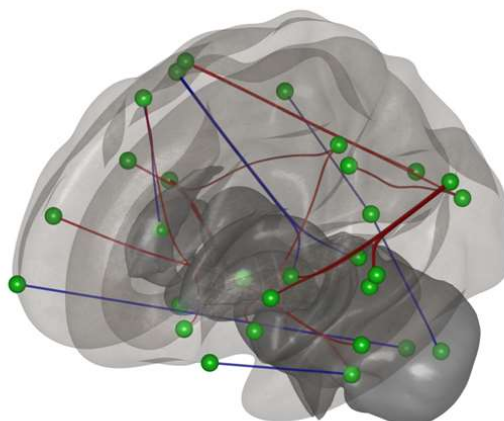


Fig. 5.23 Incrementos (línies vermelles) i decrements (línies blaves) de connectivitat postmusicoteràpia entre les diferents àrees cerebrals corticals i subcorticals (representades amb esferes de color verd), $p < 0.005$.

En el grup d'entrenament cognitiu, tampoc es van observar canvis significatius de densitat de matèria gris cerebral (emprant un valor $p < 0.005$ i una mida de clúster mínima de $k = 100$ vòxels).

En canvi, sí que es van observar canvis d'anisotropia fraccional i de difusivitat mitjana cerebral, en forma d'increments en el primer cas, i increments i decrements en el segon cas (Fig. 5.24 i 5.25).

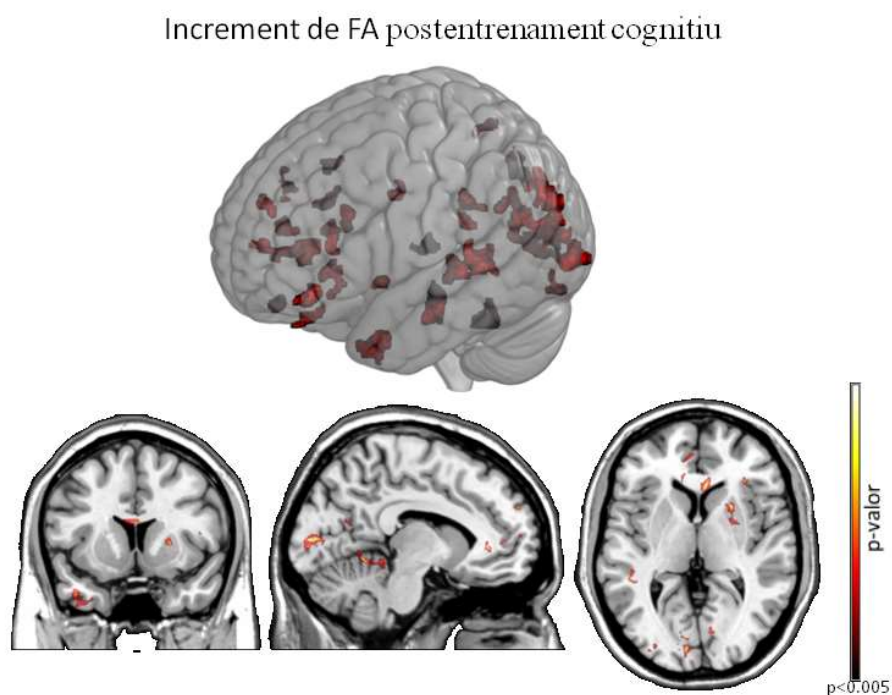


Fig. 5.24 Zones on es va observar un increment d'anisotropia fraccional després de l'entrenament cognitiu ($p < 0.005$, $k = 100$). A la part superior de la imatge es mostren les àrees cerebrals on s'observa aquest fenomen amb una visualització renderitzada en 3D, mentre que a la part inferior es mostren tres talls (coronal, sagittal i axial) il·lustratius d'algunes regions. No es van observar zones on hi hagués hagut una disminució de FA postteràpia.

Increment (blau) i disminució (vermell) de MD postentrenament cognitiu

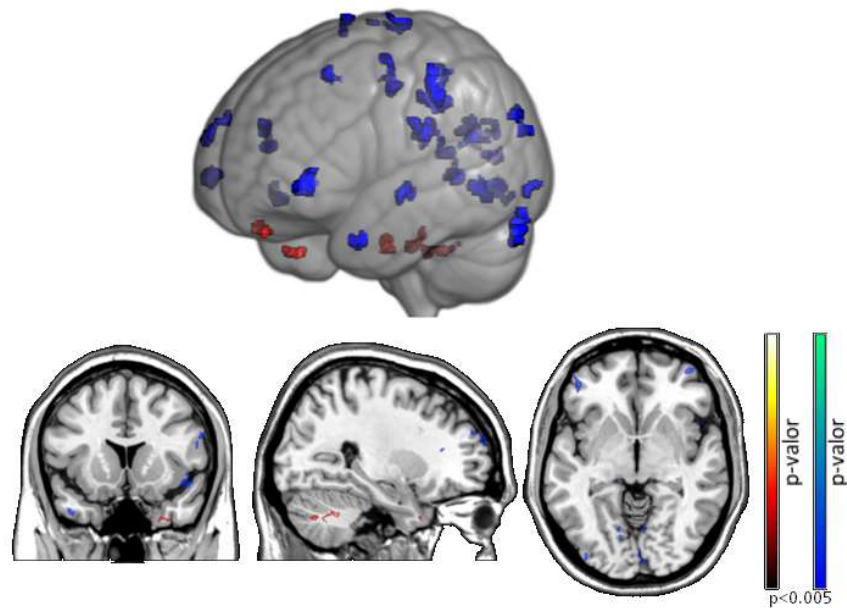
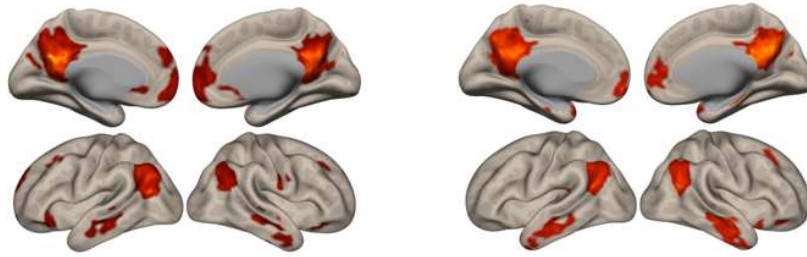


Fig. 5.25 Zones on es van observar increments (blau) i decrements (vermell) de difusivitat mitjana després de la intervenció cognitiva ($p<0.005$, $k=100$). A la part superior de la imatge es mostren les àrees cerebrals on s’observa aquest fenomen amb una visualització renderitzada en 3D, mentre que a la part inferior es mostren tres talls (coronal, sagital i axial) il·lustratiu d’algunes regions.

També es van observar canvis de connectivitat funcional *ROI-to-ROI* entre diferents regions cerebrals així com variacions de connectivitat a la *Default Mode Network* (Fig. 5.26 i 5.27)

DMN preentrenament cognitiu DMN postentrenament cognitiu



Incrementos (vermell) i disminució (blau) de connectivitat amb la DMN

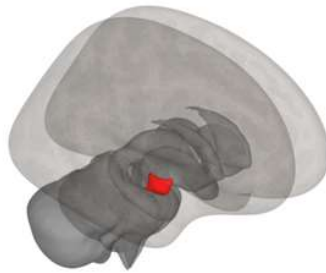


Fig. 5.26 Part superior: obtenció de la DMN en la mostra pre- i post- entrenament cognitiu a partir de la tècnica *seed-to-voxel*. Part inferior: zones on hi ha hagut un increment o un decrement de connectivitat amb la *seed* que representa la DMN. Tots els resultats tenen un valor $p < 0.005$.

Canvis de connectivitat postentrenament cognitiu (ROI-to-ROI)

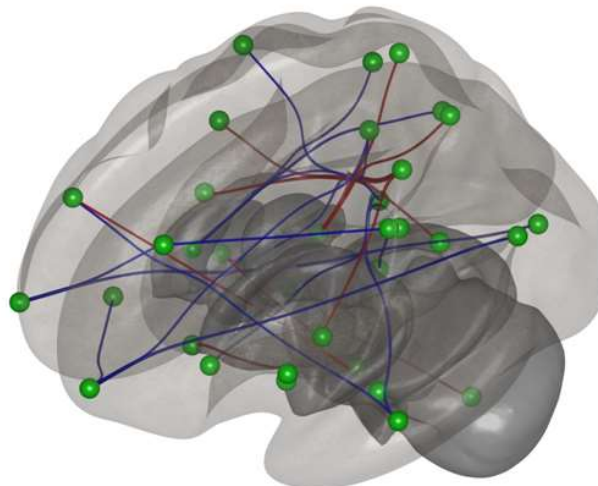


Fig. 5.27 Incrementos (línies vermelles) i decrements (línies blaves) de connectivitat postentrenament cognitiu entre les diferents àrees cerebrals corticals i subcorticals (representades amb esferes de color verd), $p < 0.005$.

5.9 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç

5.9.1 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç dins de cada grup

En la marxa simple a llarg plaç el grup de musicoteràpia presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle i en tots els paràmetres de variabilitat (Taula 5.44).

Taula 5.44 Comparació de la marxa simple pre- i postmusicoteràpia a llarg plaç

Paràmetres marxa s. en musicoteràpia	Estadístic	PreMT n=26	PostMT ll. plaç n=26	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	114,47 (38,01)	106,64 (34,47)	0,065 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	57,93 (12,97)	60,49 (15,80)	0,338 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	42,79 (7,26)	51,02 (12,13)	0,001 ^{**b} (d= 1,13)
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	4,61 (3,41-19,57)	46,54 (5,63-96,54)	<0,001 ^{**b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,69 (4,24-31,16)	48,49 (13,63-74,70)	<0,001 ^{**b}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	6,69 (4,24,-31,16)	51,54 (15,62-81,74)	<0,001 ^{**b}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreMT, premusicoteràpia; PostMT llarg plaç, postmusicoteràpia a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa simple a llarg plaç, el grup d'entrenament cognitiu presentava una disminució significativa en la longitud de pas i un augment significatiu en la variabilitat de longitud i temps de pas. Es detectava una tendència a l'augment en la variabilitat del temps d'oscil·lació (Taula 5.45).

Taula 5.45 Comparació de la marxa simple pre- i postentrenament cognitiu a llarg plaç

Paràmetres marxa s. en Entr. cognitiu	Estadístic	PreEC n=16	PostEC ll. plaç n=16	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	114,02 (37,80)	105,71 (32,81)	0,156 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	58,88 (14,49)	53,40 (15,64)	0,025 ^{*a} (d= 0,38)
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	44,37 (7,24)	46,27 (11,15)	0,528
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,71 (3,44-27,14)	43,65 (5,20-130,94)	0,003 ^{*b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,67 (3,06-33,10)	30,20 (4,62-69,85)	0,039 ^{*b}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	7,59 (4,04-35,44)	31,37 (6,96-75,18)	0,063 ^b

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC llarg plaç, postentrenament cognitiu a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

En la marxa motora a llarg plaç, el grup de musicoteràpia presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle i en tots els paràmetres de variabilitat (Taula 5.46).

Taula 5.46 Comparació de la marxa amb doble tasca motora pre- i postmusicoteràpia a llarg plaç

Paràmetres de la marxa	Estadístic	PreMT n=26	PostMT ll. plaç n=26	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	113,84 (36,14)	105,17 (32,24)	0,069 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	56,86 (13,86)	54,42 (16,56)	0,451 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	42,01 (6,96)	50,52 (11,05)	<0,001 ^{**b}
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	5,65 (3,56-18,60)	23,75 (6,63-73,56)	0,001 ^{**b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	6,50 (3,43-22,08)	35,15 (11,70-63,38)	0,003 ^{**b}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	6,40 (5,00-28,68)	36,05 (14,32-77,71)	0,002 ^{**b}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreMT, premusicoteràpia; PostMT llarg plaç, postmusicoteràpia a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa motora a llarg plaç, el grup d'entrenament cognitiu presentava un augment significatiu en tots els paràmetres de variabilitat (Taula 5.47).

Taula 5.47 Comparació de la marxa amb doble tasca motora pre- i postentrenament cognitiu a llarg plaç

Paràmetres de la marxa	Estadístic	PreEC n=16	PostEC ll. plaç n=16	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	116,94 (39,20)	107,48 (30,31)	0,051 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	60,17 (15,90)	53,20 (17,72)	0,120 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	43,76 (2,08)	47,85 (10,92)	0,216
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	5,02 (3,77-18,29)	33,91 (5,66-92,84)	0,020 ^{*b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	8,31 (4,48-37,16)	35,99 (24,34-66,36)	0,023 ^{*b}
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	6,50 (4,13-24,15)	39,29 (18,57-75,29)	0,007 ^{**b}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC llarg plaç, postentrenament cognitiu a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

En la marxa amb doble tasca cognitiva a llarg plaç, el grup de musicoteràpia presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle i en tots els paràmetres de variabilitat (Taula 5.48).

Taula 5.48 Comparació de la marxa amb doble tasca cognitiva pre- i postmusicoteràpia a llarg plaç

Paràmetres de la marxa	Estadístic	PreMT n=26	PostMT ll. plaç n=26	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	105,47 (41,46)	98,86 (42,79)	0,310 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	57,47 (12,94)	57,34 (12,86)	0,944 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	42,42 (6,50)	50,71 (11,03)	0,002 ^{**}
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	7,82 (4,79-29,26)	33,65 (10,25-68,61)	0,012 ^{*b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	14,82 (4,71-36,09)	44,32 (14,88-63,93)	0,015 ^{*b}

Paràmetres de la marxa	Estadístic	PreMT n=26	PostMT ll. plaç n=26	Valor p
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	9,94 (5,00-53,19)	50,56 (19,85-71,67)	0,036 ^{*b}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreMT, premusicoteràpia; PostMT llarg plaç, postmusicoteràpia a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0,01$

En la marxa amb doble tasca cognitiva a llarg plaç, el grup d'entrenament cognitiu presentava un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle i en la variabilitat de longitud i temps d'oscil·lació. Es detectava una tendència a l'augment en la variabilitat del temps d'oscil·lació (Taula 5.49).

Taula 5.49 Comparació de la marxa amb doble tasca cognitiva pre- i postentrenament cognitiu a llarg plaç

Paràmetres de la marxa	Estadístic	PreEC n=16	PostEC ll. plaç n=16	Valor p
Velocitat, cm/s	Mitjana (DE)	102,98 (37,79)	97,63 (25,48)	0,351 ^a
Longitud de pas, cm	Mitjana (DE)	57,71 (14,20)	55,13 (14,57)	0,350 ^a
Osc. dins del cicle, %	Mitjana (DE)	43,26 (6,43)	50,05 (9,83)	0,025 ^{*b}
CV L. de pas, %	Mediana (RIQ)	4,04 (3,18-19,61)	25,66 (6,15-45,29)	0,002 ^{**b}
CV T. de pas, %	Mediana (RIQ)	7,83 (5,07-47,00)	49,12 (11,92-151,46)	0,070 ^b
CV T. d'oscil·lació, %	Mediana (RIQ)	11,61 (5,59-49,19)	42,25 (13,40-64,34)	0,010 ^{*b}

^aProva t de Student per a dades aparellades; ^bProva dels rangs amb signe de Wilcoxon; d, test de mida de l'efecte de Cohen

Marxa s., marxa simple; PreEC, preentrenament cognitiu; PostEC llarg plaç, postentrenament cognitiu a llarg plaç; DE, desviació estàndard; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$

5.9.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç entre els dos grups de tractament

En la valoració de la marxa a llarg plaç es detectaven diferències significatives entre grups únicament en el cas de la marxa simple, en què el grup de musicoteràpia tenia un augment significatiu en la longitud de pas. En conjunt, tots dos grups tenien una reducció significativa de la velocitat en marxa simple i en marxa amb doble tasca motora i un augment significatiu en la proporció d'oscil·lació dins del cicle en totes les modalitats de la marxa (Taules 5.50 i 5.51).

Taula 5.50 Comparació dels paràmetres de les diferents modalitats de marxa pre- i postteràpia a llarg plaç entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Paràmetres de la marxa	Preteràpia		Postteràpia a llarg plaç		ANOVA		
	Mitjana (DE)		Mitjana (DE)		Evolució	Significacions	
	PreMT n=26	PreEC n=16	PostMT ll. plaç n=26	PostEC ll. plaç n=16		Tractament	Evolució x tractament
Velocitat s, cm/s	114,47 (38,01)	114,02 (37,80)	106,64 (34,47)	105,71 (32,81)	0,019* (d= 0,21)	0,950	0,944
Longitud de pas s, cm	57,93 (12,97)	58,88 (14,49)	60,49 (15,80)	53,40 (15,64)	0,794	0,472	0,049* (d= 0,23)
Osc. dins del cicle s, %	42,79 (7,26)	44,37 (7,24)	51,02 (12,13)	46,27 (11,15)	0,002** (d= 0.81)	0,533	0,088 (d= 0,87)
Velocitat dtm., s	113,84 (36,14)	116,94 (39,20)	105,17 (32,24)	107,48 (30,31)	0,010* (d= 0,24)	0,797	0,908
Longitud de pas dtm., cm	56,86 (13,86)	60,17 (15,90)	54,42 (16,56)	53,20 (17,72)	0,109	0,810	0,391
Osc. dins del cicle dtm., %	42,01 (6,96)	43,76 (2,08)	50,52 (11,05)	47,85 (10,92)	<0,001** (d= 0.24)	0,853	0,201
Velocitat dtc., s	105,47 (41,46)	102,98 (37,79)	98,86 (42,79)	97,63 (25,48)	0,180	0,871	0,892
Longitud de pas dtc., cm	57,47 (12,94)	57,71 (14,20)	57,34 (12,86)	55,13 (14,57)	0,494	0,806	0,446
Osc. dins del cicle dtc., %	42,42 (6,50)	43,26 (6,43)	50,71 (11,03)	50,05 (9,83)	<0,001** (d= 1.20)	0,964	0,684

d, test de mida de l'efecte de Cohen

PreMT, premusicoteràpia; PreEC, preentrenament cognitiu; PostMT llarg plaç, postmusicoteràpia a llarg plaç; PostEC llarg plaç, postentrenament cognitiu a llarg plaç; DE, desviació estàndard; s., en marxa simple; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; dtm., en marxa amb doble tasca motora; dtc., en marxa amb doble tasca cognitiva

*Grups significativament diferents amb $p < 0,05$; **Grups significativament diferents amb $p < 0.01$

Taula 5.51 Comparació de les diferències dels paràmetres de les diferents modalitats de marxa pre- i postteràpia a llarg plaç entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Paràmetres de la marxa	Estadístic	Musicoteràpia	Entr. cognitiu	Valor p
		n=39	n=33	
Dif. CV L. de pas s., %	Mediana (RIQ)	30,47 (0,94-78,01)	38,85 (2,14-109,29)	0,698 ^b
Dif. CV T. de pas s., %	Mediana (RIQ)	31,17 (9,52-60,13)	14,57 (-1,15-44,76)	0,140 ^b
Dif. CV T. d'oscil·lació s., %	Mediana (RIQ)	32,73 (6,43-60,13)	7,71 (-1,13-57,85)	0,162 ^b
Dif. CV L. de pas dtm., %	Mediana (RIQ)	12,99 (-0,33-47,89)	29,71 (-0,26-80,39)	0,897 ^b
Dif. CV T. de pas dtm., %	Mediana (RIQ)	21,85 (-0,33-47,89)	19,89 (-0,05-43,55)	0,959 ^b
Dif. CVT.d'oscil·lació dtm, %	Mediana (RIQ)	23,11 (-0,64-55,00)	28,86 (10,46-53,80)	0,836 ^b
Dif. CV L. de pas, dtc. %	Mediana (RIQ)	22,84 (-0,88-51,40)	21,45 (2,08-108,73)	0,569 ^b
Dif. CV T. de pas dtc., %	Mediana (RIQ)	27,40 (-5,10-49,52)	8,81 (-2,45-41,45)	0,641 ^b
Dif. CV T. d'oscil·lació dtc., %	Mediana (RIQ)	18,01 (-2,36-52,81)	17,87 (-0,45-52,79)	0,897 ^b

^a Prova de Mann-Whitney

Dif. diferència a llarg plaç; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; s., en marxa simple; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació; dtm., en marxa amb doble tasca motora; dtc., en marxa amb doble tasca cognitiva

5.9.3 Figures comparant la marxa preteràpia, postteràpia i postteràpia a llarg plaç en els dos grups de tractament

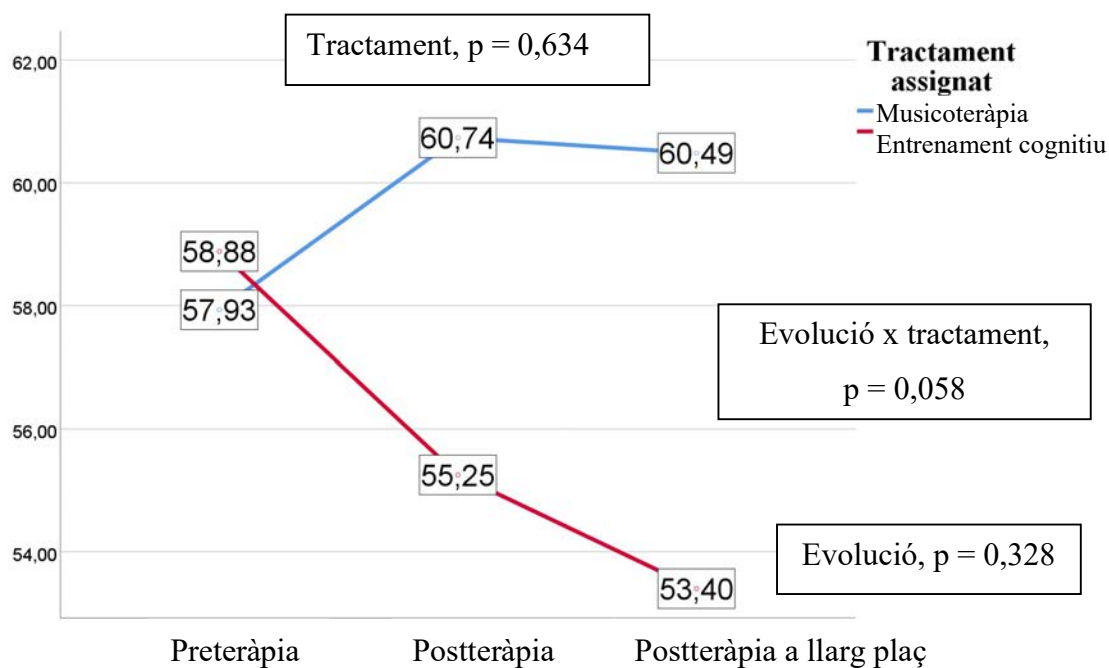


Fig. 5.28 Comparació de l'evolució de la longitud de pas en la marxa simple en els dos grups de tractament

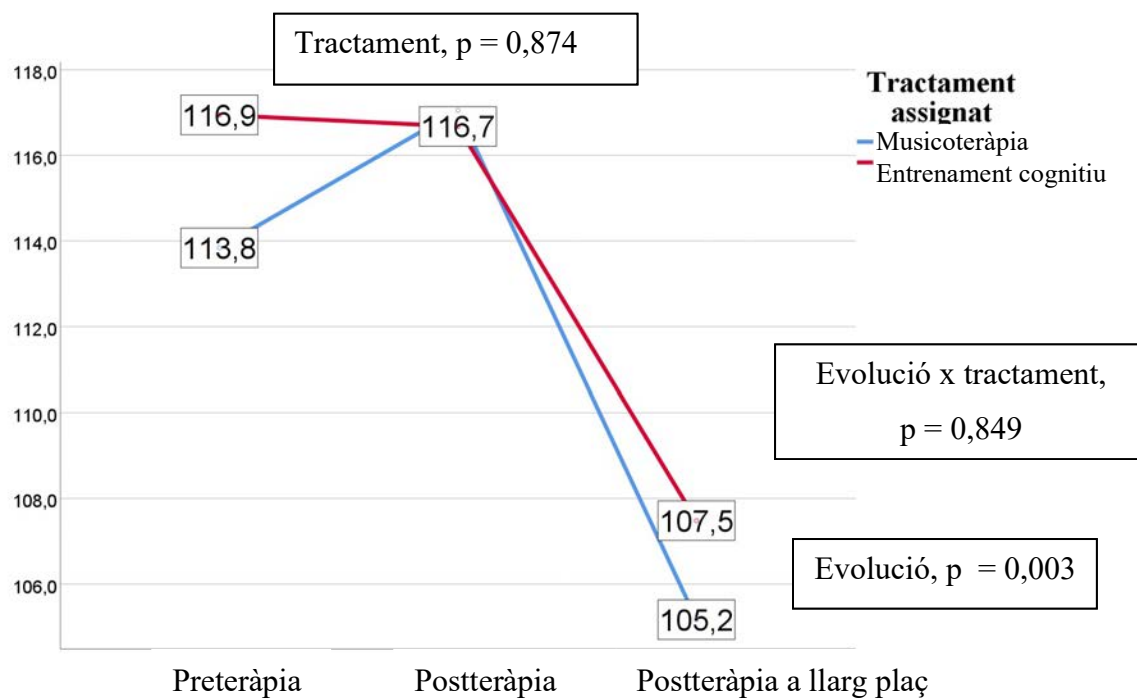


Fig. 5.29 Comparació de l'evolució de la velocitat en la marxa amb doble tasca motora en els dos grups de tractament

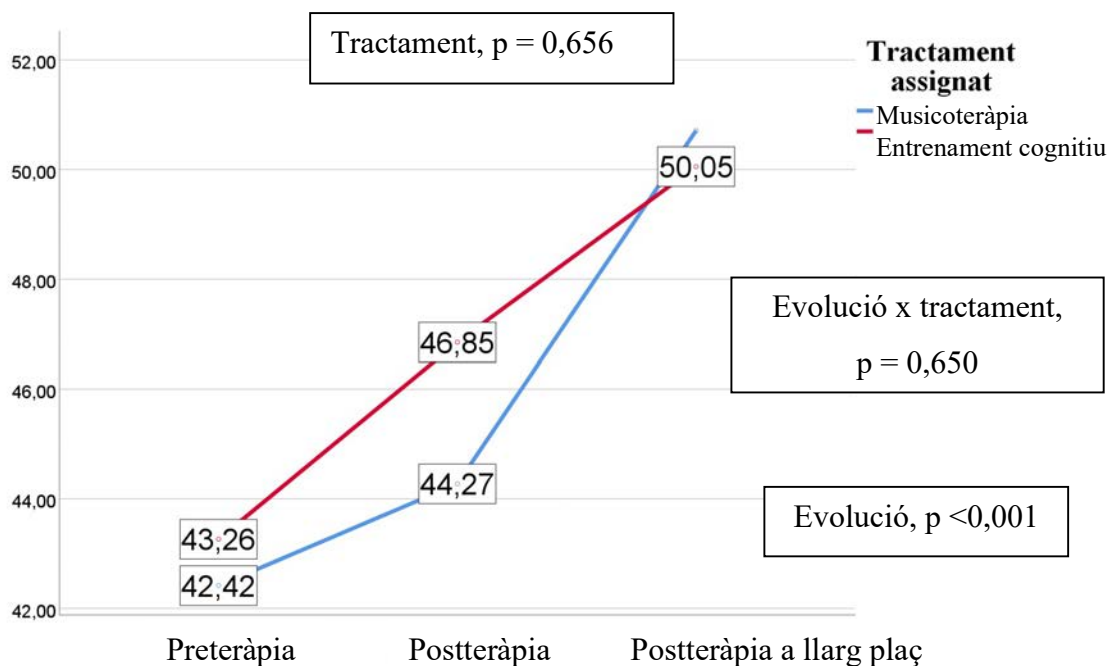


Fig. 5.30 Comparació de l'evolució de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca cognitiva en els dos grups de tractament

5.10 Estudi neuropsicològic de la mostra

5.10.1 Definició del deteriorament cognitiu lleu en la mostra

Dels 82 pacients que van participar en l'estudi, tots menys un van ser avaluats neuropsicògicament de manera extensa. No obstant, d'aquests 72 van ser avaluats seguint les recomanacions de nivell II de la *Movement Disorder Society* per establir la presència de deteriorament cognitiu lleu.

Un cop feta l'avaluació neuropsicològica i funcional, 7 pacients van ser diagnosticats de demència. Un cop exclosos aquests pacients, van quedar-ne un total de 65, dels quals 30 van ser diagnosticats finalment de deteriorament cognitiu lleu (Taula 5.52).

Taula 5.52 Classificació cognitiva dels pacients avaluats mitjançant el nivell II de la MDS

Total de pacients avaluats segons el nivell II de la MDS (n=72)		
Cognitivament normals	Nombre (%)	35 (48,6%)
Deteriorament cognitiu lleu	Nombre (%)	30 (41,7%)
Demència	Nombre (%)	7 (9,7%)

Dels 30 pacients amb deteriorament cognitiu lleu, 25 tenien una avaluació completa segons els criteris de nivell II de la MDS. D'aquests, tots (el 100%) tenien afectació multidomini i la distribució era la que consta en la Taula 5.53 i Fig. 5.31.

Taula 5.53 Distribució dels dominis afectats en els pacients amb deteriorament cognitiu lleu avaluats mitjançant el nivell II de la MDS

Memòria nombre (%)	Llenguatge nombre (%)	Atenció nombre (%)	Visuoespacial nombre (%)	Funció executiva nombre (%)
21 (84,0%)	3 (12,0%)	17 (68,0%)	12 (48,0%)	11 (44,0%)

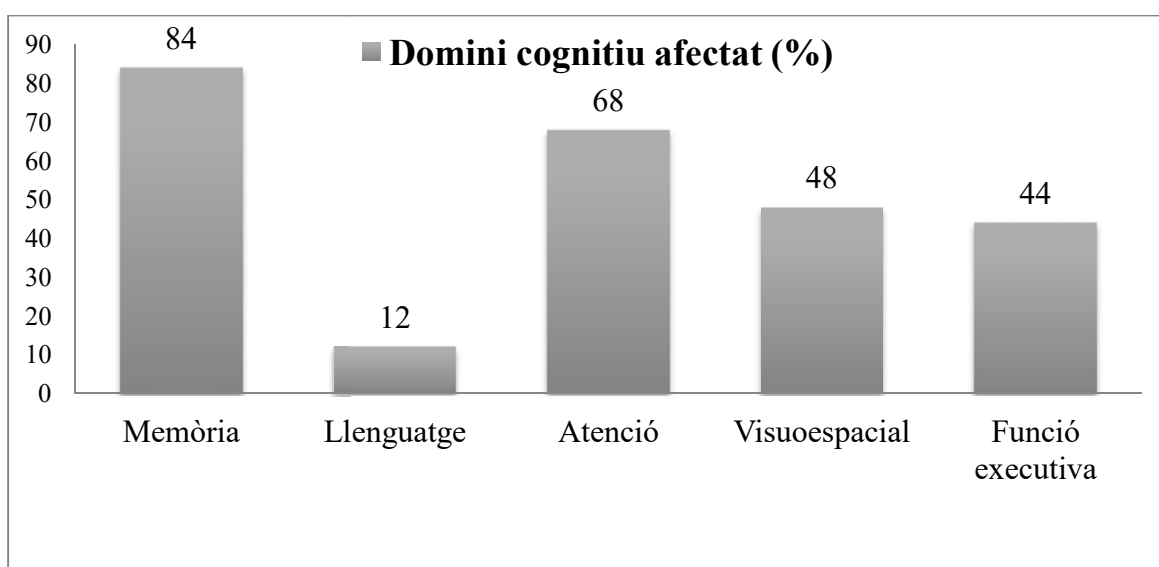


Fig. 5.31 Distribució dels dominis afectats en els pacients amb deteriorament cognitiu lleu avaluats mitjançant el nivell II de la MDS

5.10.2 Comparació de l'avaluació neuropsicològica extensa i escales cognitives breus en la mostra

Com que quasi tots els pacients de la mostra i tots els que havien fet l'avaluació neuropsicològica extensa de nivell II de la MDS havien estat avaluats mitjançant també escales cognitives globals, es va voler comparar el rendiment d'aquestes avaluacions i especialment de l'escala PDCRS, desenvolupada per la Unitat de Trastorns de Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Aplicant la corba ROC, es va observar que l'escala PDCRS tenia una àrea sota la corba del 80% quan es comparava amb la classificació cognitiva determinada mitjançant l'avaluació neuropsicològica extensa (Fig. 5.32).

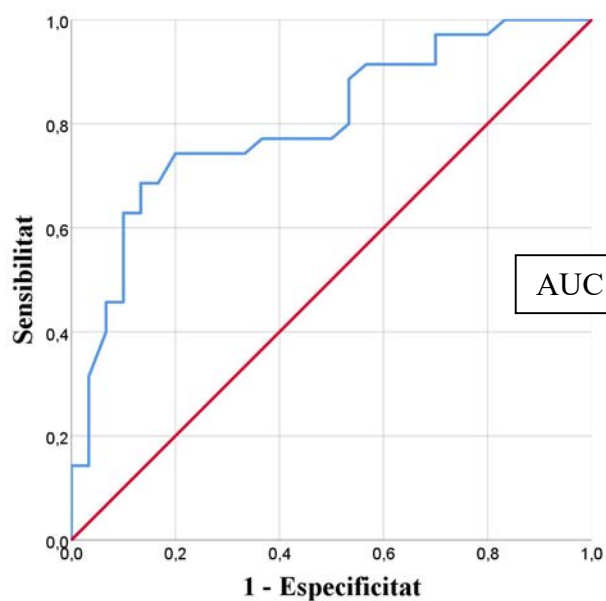


Fig. 5.32 Corba ROC de l'escala PDCRS

Es va determinar que el punt de tall de 83,5 era el que permetia una bona combinació de sensibilitat i especificitat, donant més importància a la sensibilitat, tenint en compte que es tracta d'una prova de selecció que es confirma posteriorment amb l'avaluació neuropsicològica extensa. Igualment, es van calcular el valor predictiu positiu i negatiu de l'escala, així com també l'exactitud d'aquesta, és a dir, el percentatge de pacients correctament classificats mitjançant la PDCRS. Els resultats d'aquesta anàlisi queden reflectits en la Taula 5.54.

Taula 5.54 Taula que mostra els diferents paràmetres com a test diagnòstic de deteriorament cognitiu lleu en Parkinson de l'escala PDCRS

	Deteriorament cognitiu lleu definit segons la MDS		
	Absent	Present	
PDCRS superior a 83,5	26	6	32
PDCRS inferior a 83,5	9	24	33
Total	35	30	65
	Especificitat 74,3%	Sensibilitat 80,0%	Exactitud 76,9%
			Valor predictiu negatiu 81,3%
			Valor predictiu positiu 72,7%

Com es pot veure en les Fig. 5.33 a 5.35, les escales DRS-2, MMSE i MoCA tenien un rendiment inferior i per tant, l'escala PDCRS demostra ser la més útil a l'hora d'avaluar la presència de deteriorament cognitiu lleu en persones amb malaltia de Parkinson.

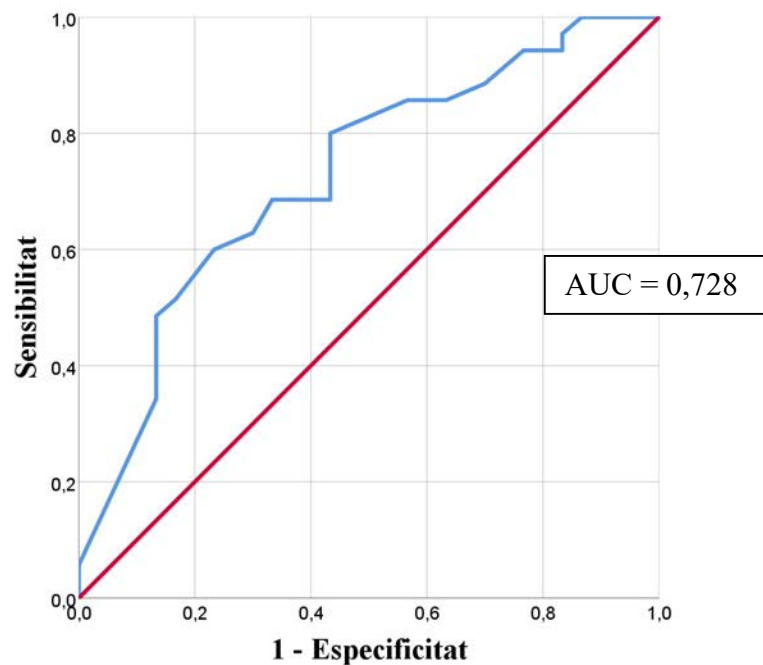


Fig. 5.33 Corba ROC de l'escala DRS-2

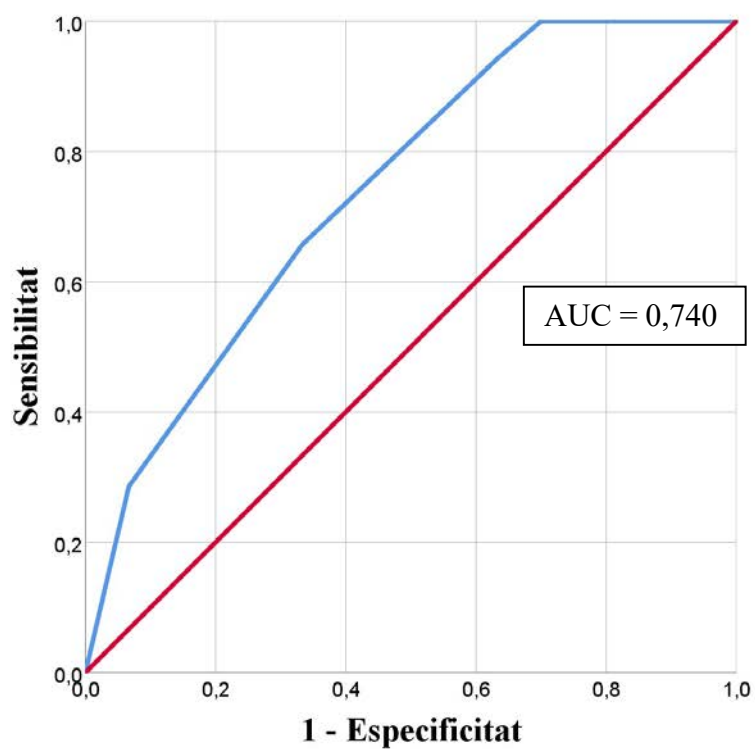


Fig. 5.34 Corba ROC de l'escala MMSE

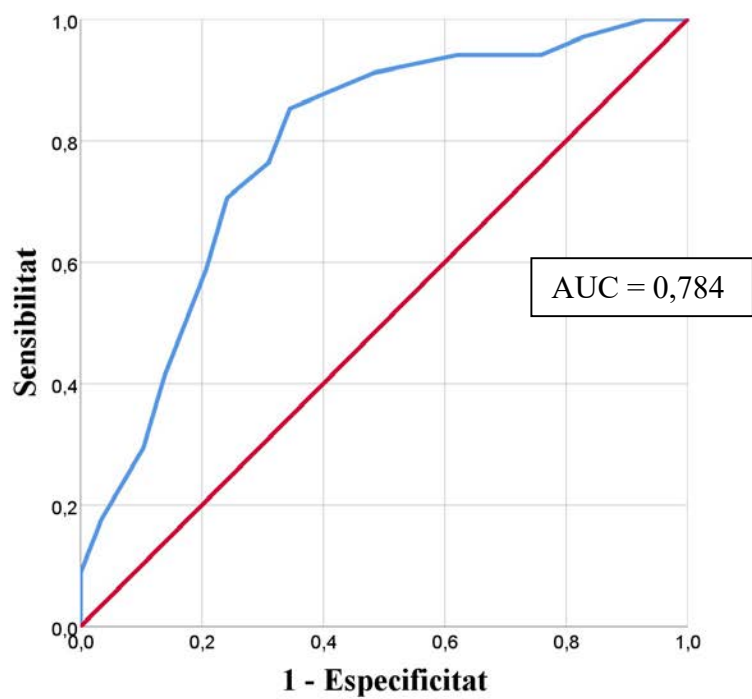


Fig. 5.35 Corba ROC de l'escala MoCA

5.10.3 Estudi de les relacions entre els dominis cognitius i la marxa

Es van estudiar les correlacions entre els diferents dominis cognitius i els paràmetres de la marxa en situació de marxa simple i de doble tasca cognitiva. Eren significatives les relacions entre els dominis de memòria, atenció i funcions executives, i la velocitat i la longitud de pas. La proporció d'oscil·lació dins del cicle no correlacionava amb cap domini cognitiu. Quant a la variabilitat, tots els dominis cognitius correlacionaven amb la variabilitat de longitud de pas i temps d'oscil·lació en situació de marxa amb doble tasca cognitiva. L'atenció era l'únic domini que tenia més correlacions amb les diferents variabilitats, amb totes excepte amb el temps de pas de la marxa amb doble tasca cognitiva (Taules 5.55 i 5.56 i Fig. 5.36 a 5.38).

No hi havia correlacions significatives entre els dominis i la festinació, valorada mitjançant l'escala CGI-S per part del pacient o de l'avaluador (no es mostren les dades). En canvi, sí hi havia correlacions entre els dominis memòria, atenció-memòria de treball i funció executiva i el resultat en el qüestionari FOGQ.

Taula 5.55 Taules que mostren les correlacions entre els dominis cognitius i els diferents paràmetres de la marxa

	Velocitat s		Velocitat dtc		Longitud de pas s		Longitud de pas dtc.		Osc. dins del cicle		Osc. dins del cicle dtc.	
	Cor. Pearson	Valor p	Cor. Pearson	Valor p	Cor. Pearson	Valor p	Cor. Pearson	Valor p	Cor. Pearson	Valor p	Cor. Pearson	Valor p
Memòria	0,320	0,008**	0,332	0,006**	0,281	0,020*	0,348	0,004**	-0,061	0,620	-0,128	0,298
Llenguatge	0,058	0,641	0,065	0,591	-0,047	0,701	0,045	0,714	-0,145	0,231	-0,211	0,080
At-Mt	0,249	0,025*	0,261	0,019*	0,254	0,022*	0,258	0,020*	0,006	0,959	-0,059	0,600
F. executiva	0,264	0,019*	0,311	0,005**	0,201	0,075	0,304	0,006**	0,001	0,992	-0,007	0,951
Visuoespacial	0,033	0,772	-0,014	0,900	-0,012	0,913	0,015	0,894	0,036	0,749	-0,157	0,161

Cor. Pearson, correlació lineal de Pearson; F. executiva, funció executiva

*Correlació estadísticament significativa amb $p < 0,05$; **Correlació estadísticament significativa amb $p < 0,01$

	CV L. de pas s.		CV L. de pas dtc.		CV T. de pas s.		CV T. de pas dtc.		CV T. d'oscil·lació s.		CV T. d'oscil·lació dtc.	
	Cor. Spearman	Valor p	Cor. Spearman	Valor p	Cor. Spearman	Valor p	Cor. Spearman	Valor p	Cor. Spearman	Valor p	Cor. Spearman	Valor p
Memòria	-0,297	0,014*	-0,343	0,004**	-0,214	0,079	-0,158	0,198	-0,278	0,022*	-0,297	0,014*
Llenguatge	-0,194	0,107	-0,424	<0,001**	-0,247	0,039*	-0,192	0,111	-0,208	0,085	-0,339	0,004**
At-Mt	-0,382	<0,001**	-0,315	0,004**	-0,313	0,004**	-0,139	0,217	-0,280	0,011*	-0,317	0,004**
F. executiva	-0,206	0,068	-0,298	0,008**	-0,218	0,053	-0,217	0,055	-0,176	0,120	-0,308	0,006**
Visuoespacial	-0,122	0,279	-0,255	0,022*	-0,106	0,347	-0,111	0,325	-0,062	0,581	-0,281	0,011*

Cor. Spearman, correlació ordinal de Spearman; F. executiva, funció executiva

*Correlació estadísticament significativa amb $p < 0,05$; **Correlació estadísticament significativa amb $p < 0,01$

s., marxa simple; dtc., marxa en doble tasca cognitiva; Osc. dins del cicle, proporció d'oscil·lació dins del cicle; CV, coeficient de variabilitat; L. de pas, longitud de pas; T. de pas, temps de pas; T. d'oscil·lació, temps d'oscil·lació

Taula 5.56 Taula que mostra les correlacions entre els dominis cognitius i l'escala FOGQ

	FOGQ	
	Cor. Pearson	Valor p
Memòria	-0,351	0,037*
Llenguatge	-0,112	0,337
Atenció-memòria de treball	-0,253	0,023*
Funció executiva	-0,228	0,008**
Visuoespacial	-0,050	0,538

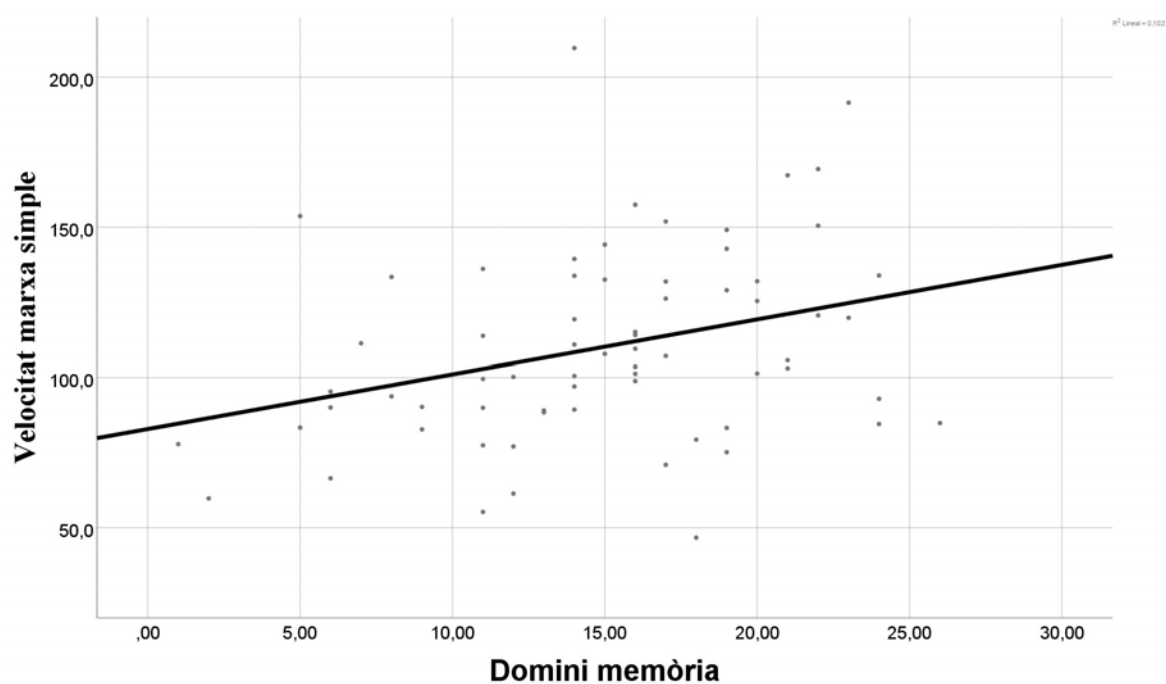


Fig. 5.36 Correlació de la velocitat en marxa simple amb el domini memòria

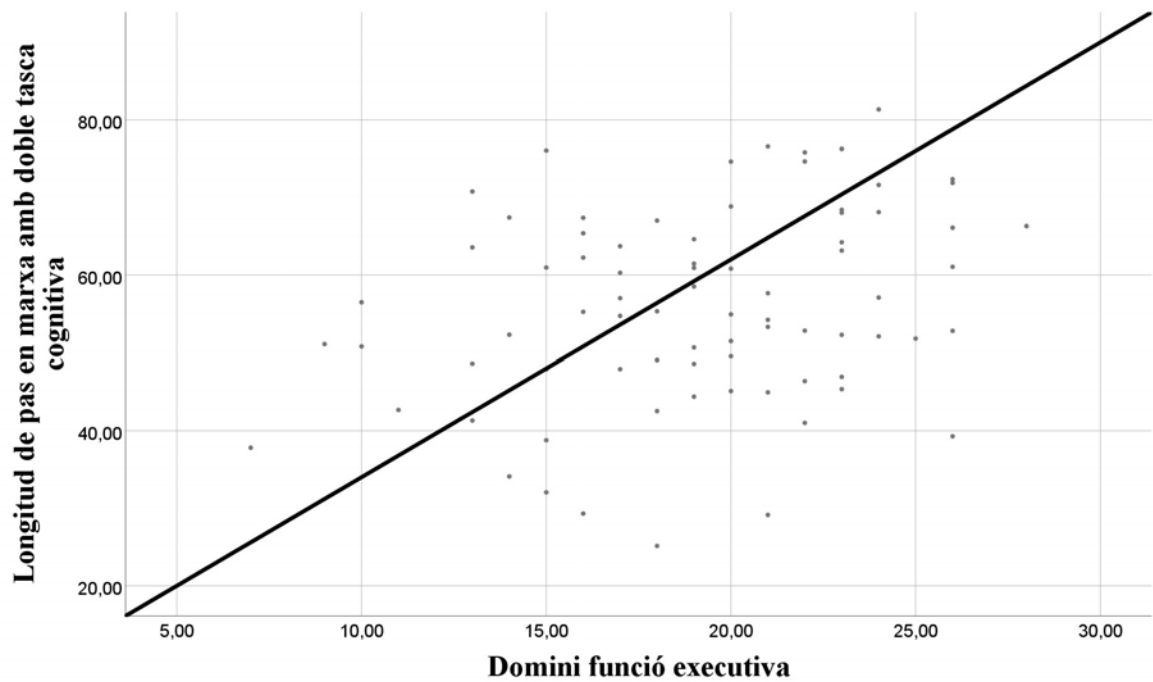


Fig. 5.37 Correlació de la longitud de pas en marxa amb doble tasca cognitiva amb el domini funció executiva

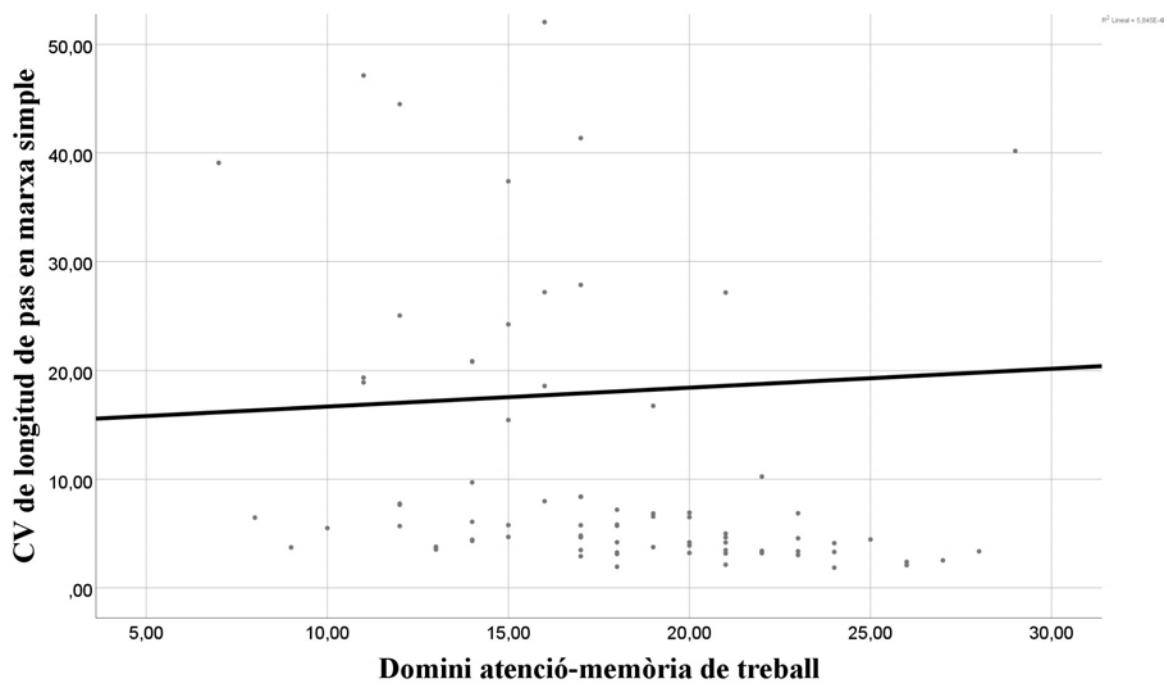


Fig.5.38 Correlació del coeficient de variabilitat de la longitud de pas en marxa simple amb el domini atenció-memòria de treball

5.10.4 Estudi dels paràmetres de la marxa en funció de l'estat cognitiu

A nivell basal, es va observar una relació entre els diferents paràmetres de la marxa i l'estat cognitiu. Tenint en compte les característiques de les variables i l'anàlisi necessari per aquesta situació (ANOVA de dos factors per a mesures repetides) només es van poder avaluar els canvis en la velocitat, la longitud de pas i la proporció d'oscil·lació dins del cicle en funció del tipus de marxa. Es va observar únicament una tendència a una diferència en l'evolució entre grups cognitius per a la proporció d'oscil·lació dins del cicle. En conjunt, tots els pacients, independentment del grup cognitiu a què pertanyien, presentaven una diferència significativa en la velocitat segons el tipus de marxa que realitzaven. És a dir, tots els pacients tenien una velocitat superior en marxa simple i amb doble tasca motora i una velocitat menor en marxa amb doble tasca cognitiva. Si bé, com es pot apreciar a les Fig. 5.39 a 5.42 els tres grups tenien valors diferents en els diferents paràmetres, aquests no eren estadísticament diferents. En tot cas, però, l'únic paràmetre que semblava diferenciar clarament els tres grups era la longitud de pas, que era superior en el grup cognitivament normal, mitjana en el grup de deteriorament cognitiu lleu i inferior en el grup de pacients amb demència.

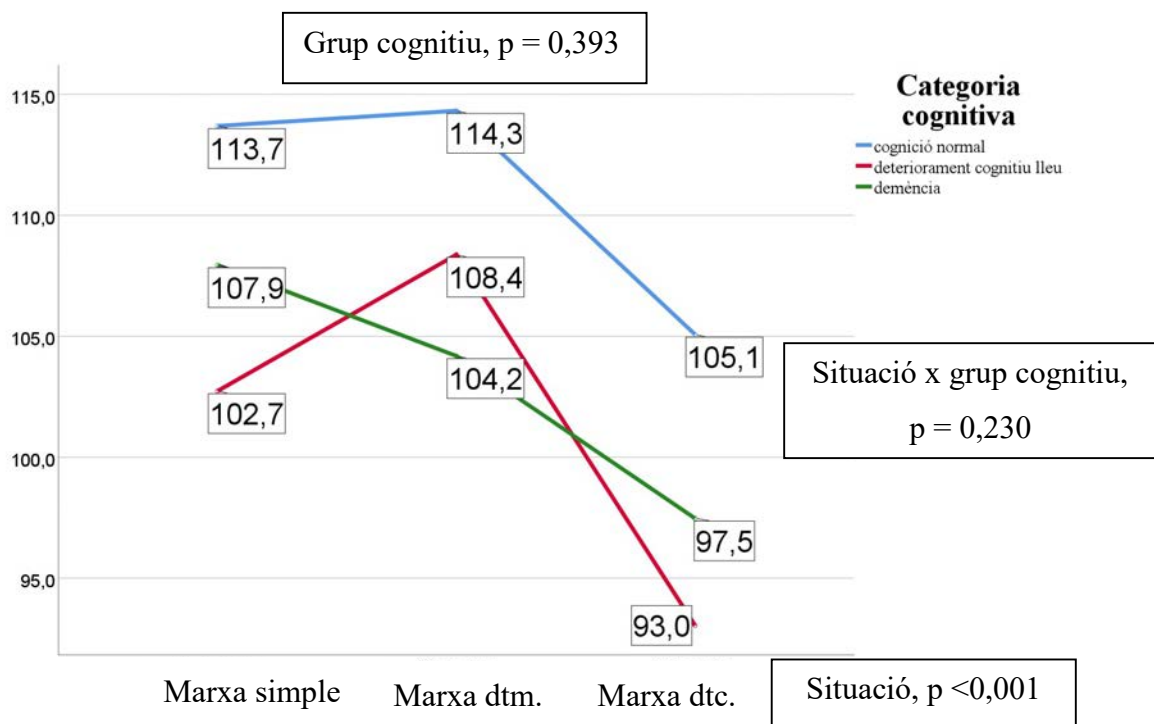


Fig. 5.39 Canvis en la velocitat en funció del tipus de marxa i l'estat cognitiu

Marxa dtm, marxa amb doble tasca motora; marxa dtc. marxa amb doble tasca cognitiva

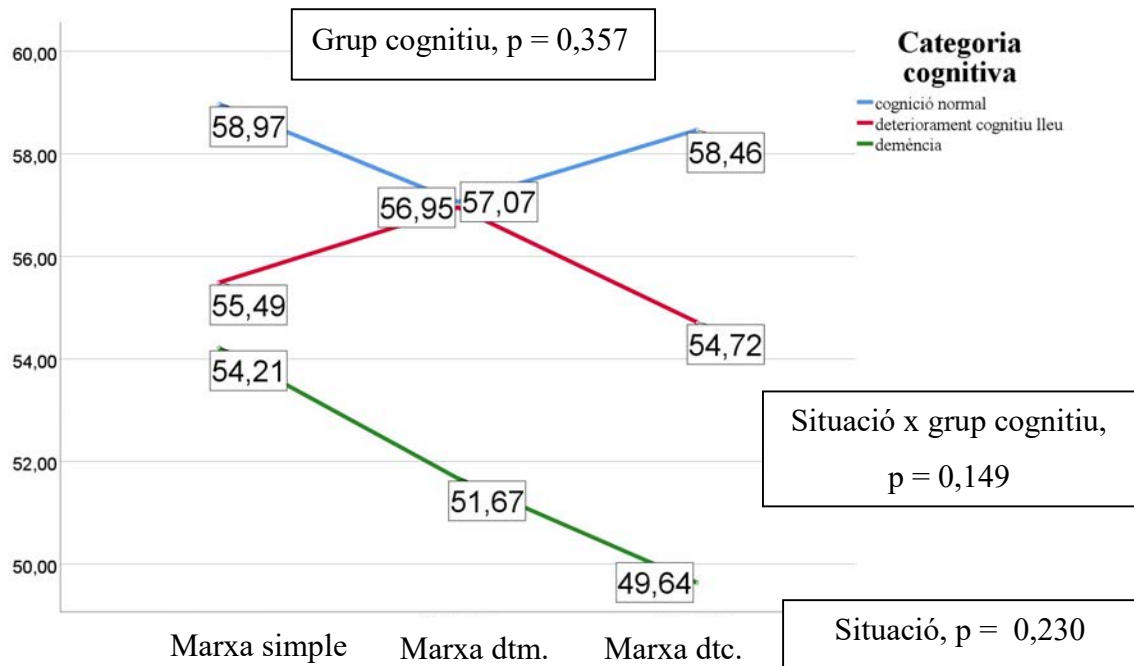


Fig. 5.40 Canvis en la longitud de pas en funció del tipus de marxa i l'estat cognitiu

Marxa dtm, marxa amb doble tasca motora; marxa dtc. marxa amb doble tasca cognitiva

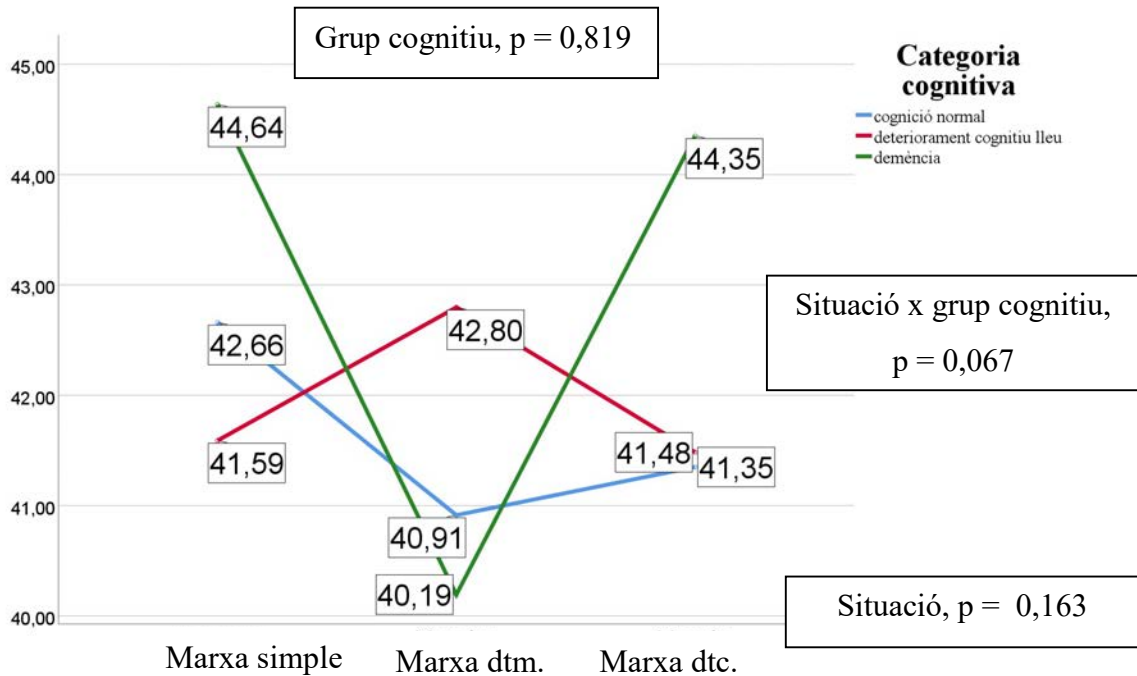


Fig. 5.41 Canvis en la proporció d'oscil·lació dins del cicle en funció del tipus de marxa i l'estat cognitiu

Marxa dtm, marxa amb doble tasca motora; marxa dtc. marxa amb doble tasca cognitiva

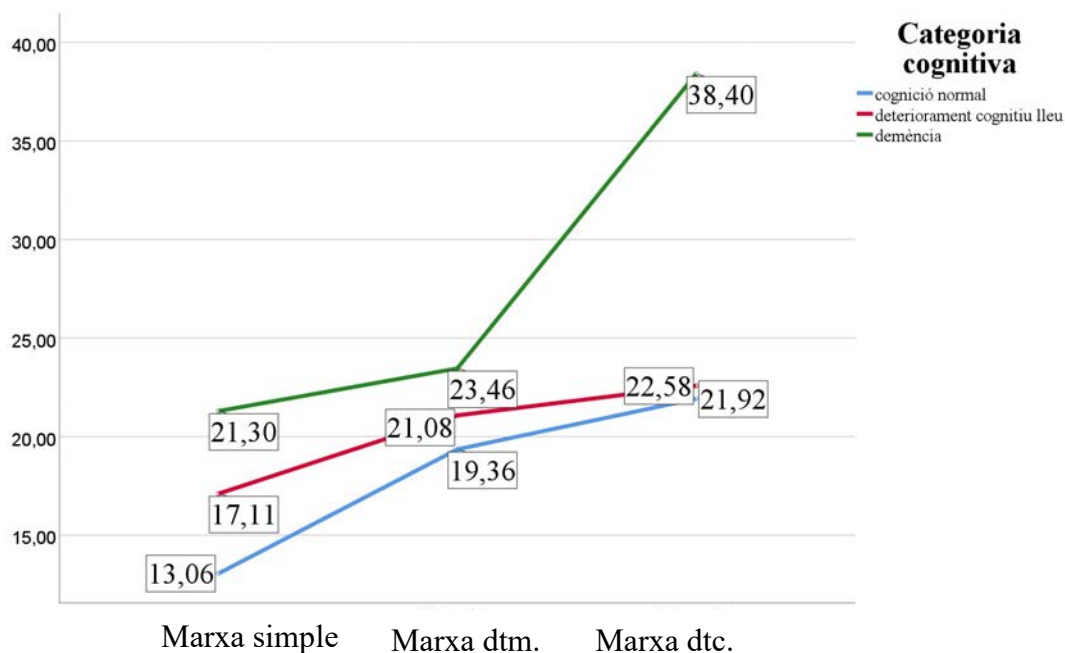


Fig.5.42 Canvis en el CV de temps de pas en funció del tipus de marxa i l'estat cognitiu
 Marxa dtm, marxa amb doble tasca motora; marxa dtc. marxa amb doble tasca cognitiva

5.11 Seguiment i satisfacció de la teràpia

El seguiment de la teràpia va ser elevat per a les dues modalitats, com es pot comprovar en la Taula 5.57.

Taula 5.57 Seguiment de la teràpia per part de tota la mostra avaluada

		Musicoteràpia n=42	Entr. cognitiu n=39	Valor p
Hores de sessions	Mitjana (DE)	18,01 (4,66)	17,26 (4,81)	0,475

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard

La valoració dels participants sobre les dues teràpies va ser molt bona i sense diferències significatives entre grups, com es pot observar en la Taula 5.58.

Taula 5.58 Comparació de la satisfacció de la teràpia rebuda entre la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu

Satisfacció de la teràpia rebuda	Estadístic	Musicoteràpia	Entr. cognitiu	Valor p
		n=39	n=36	
	Mitjana (DE)	90,38 (12,32)	94,00 (9,90)	0,168 ^a

^aProva t de Student per a dades independents

Entr. cognitiu, entrenament cognitiu; DE, desviació estàndard

5.12 Efectes adversos durant l'estudi

Un dels pacients que participava en el grup d'EC va patir un infart agut de miocardi, cinc dies després d'haver finalitzat la teràpia i abans de poder fer cap avaluació postteràpia. Es tracta d'un efecte advers greu però que es va considerar no relacionat amb la teràpia administrada.

No es van observar altres efectes adversos durant l'estudi.

CAPÍTOL 6. DISCUSSIÓ

6.1 Característiques generals de l'estudi

Aquest estudi descriu els resultats de dues teràpies de rehabilitació en la malaltia de Parkinson (MP): la musicoteràpia, focalitzada en la tècnica *Rhythmic Auditory Stimulation* (RAS), i l'entrenament cognitiu, focalitzat en la funció executiva. Es tracta de dues teràpies conegudes i estudiades de fa temps però aquest és el primer estudi que les compara directament.

Quant a les característiques demogràfiques i clíniques basals de la mostra, hi havia una proporció equivalent entre homes i dones, l'edat mitjana era de 72,19 anys, i el temps d'evolució de la malaltia de 9,34 anys, amb un grau d'afectació de la malaltia moderat. Aquestes característiques són semblants a la majoria d'estudis que apliquen musicoteràpia i entrenament cognitiu, si bé el nostre estudi estaria en el grup d'aquells en què l'edat i el temps d'evolució serien superiors(125,131,139–141,230).

Quant a les característiques de la marxa simple de la mostra, eren les esperables tenint en compte el grup d'estudi. La velocitat era inferior al que tocava per grup d'edat(213,231) i de fet, també inferior a la recollida en alguns estudis amb persones sanes de més edat, de 80 a 90 anys(231,232). En canvi, era semblant (108,233) o superior(234) a la descrita en altres estudis amb persones amb MP amb edat i grau d'afectació motora similar. Igualment, la longitud de pas era inferior al que tocava per grup d'edat(231) o en persones d'una dècada superior(231,232) i equivalent als estudis amb persones amb MP amb característiques clíniques equivalents(234). La proporció d'oscil·lació dins del cicle era, no obstant, superior a la descrita en persones sanes(231) o amb MP del mateix grup d'edat(217,234,235) o més joves(218) Quant als coeficients de variabilitat (CV), els de la longitud de pas(236), del temps de pas (108,237), i del temps d'oscil·lació(237) eren semblants als d'altres estudis. Ara bé, el fet que hi hagi estudis que expressin la variabilitat en forma de desviació estàndard i que la majoria utilitzin la mitjana en comptes de la mediana com a mesura estadística de centralització, fa que els resultats siguin difícils de

comparar. En tot cas, en la nostra mostra amb persones amb MP es confirma que els paràmetres espaciotemporals de la marxa eren pitjors que en la població sana i semblants al que està descrit en poblacions de pacients. És a dir, els participants de l'estudi tenien una pitjor velocitat i longitud de pas i una major variabilitat. En canvi, però, tenien una major proporció d'oscil·lació dins del cicle, que es considera beneficiosa. La menor qualitat de la majoria d'aquests paràmetres, està relacionada amb les caigudes, especialment la longitud de pas i la variabilitat de la marxa(49).

Quant a les característiques motores de la mostra, segons la valoració mitjançant l'escala CGI-S, tant els pacients com l'avaluador consideraven que l'afectació de la marxa i l'equilibri era mínima o lleu, mentre que no percebien en general problemes de bloquejos o festinació. Segons l'escala FES-I(168) els pacients de l'estudi tenien una moderada preocupació a caure. En l'escala ABC, la puntuació obtinguda de mitjana corresponia a persones amb un nivell moderat de funció física i que no tenien risc de caigudes(169–171,238,239) En l'escala RSGE(162,163) s'obtenia una puntuació corresponent a una afectació lleu de la marxa i en el qüestionari de bloquejos en la marxa, FOGQ(157), també. Els temps del TUG(164) en les diferents modalitats i les puntuacions en l'escala SPPB(165) eren lleument superiors a la població d'edat semblant sense patologia. L'escala BBS(171) mostrava puntuacions semblants a la població general d'igual edat sense patologia i amb baix risc de caigudes. Els bloquejos observats durant l'avaluació motora van ser escassos(166). Les puntuacions en les escales MDS-UPDRS part III(159) i H&Y(160,161) corresponien a una afectació motora lleu-moderada de la MP.

Quant a les característiques cognitives de la mostra, la presència d'un 41,7% de deteriorament cognitiu lleu és semblant a la prevalença descrita en estudis previs segons el temps d'evolució de la malaltia (240–242) Ara bé, el fet que el nostre grup de participants sigui una selecció de pacients dins d'un assaig clínic, fa que en el nostre cas no es pugui establir una prevalença extrapolable a la nostra població de persones amb MP i que els resultats no puguin ser directament comparables als dels estudis transversals o longitudinals. A nivell psiquiàtric, destacaven la presència de simptomatologia en forma d'ansietat, depressió, apatia, desinhibició i disfunció executiva en grau lleu-moderat. Cal tenir en compte que la prevalença d'aquests trastorns varia en funció de l'instrument de mesura utilitzat. La prevalença d'un 16,7% d'ansietat segons l'escala HADS ansietat en la

nostra mostra era inferior a la d'altres estudis en pacients amb una durada similar de malaltia, fets amb el mateix(243,244) o amb un altre instrument de mesura(88), en què la prevalença oscil·la entre el 27 i el 38,5%.. La prevalença de depressió era d'un 9,7% segons l'escala HADS depressió i d'un 22,23% segons l'escala BDI. Estudis amb l'escala HADS depressió amb mostres semblants a la nostra però més joves (mitjana d'edat 65,9 anys) han detectat una prevalença lleument superior, del 14% amb el mateix punt de tall(244). En canvi, estudis amb l'escala BDI i el mateix punt de tall mostren resultats de prevalença de depressió semblants a la nostra mostra(245). Per últim, quant a la prevalença de l'apatia, en la nostra mostra era del 49,6% mesurada segons l'escala AS. Aquest valor encaixa amb el que està descrit a la literatura, que és variable segons l'instrument de mesura, però que descriu una prevalença d'apatia del 40% després de 5-10 anys d'evolució de la malaltia, valor que augmenta al 60% quan hi ha demència concomitant(246). La qualitat de vida valorada mitjançant el termòmetre de salut i l'escala PDQ-39 estava lleument afectada excepte en el cas dels dominis del benestar emocional, estat cognitiu i el dolor, que tenien puntuacions iguals o superiors al 25%, que és el que es considera el llindar d'afectació d'aquesta escala. El percentatge dels diferents dominis de l'escala PDQ-39 en la nostra mostra, excepte en el cas de recolzament social i dolor, eren inferiors als d'estudis amb mostres similars(247). Per tant, els pacients del nostre estudi tenien una qualitat de vida millor que la que els tocaria per edat i temps d'evolució de la malaltia. Quant a funcionalitat, aquesta estava dins de la normalitat en el grup de musicoteràpia però obtenia puntuacions compatibles amb deteriorament cognitiu lleu en el cas del grup d'entrenament cognitiu segons l'escala PDCFRS i la IDDD total. Hi havia lleu dependència física en els dos grups en situació off, valorada segons l'escala S&E. El fet que l'ansietat i la depressió en la nostra mostra fossin menors i la qualitat de vida superior al que està descrit a la literatura probablement és degut a un biaix de selecció a favor de persones menys afectades. És a dir, la nostra mostra constava de persones que tenien millor estat de salut que la població d'origen i no n'eren representatives, però que per aquest motiu podien i volien participar en un assaig clínic.

6.2 Comparació de la marxa pre- i postteràpia

Abans de valorar els resultats d'aquest apartat cal tenir en compte una sèrie de consideracions. La primera consideració és que cal fer constar les limitacions del sistema GAITRite. Si bé és un sistema amb àmplia experiència per a l'estudi de la marxa i que aporta un gran volum de dades, cal reconèixer que només fa l'anàlisi de determinats paràmetres del caminar, en un període de temps determinat d'un dia puntual i en un entorn artificial. A més, es va fer servir una anàlisi fragmentada de la marxa, de manera que el pacient feia diferents passades interrompudes per la catifa amb sensors. L'ús de paradigmes de caminar circulars, en què la catifa està incorporada en el circuit, han demostrat tenir menys variabilitat en els paràmetres. Malgrat que la visita d'avaluació de la marxa era la més curta, va aparèixer cansament durant l'exploració en els pacients més afectats. Aquest problema es va minimitzar permetent descansos durant la prova i aleatoritzant l'ordre dels tipus de marxa, perquè en tot cas tingués una repercussió homogènia en els resultats.

La segona consideració que cal fer té relació amb l'anàlisi estadística. D'una banda, la mostra va demostrar ser molt heterogènia, com reflecteixen les mesures de dispersió dels diferents paràmetres, especialment en el cas dels coeficients de variabilitat. D'altra banda, a causa de les característiques dels coeficients de variabilitat (CV), es van haver de fer servir tests no paramètrics per analitzar-los. Totes dues condicions resten potència estadística a l'estudi, i probablement no es van poder detectar alguns canvis que podrien haver estat interessants.

La tercera consideració fa referència a la interpretació clínica dels resultats. D'una banda, per poder saber si els canvis eren clínicament rellevants, com que hi ha poques referències en aquest sentit, es va fer servir el càlcul de la magnitud de l'efecte quan el paràmetre permetia l'obtenció de la mitjana. D'altra banda, per poder interpretar correctament si l'augment o disminució d'un paràmetre concret podia ser beneficiós o perjudicial, cal tenir present les característiques de la MP i dels diferents tipus de marxa que es van analitzar. En el següent paràgraf, doncs, es descriuran aquestes característiques, en base a la literatura prèvia i utilitzant el subestudi de l'apartat 5.10.4 com a paradigma.

El subestudi de l'apartat 5.10.4 va analitzar la relació entre l'estat cognitiu i els diferents paràmetres de la marxa. Així doncs, permet veure com s'afecten els paràmetres de la marxa amb l'empitjorament de l'estat cognitiu. Igualment, com que es va estudiar la marxa en diferents situacions, permet observar com empitjoren els paràmetres de la marxa a mesura que augmenta la demanda cognitiva. Amb tot, cal tenir en compte que en aquest subestudi les diferències eren estadísticament significatives en general, les magnituds de les diferències eren baixes, i els subgrups analitzats tenien pocs pacients. Per tant, cal interpretar els resultats amb prudència. Si bé d'entrada es considera que un augment de la velocitat de la marxa és beneficiós, en el cas de persones amb malaltia de Parkinson això pot reflectir el fenomen de festinació o una baixa percepció de les limitacions físiques, el que suposa en tots dos casos un major risc de caigudes per al pacient. Aquest fenomen s'observa en el subestudi de l'anàlisi de la marxa. Així, si bé les diferències entre els tres grups no eren estadísticament significatives i l'anàlisi de subgrups perd poder estadístic pel menor volum de la mostra, té importància clínica i és interessant el fet que tant en marxa simple com en marxa amb doble tasca cognitiva, la distribució dels valors de velocitat era aparentment anàrquica. És a dir, el grup de persones cognitivament intactes (CN) tenia una velocitat superior; el grup de persones amb demència (D), una velocitat intermèdia; i el grup de persones amb deteriorament cognitiu lleu (DCL), la velocitat més baixa. A més, tal com està descrit, quan hi ha una demanda cognitiva important, com en la situació de doble tasca cognitiva, la velocitat disminuïa. Cal destacar el comportament una mica aberrant d'aquest paràmetre en situació de doble tasca motora, en què només empitjorava en el grup de demència i no en els de CN i DCL. Pel que fa a la longitud de pas, els resultats són més fàcilment interpretables. De fet, l'augment de la longitud de pas es considera sempre un fenomen beneficiós perquè disminueix el risc de caigudes. Observant de nou els resultats del subestudi de la relació entre la marxa i els grups cognitius, s'observa una diferència clara clínicament entre els tres grups cognitius en aquest paràmetre, si bé no és estadísticament significativa. És a dir, el grup de cognició normal tenia una longitud de pas superior; el grup de deteriorament cognitiu lleu, una longitud de pas intermèdia; i el grup de demència, la longitud de pas més baixa. De nou, la longitud de pas empitjorava en situació de doble tasca cognitiva i accentuava les diferències entre els grups perquè empitjorava clarament en el grup de demència, mentre que només ho feia subtilment en el grup de cognitivament normals i en el grup amb deteriorament cognitiu lleu. Ara bé, de nou el comportament d'aquest paràmetre és anàrquic en la situació de doble tasca motora en els grups de CN i DCL. Pel que fa a la proporció d'oscil·lació dins del cicle, és difícil

interpretar els resultats. D'entrada, una major proporció d'oscil·lació dins del cicle significaria una major capacitat de marxa unipodal i per tant, reflectiria un millor equilibri. Ara bé, fixant-nos de nou en el subestudi de la marxa en els grups cognitius, de manera semblant com passava amb la velocitat, la distribució entre aquests és una mica anàrquica, de manera que el grup de demència era el que tenia major magnitud en aquest paràmetre, seguit dels grups CN i DCL. En situació de doble tasca cognitiva, hi havia una molt discreta disminució de la magnitud. Per últim, quant als coeficients de variabilitat, són més fàcilment interpretables perquè de manera consistent, un augment de la variabilitat dels diferents paràmetres de la marxa reflecteix quasi sempre un pitjor equilibri i un major risc de caigudes(49). De fet, en el subestudi segueixen una distribució robusta entre grups i situació de demanda cognitiva. És a dir, els CV eren superiors en el grup de demència, seguits dels grups DCL i CN; i augmentaven, empitjoraven, en situació de doble tasca. Així doncs, la longitud de pas i els coeficients de variabilitat són els paràmetres més consistents i fàcilment interpretables, mentre que la proporció d'oscil·lació dins del cicle i la velocitat ho són menys. És a dir, una major longitud de pas i una menor variabilitat són sempre positives, mentre que una més alta velocitat i una més alta proporció d'oscil·lació no sempre es poden considerar millors. Pel que fa als diferents tipus de marxa, la marxa simple i la marxa amb doble tasca cognitiva són les que compleixen aquestes característiques. El fet que la marxa amb doble tasca motora no mostrés consistentment un empitjorament en els paràmetres de la marxa i que els canvis amb doble tasca cognitiva fossin discrets, fa pensar que probablement els paradigmes escollits no van ser adequats, i que potser no eren prou exigents.

Així doncs, després de tenir en compte aquestes consideracions, es pot parafrasejar el paràgraf de l'apartat de resultats de la manera següent. El grup de musicoteràpia presentava una millora estadísticament significativa en la proporció d'oscil·lació dins del cicle però un empitjorament de la variabilitat del temps de pas en la marxa simple, i una millora de la longitud de pas i de la proporció d'oscil·lació en la marxa amb doble tasca motora. Els únics canvis probablement clínicament significatius, però, eren la millora de la longitud de pas i de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca motora. El grup d'entrenament cognitiu, en canvi, presentava un empitjorament estadísticament significatiu en tots els paràmetres de variabilitat analitzats en la marxa simple; una millora en la proporció d'oscil·lació en la marxa amb doble tasca motora; i una millora en la proporció d'oscil·lació dins del cicle, però un empitjorament de la variabilitat de la

longitud de pas en la marxa amb doble tasca cognitiva. Els únics canvis probablement clínicament significatius, però, eren la millora de la proporció d'oscil·lació dins del cicle en la marxa amb doble tasca motora i cognitiva. En conjunt, a nivell global el grup de musicoteràpia presentava una tendència a una millor longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora, i tots dos grups milloraven en la proporció d'oscil·lació en la marxa amb doble tasca cognitiva.

En resum, com a conclusions d'aquest apartat es pot dir que els efectes de la musicoteràpia i l'entrenament cognitiu a nivell dels paràmetres de la marxa serien beneficiosos però discrets. Totes dues teràpies millorarien la proporció d'oscil·lació en tots els tipus de marxa, i especialment, en el cas de la marxa amb doble tasca cognitiva. La musicoteràpia, a més, milloraria la longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora.

Si bé els efectes beneficiosos de la RAS a nivell de la longitud de pas o de gambada, així com de velocitat i cadència, no analitzada en aquest estudi, estan ben establerts i en el cas de l'entrenament cognitiu hi ha estudis que suggereixen millora de la velocitat, no hi ha antecedent d'estudis que hagin valorat la proporció d'oscil·lació amb les dues teràpies.

6.3 Comparació de l'estat motor pre- i postteràpia

Abans de considerar els resultats d'aquest apartat, cal tenir en compte que hi ha poques referències en la literatura per interpretar els canvis produïts en els diferents tests i escales motores i més, considerant el grup poblacional de malaltia de Parkinson, fet que limita la interpretació dels resultats. A més, les escales i els tests per valorar la marxa, els bloquejos, la festinació i l'equilibri tenen moltes limitacions: es basen en valoracions subjectives, com l'escala CGI-SI i la FOGQ, o bé tenen una precisió relativament baixa, com l'escala BBS. S'hi ha d'afegir que un dels qüestionaris importants, el calendari motor, no es va poder fer servir per a l'anàlisi a causa del baix compliment. Si bé en el cas de la marxa això queda sobradament compensat per l'ús d'un sistema com el GAITRite, en els altres tres punts les escales i els tests són l'única font per valorar el grau d'afectació en cada àrea. Per últim, cal tenir present que la durada de la visita d'avaluació motora era considerable però en general

no va aparèixer cansament en els participants i quan va ser així, es van permetre els descansos necessaris. No obstant, cal reconèixer que l'ordre de les proves no es va aleatoritzar i que per tant, les últimes escales i tests que es van administrar, que van ser la MDS-UPDRS i la RSGE-PD, podrien tenir pitjors puntuacions que les reals.

En el grup de musicoteràpia hi havia un augment estadísticament significatiu del domini funcional de l'escala RSGE-PD, suggerint una millora de l'estat funcional en relació a la marxa. Es detectava una tendència a la millora en la RSGE-PD total i una tendència a l'empitjorament en el domini d'aixecar-se de la cadira de l'escala SPPB i en l'escala BBS. Tenint en compte la mida de l'efecte i sobretot la literatura prèvia, els canvis en les escales SPPB i BBS no són clínicament rellevants(239,248). Malgrat la falta de referències, es podrien considerar com a clínicament rellevants les millores en l'escala RSGE-PD.

En el grup d'entrenament cognitiu hi havia una disminució estadísticament significativa de la festinació valorada per l'avaluador en l'escala CGI-S, dels bloquejos valorats amb l'escala FOGQ i dels temps de totes les modalitats del TUG. Hi havia un augment significatiu en la puntuació de la part III de l'escala MDS-UPDRS i una tendència a la disminució dels bloquejos valorats per l'avaluador mitjançant l'escala CGI-S. Segons la literatura prèvia i l'experiència de l'avaluador(249), excepte els canvis en el TUG simple i amb doble tasca motora, tots els canvis observats serien clínicament rellevants.

En conjunt, a favor del grup de musicoteràpia hi havia una millora estadísticament significativa del domini d'equilibri de l'escala SPPB, que no es pot considerar clínicament rellevant, i una tendència a una millora del domini funcional de l'escala RSGE-PD, que sí que és clínicament rellevant. A favor de l'entrenament cognitiu hi havia una disminució estadísticament i clínicament significativa de les hores off, dels bloquejos i la festinació valorada per l'avaluador mitjançant l'escala CGI-S i dels temps de les modalitats de dtc. i dtmc. del TUG. Tots dos grups empitjoraven estadísticament en la part III de la MDS-UPDRS, però només era clínicament significatiu en el cas de l'entrenament cognitiu.

Per tant, en aquest apartat es pot concloure que les dues teràpies de rehabilitació millorarien diferents aspectes motors de les persones amb MP. La musicoteràpia milloraria marxa en general, però especialment a nivell de funcionalitat, mentre que l'entrenament cognitiu reduiria les hores off, la festinació, els bloquejos, i el temps en la realització del

test de TUG en situació de doble tasca. En canvi, aquestes teràpies no podrien millorar l'estat motor global, que empitjoraria especialment després de l'entrenament cognitiu.

Les millores observades amb la musicoteràpia a nivell motor estan en concordança amb les millores registrades en els paràmetres de la marxa amb el GAITRite. No obstant, aquest és el primer estudi en què es valoren canvis mitjançant una escala global, que incorpora canvis funcionals, com és la RSGE-PD. La falta de canvis en la MDS-UPDRSIII i en el qüestionari FOGQ en el grup de musicoteràpia va en contra d'un resultat previ d'un estudi que va avaluar els efectes del tango durant 12 mesos(119), en què es va observar que el grup experimental millorava en la puntuació de la MDS-UPDRSIII, mentre que el grup control no presentava millores motores i empitjorava en els bloquejos. També es van observar aquests efectes a nivell de la MDS-UPDRSIII, així com en la MDS-UPDRS I i II, en escales d'equilibri i en el test de caminar de 6 minuts en un estudi similar però de dos anys de durada(121). Tots dos estudis tenien pacients amb característiques similars als del nostre estudi. En l'estudi de dansa amb realitat virtual(122) també es van mostrar millores, tot i que discretes, en la BBS en el grup experimental, que presentava edat similar al del nostre estudi, però que no té descrites les característiques de la MP en l'article.

Els canvis observats en el grup d'estimulació cognitiva són molt interessants. La millora del TUG s'ha observat en altres estudis amb entrenament cognitiu(150) on, igual que en aquest, no s'observa millora de la velocitat. En aquell estudi els pacients portaven sensors portàtils que va permetre atribuir la millora a la millora en l'execució dels gir. Per tant, en aquest estudi, tot i no disposar d'aquests sistemes més fins de mesura, es podria atribuir també aquesta millora a la mateixa causa. La reducció dels bloquejos i la festinació estaria d'acord amb una millora de la capacitat de gir en el test de TUG. Fins ara, només un estudi(152) ha demostrat el benefici de l'entrenament cognitiu en els bloquejos. Si bé aquell estudi va fer servir una exploració molt més completa i objectiva d'aquest fenomen, el nostre estudi té com a avantatge que té molts més pacients (72 vs 39). El fet que en el nostre estudi la proporció de pacients que presentaven bloquejos fos escassa, com es pot observar per les baixes puntuacions en les escales CGI-S i FOGQ, pot haver fet perdre poder estadístic.

L'empitjorament de l'estat motor global és difícil d'interpretar, tenint en compte el poc temps de durada de l'estudi. Probablement, el fet que es constatés en els dos grups de

teràpia, encara que de manera més marcada en el grup d'entrenament cognitiu, fa que no es pugui atribuir al tipus de teràpia. La falta de canvis a nivell de l'equilibri es podria atribuir en part a les escales que es van utilitzar per mesurar-lo. De fet, se sap que l'escala BBS és poc sensible al canvi i té un efecte sostre en adults amb un bon estat funcional, com era el cas de la nostra mostra(250).

6.4 Comparació de les característiques cognitives, psiquiàtriques, de qualitat de vida i funcionals pre-i postteràpia

Abans d'avaluar els resultats d'aquest apartat cal tenir en compte, com en els apartats previs, una sèrie de limitacions.

En primer lloc, cal tenir present que la visita d'avaluació neuropsicològica era llarga i per aquest motiu, la majoria de pacients van necessitar fer un descans entre les proves per poder-la completar. Igual que en el cas de l'avaluació motora, l'ordre de les proves va ser sempre el mateix i per tant, no es pot descartar que les últimes proves administrades, en aquest cas el test de TOL, la gràfica de Luria, l'alternança motora de Luria, la reproducció de ritmes i el record de la ROCFT, en sortissin perjudicades. Ara bé, probablement l'efecte cansament va quedar diluït en afectar als dos grups de teràpia per igual.

En segon lloc, cal fer notar que en l'estudi van col·laborar fins a 3 neuropsicòlogues diferents. Si bé eren persones amb experiència, no es va fer un entrenament específic per a cadascuna de les escales, com es fa en tots els assajos clínics de la indústria. Per tant, poden existir diferències en les escales atribuïbles a l'avaluador. Aquest efecte, però, es va minimitzar fent que sempre fos possible, la neuropsicòloga avaluadora en la pre i postteràpia fos la mateixa, el que es va aconseguir en el 90% dels casos.

En tercer lloc, cal considerar les limitacions en referència al que es pot considerar que és un canvi clínicament significatiu en aquest tipus d'escales i tests neuropsicològics. Quant a les escales cognitives, existeixen poques referències respecte el que es consideren canvis clínicament significatius(251–255). A més, els pocs estudis existents tenen períodes de

temps per a valorar el canvi que són superiors al del present estudi. Per últim, el temps curt entre valoracions, de 74,77 dies de mitjana, fa que s'hagi de considerar l'efecte aprenentatge, tenint en compte que es va fer servir la mateixa versió del test en la pre i postteràpia. Amb tot, com que es pot assumir que aquest efecte es produïa de manera equivalent en els dos grups de teràpia, això facilita la interpretació dels resultats. A més, com que hi ha consens en la comunitat científica que el canvi d'una desviació estàndard (o el que és equivalent, 3 punts d'una puntuació escalar, 10 de puntuació típica o 15 de puntuació percentil), es considera rellevant, en aquest estudi es farà servir aquest criteri sempre que sigui possible. Quant a les escales i tests psiquiàtrics, la majoria no tenen establert el que es consideren canvis clínicament rellevants, si bé hi ha algunes excepcions, com el qüestionari BDI(256). En tots els casos s'utilitzarà també la magnitud de l'efecte com a referència quan sigui possible. Per últim, cal destacar el fenomen de regressió a la mitjana en el cas dels trastorns psiquiàtrics i especialment en aquest estudi, en què el grup d'entrenament cognitiu presentava uns valors més extrems(257).

En quart lloc, cal considerar les limitacions derivades del tipus d'avaluacions realitzades. En el cas de l'avaluació cognitiva es van administrar un mínim de dos tests cognitius per domini, tal com es recomana per als treballs d'investigació, i en el cas de les avaluacions psiquiàtrica, de qualitat de vida i d'estat funcional, també es va fer així. Si bé això dona més riquesa a l'estudi, també fa més difícil interpretar-ne els resultats, quan aquests no són concordants. Ara bé, així com en el cas de l'avaluació neuropsicològica, la majoria d'escales i tests tenen un rendiment i interpretació ben establerts, això no és tan majoritari en el cas de les altres avaluacions. A més, cal considerar que en el cas de les altres avaluacions es van fer servir qüestionaris autoadministrats, que tenen una fiabilitat més baixa. És per aquest motiu que a continuació es descriuran breument les diferències entre aquests tests i escales. Quant als trastorns psiquiàtrics, l'ús de qüestionaris autoadministrats és una aproximació habitual però cal tenir present que el que es considera l'estàndard de referència és l'entrevista semiestructurada utilitzant els criteris DSM-V(258) Per tant, és possible que la qualitat de les dades obtingudes en l'estudi no sigui òptima perquè algunes preguntes fossin mal interpretades acompanyants i sobretot, pels pacients. Per valorar l'ansietat es van fer servir l'escala HADS i el qüestionari ISRA. Només el primer és un qüestionari suggerit per la MDS(259) i per tant, cal admetre les limitacions d'aquesta aproximació a aquest trastorn psiquiàtric. Cal tenir en compte, a més, que el segon és un qüestionari complex i extens, que en moltes ocasions va haver de ser completat amb l'ajut

de l'avaluador. Malgrat aquest inconvenient, es va escollir aquest qüestionari perquè era molt més complet i detallat a l'hora de valorar aquest problema psiquiàtric. Ara bé, el fet que no siguin qüestionaris equivalents, no permet fer una comparació directa dels seus resultats. Per valorar la depressió, es van utilitzar el BDI i el domini corresponent de l'escala HADS. Segons la MDS i altres revisions, la primera té millors característiques com a escala que la segona(243,260). Hi ha pocs estudis comparatius(261) en què es demostren que els resultats d'aquestes dues escales haurien de ser equivalents. Ara bé, sembla que per tenir més preguntes i cobrir més aspectes de la depressió, el qüestionari el BDI hauria de ser més sensible al canvi. Per últim, l'apatia es va valorar mitjançant l'escala AS i el domini corresponent de la FrSBe. La MDS recomana l'AS i altres escales per valorar l'apatia, però no parla de la FrSBe(262), tot i que està recomanada per un grup d'estudi espanyol(263). En aquest cas no són proves equivalents perquè la primera és contestada pel pacient i en canvi, la segona és contestada pel cuidador. Com que els pacients tenen una infravaloració del seu problema(264) en aquesta àrea, el segon qüestionari seria més ajustat a la realitat i seria més sensible al canvi, si bé també té valor i resulta interessant observar la percepció que té el pacient en aquest àmbit. Quant a la qualitat de vida, aquesta es va valorar mitjançant la EQ-5D VAS i l'escala PDQ-39. La versió completa de la EQ-5D i l'escala PDQ-39 són recomanades per la MDS(265). Estudis comparant les dues escales(266) observen una bona correlació entre la primera, que no és específica de MP; i la segona, que sí que ho és. Ara bé, només la PDQ-39 és sensible al canvi. A més, el primer test dona una visió general de la qualitat de salut però l'escala PDQ-39 és molt més rica en detalls i permet subdividir la qualitat de salut en diferents dominis. Finalment, quant als tests funcionals, es van utilitzar tres escales en aquest estudi, però només la S&E està recomanada per la MDS(258). La S&E(206) té l'avantatge de ser una escala dissenyada per a la MP, però com a desavantatge, només valora les limitacions motores que provoca la malaltia. La PDCFRS(207), en canvi, és una escala també dissenyada per a la MP però que valora precisament les limitacions d'aquesta a causa del deteriorament cognitiu. A més, té criteris publicats del que es considera un canvi clínicament significatiu. La IDDD(208) és l'escala de referència funcional per a la malaltia d'Alzheimer, però quan s'aplica en la malaltia de Parkinson té el desavantatge que no distingeix les limitacions causades pels problemes físics o cognitius.

Fetes aquestes consideracions, a continuació es comentaran els resultats obtinguts en aquesta anàlisi.

En musicoteràpia hi havia canvis estadísticament significatius en diferents escales que mesuraven l'estat cognitiu global: la MoCA, la DRS-2 i la PDCRS total. Els canvis en la MoCA s'acosten al que es considera clínicament significatiu (entre 2 i 4 punts segons la referència (267–269)), però no es poden considerar com a tal els canvis en la DRS-2 ni els de l'escala PDCRS, en què està descrit que el canvi clínicament significatiu és entre 10 i 13 punts (252). Hi havia una tendència estadística a la millora en l'escala de record de les figures CERAD i en la fluència fonètica, però els canvis no es poden considerar clínicament rellevants. Milloraven alguns aspectes psiquiàtrics com l'ansietat fòbica valorada amb el test d'ISRA, l'apatia valorada per l'acompanyant mitjançant el qüestionari FrSBe, i el benestar emocional. El domini d'ansietat fòbica de l'escala ISRA passava d'un valor considerat marcat (51,79) a un valor d'ansietat moderada (42,55) i per tant, es podria considerar clínicament significatiu. El domini d'apatia de l'escala FrSBe també passava d'un valor patològic (66,08) a un valor considerat quasi normal (61,00) i per aquest motiu, també es podria considerar un canvi clínicament significatiu. Igualment, el domini de benestar emocional de la PDQ-39 passava de l'estat patològic a la normalitat i per tant, es pot considerar clínicament significatiu. També es detectava una tendència a la millora clínicament significativa del benestar en relació a l'estat cognitiu. En canvi, empitjorava la funcionalitat mesurada mitjançant la PDCFRS, tot i que la diferència de 1,5 punts no es pot considerar clínicament significativa segons la literatura(270). Així doncs, la musicoteràpia milloraria l'ansietat fòbica, l'apatia percebuda per l'acompanyant i el benestar emocional.

En entrenament cognitiu milloraven la cognició global mesurada amb la DRS-2 i alguns tests aïllats com el subdomini cortical de l'escala PDCRS, però aquests canvis no es poden considerar clínicament rellevants. Milloraven també el record en el test de CERAD, el test de Token, els dígitos inversos, el temps d'execució de la Torre de Londres i els errors de l'alternança motora de Luria. El canvi en el record del test de CERAD es pot considerar clínicament rellevant, el del test de Token s'acosta a aquesta consideració, però no es poden considerar canvis clínicament rellevants la resta. Hi havia una tendència a la millora en la memòria a llarg plaç del test de RAVLT, en el test de figures de Poppelreuter i en el test de ritmes, que no eren clínicament rellevants. Quant als trastorns psiquiàtrics,

milloraven l'escala FrSBe total i el domini d'apatia, acostant-se al canvi clínicament rellevant. Hi havia una tendència estadística a la millora en les escales BDI, HADS ansietat i en els dominis de desinhibició i disfunció executiva de l'escala FrSBe, que no es poden considerar clínicament rellevants. També hi havia una tendència a la disminució de la dependència en el subdomini de cura personal de l'escala IDDD, que no era clínicament rellevant. Així doncs, l'entrenament cognitiu milloraria la memòria visual, la comprensió del llenguatge i els trastorns conductuals frontals, especialment l'apatia.

Comparant els dos grups de tractament, primer cal tenir present que hi havia diferències estadísticament significatives a nivell basal entre els dos grups en els següents tests i escales neuropsicològics: TOL temps d'execució, que tenia millors puntuacions en el grup de musicoteràpia; ISRA total i factors 1, 2 i 4, amb majors puntuacions d'ansietat en el grup d'entrenament cognitiu; FrSBe total i en els diferents dominis, amb més patologia en el grup d'entrenament cognitiu; i IDDD total, amb més afectació funcional en el grup d'entrenament cognitiu. A favor de la musicoteràpia hi havia una millora estadísticament significativa de la qualitat de vida relacionada amb la mobilitat i una tendència a la millora d'aquesta relacionada amb l'estat cognitiu, valorades mitjançant l'escala PDQ-39, que es poden considerar clínicament rellevants. A favor de l'entrenament cognitiu, hi havia millores estadísticament significatives en les següents escales i tests: test de Token, que es pot considerar clínicament rellevant; dígit inversos, que no arriba a ser clínicament rellevant; test de ritmes, que no arriba a ser clínicament rellevant; i el domini de desinhibició de l'escala FrSBe. Hi havia una tendència estadísticament significativa a la millora de la puntuació total i la disfunció executiva de l'escala FrSBe. Si bé els canvis en l'escala FrSBe s'acosten a la rellevància clínica, com que els grups eren diferents basalment en aquesta escala, tenint en compte el fenomen de regressió a la mitjana, no es pot concloure que l'efecte sigui diferent entre teràpies. En conjunt, tots dos grups de teràpia tenien millores estadísticament significatives en les escales cognitives globals de MoCA, DRS-2 i PDCRS total i cortical; en el record de les figures CERAD; en el temps d'execució del test TOL; en els encerts en l'alternança motora de Luria i el test de ritmes; en l'ansietat fòbica valorada amb el qüestionari ISRA; i en la puntuació total i del domini apatia de l'escala FrSBe. Es detectava una tendència estadísticament significativa a la millora en la PDCRS subcortical i en el test SDMT. Aquests canvis no arribaven a ser clínicament rellevants excepte en el cas del test CERAD, l'ansietat fòbica i les puntuacions

total i en el domini d'apatia de l'escala FrSBe, que s'acostaven a la significació clínica.

Així doncs, en aquest apartat les conclusions són que ambdues teràpies de rehabilitació millorarien la memòria visual, l'ansietat fòbica i els trastorns conductuals frontals, especialment l'apatia. La musicoteràpia oferiria a més, una millora de la qualitat de vida relacionada amb la mobilitat i l'estat cognitiu; i l'entrenament cognitiu, una millora de la comprensió del llenguatge.

Els canvis observats en aquesta àrea són d'important rellevància. Els estudis realitzats fins ara observen alguns dels canvis descrits. En la musicoteràpia, la majoria d'estudis recullen millores en la qualitat de vida. També un estudi que va avaluar els efectes del tango(130) va trobar millores significatives en la cognició espacial i funcions executives, però tenia menys pacients que el present estudi (33 vs 72). Els estudis amb entrenament cognitiu en MP realitzats fins ara, com és d'esperar, han trobat millores cognitives, però en els dominis de funció executiva, memòria, funcions visuoespacials i atenció(140,141). Curiosament, no hi ha descrites millores en la comprensió del llenguatge, com en el nostre estudi. També crida l'atenció que malgrat potenciar sobretot les funcions executives durant les sessions, en el nostre estudi no s'observessin millores en aquest domini. En conjunt, però, el fet que milloressin els trastorns conductuals frontals i la marxa va a favor d'un efecte beneficiós indirecte a nivell de funcions executives. És de destacar aquesta millora dels trastorns psiquiàtrics, especialment l'apatia, i de l'ansietat fòbica, tenint en compte la falta de tractaments específics per a tots dos trastorns.

6.5 Comparació de la ressonància magnètica cerebral pre- i postteràpia

De nou, en aquest apartat cal tenir en compte una sèrie de limitacions. La mida de la mostra en aquest subestudi de neuroimatge era molt reduïda i a més, clínicament heterogènia, i això és una limitació important a l'hora d'interpretar-ne els resultats. La variabilitat fisiològica i fisiopatològica, així com el soroll inherent a les adquisicions de

neuroimatge, requereixen en general un nombre de subjectes més elevat per poder concloure que els resultats estadístics son versemblants. De fet, cap dels resultats estadístics presentats va sobreviure un test de correcció per comparacions múltiples. Per tant, cal interpretar les dades amb cautela i des d'una vessant exploratòria.

En primer lloc, no es van observar canvis anatòmics significatius de matèria gris després de la intervenció en cap dels grups terapèutics. Aquest resultat és congruent i esperable en aquest context perquè les possibles variacions anatòmiques en el volum de matèria gris que puguin ocórrer en el transcurs de dos mesos en una mostra com la utilitzada són difícilment detectables per la tècnica *voxel-based-morphometry*.

En canvi, les imatges de difusió sí que van permetre observar canvis microestructurals després de les intervencions terapèutiques. Aquesta modalitat d'imatge està tenint un ressò notable recentment en malalties neurodegeneratives perquè sembla ésser capaç de detectar una sèrie de canvis subtils i precoços que antecedeixen un fenomen d'atròfia cerebral i que, per tant, no són detectables en imatges T1-MRI. En particular, es va observar un augment bastant extens d'anisotropia fraccional (FA) en els cervells dels pacients que van realitzar entrenament cognitiu, i no es va observar una disminució d'aquesta mesura en cap àrea cerebral. L'anisotropia fraccional és un indicador de la integritat axonal i, per tant, el seu increment en aquest grup apuntaria a una millora de la connectivitat anatòmica cerebral fruit d'aquest tipus d'intervenció. Els canvis de FA en el grup de musicoteràpia van ser molt més inespecífics, amb un conjunt d'àrees cerebrals mostrant un increment de FA i d'altres, una disminució. Com a dada destacable, els increments de FA en aquest grup es van localitzar en regions temporals i corticals posteriors, suggerint que aquest tipus de teràpia té un efecte en regions més cognitives que no pas motores.

Pel que fa als canvis observats en difusivitat mitjana (MD), aquests són bastant inespecífics i poc conclouents en ambdós grups terapèutics. En els dos grups de pacients es va observar un predomini d'increment de MD en la postteràpia, tot i que també es van observar algunes regions on disminuïa aquesta mesura. Considerant que un augment de MD és un indicador d'un procés neurodegeneratiu subjacent, aquesta observació suggereix que cap de les intervencions va aconseguir aturar el dany neuronal inherent de la MP. No obstant, és important destacar que la localització de l'augment de MD va ser notablement

diferent en els pacients que van realitzar musicoteràpia, on hi havia un predomini frontal d'aquest augment, respecte als que realitzaren entrenament cognitiu, on hi havia un predomini parietotemporal d'aquest canvi. Aquesta diferència podria suggerir que la musicoteràpia és menys eficient en frenar la neurodegeneració frontoestriatal però més eficient en millorar la integritat neuronal parietotemporal que l'entrenament cognitiu.

En referència als canvis de connectivitat funcional estudiats a partir d'imatges rs-fMRI, cal destacar en primer lloc el patró diferencial de canvis postteràpia en els pacients que van fer musicoteràpia respecte els que van fer entrenament cognitiu. En ambdós grups hi havia un nombre elevat d'àrees cerebrals que incrementaven la seva connectivitat funcional amb altres àrees cerebrals, però de la mateixa manera, un altre conjunt de regions que disminuïen la seva connectivitat funcional amb altres regions del cervell. Tot i la gran dificultat d'interpretació clínica d'aquests canvis de connectivitat entre les diferents regions cerebrals, el fet de que aquests canvis fossin diferents segons el grup terapèutic suggeriria que clínicament s'estava intervenint en circuits cerebrals diferents. Finalment, una anàlisi focalitzada en la *Default Mode Network* (DMN) va revelar canvis subtils en cada grup en aquest context. La DMN és la xarxa neuronal millor caracteritzada fins al moment mitjançant imatges de rs-fMRI. En la literatura s'han descrit nombrosos canvis de connectivitat en aquesta xarxa associats a diverses entitats patològiques, fet que permet interpretar d'una manera més robusta els resultats obtinguts en aquest estudi(271). En el grup d'entrenament cognitiu, l'observació d'un augment de connectivitat de la DMN amb una petita regió de l'ínsula dreta és poc específic i no permet fer cap conclusió fefaent. No obstant, en el grup de musicoteràpia s'observà una disminució de la connectivitat entre els dos nodes principals de la DMN (cíngol posterior i còrtex medial prefrontal). Aquest resultat sí que té una interpretació clínica robusta perquè en la literatura s'ha descrit que la depressió cursa amb un augment patològic de la connectivitat de la DMN(272). Així doncs, aquests resultats suggeririen que la musicoteràpia podria tenir un efecte positiu en la DMN amb potencial de traduir-se en una millora de la clínica depressiva dels pacients amb MP, tot i que en aquest estudi aquests canvis no es van arribar a apreciar amb els instruments de mesura utilitzats. El fet que la depressió sigui una entitat molt característica i prevalent en aquesta malaltia,(273) motiva una continuïtat en l'estudi d'aquest tipus de teràpia.

Per tant, en aquest apartat es pot concloure que, tot i les limitacions mostrals i estadístiques dels resultats de neuroimatge obtinguts, es van poder observar un conjunt de canvis cerebrals associats a la musicoteràpia i a l'entrenament cognitiu que contribueixen a una millor caracterització de l'impacte d'aquestes teràpies sobre la integritat neuronal prospectiva.

6.6 Comparació de la marxa pre- i postteràpia a llarg plaç

En aquest apartat, cal tenir presents les limitacions ja exposades en la descripció dels canvis de la marxa pre-i postteràpia. A més, però, cal reconèixer que, veient *a posteriori* els resultats discrets en la marxa postteràpia, es va establir un període de seguiment a llarg plaç massa llunyà. Tenint en compte aquestes consideracions, a continuació només es comentaran aquells canvis estadísticament i clínicament rellevants.

El grup de musicoteràpia presentava una millora en la proporció d'oscil·lació dins del cicle, però un empitjorament en tots els paràmetres de variabilitat en totes les modalitats de la marxa. El grup d'entrenament cognitiu, tenia un empitjorament de la longitud de pas i de tots els paràmetres de variabilitat excepte la del de temps d'oscil·lació en la marxa simple, un empitjorament de totes les variabilitats en la marxa amb doble tasca motora, i una millora de la proporció d'oscil·lació dins del cicle però un empitjorament de totes les variabilitats, excepte la del temps de pas, en la marxa amb doble tasca cognitiva. En conjunt, el grup de musicoteràpia tenia una millor longitud de pas i una tendència a una millor proporció d'oscil·lació dins del cicle en marxa simple. Tots dos grups tenien una reducció de la velocitat en marxa simple i en marxa amb doble tasca motora, però una millora en la proporció d'oscil·lació dins del cicle en totes les modalitats de la marxa.

Com a conclusions d'aquest apartat, la marxa a llarg plaç empitjorava en tota la mostra, amb una reducció de la velocitat i un augment de tots els paràmetres de variabilitat analitzats. No obstant, millorava la proporció d'oscil·lació dins del cicle. El grup de musicoteràpia tenia una marxa simple a llarg plaç discretament més bona que el grup d'entrenament cognitiu.

La pèrdua del benefici de les teràpies a llarg plaç és probablement raonable, tenint en compte que els beneficis inicials postteràpia van ser discrets i la duració de la teràpia relativament curta, sobretot si es compara amb els 6 mesos en què es va fer l'avaluació a llarg plaç. En els estudis realitzats fins ara no s'avalua l'efecte amb tan retard i de fet, en un dels estudis(104) es va veure clarament la pèrdua de benefici postRAS passats només 8 mesos després d'haver finalitzat la teràpia.

6.7 Estudi neuropsicològic de la mostra

En la nostra mostra tots els pacients tenien afectació multidomini. Aquesta dada concorda amb el que està descrit en la literatura publicada després dels nous criteris de la MDS per a deteriorament cognitiu lleu, en què majoritàriament hi ha aquest perfil neuropsicològic quan s'escull una desviació estàndard inferior al valor referent per a determinar que hi ha un deteriorament(274–277). En estudis previs a la publicació d'aquests criteris i en què s'escollia una desviació i mitja estàndard per determinar l'afectació d'un domini, en canvi, predominava la presència de deteriorament cognitiu lleu de domini únic(278–281). En la nostra mostra hi havia una afectació predominant del domini memòria (84%), seguit dels dominis atenció (68%), visuoespacial (48%), funció executiva (44%) i llenguatge (12%). L'afectació predominant de memòria està descrita en altres estudis, però el fet que en el nostre sigui tan prevalent probablement es justifica per l'elecció del test record de la ROCFT per avaluar aquest domini, perquè és un test complex. En canvi, l'afectació de llenguatge és inferior respecte la d'altres estudis, i això podria ser també pels tests neuropsicològics escollits per valorar aquest domini.

Respecte el rendiment de l'escala PD-CRS com a instrument de cribratge de deteriorament cognitiu lleu en MP de nivell I segons la MDS, l'anàlisi en la nostra mostra va ser molt favorable. Així, aquest test va resultar tenir una AUC de 0,801, que era superior als valors de la resta d'instruments valorats: DRS-2 (AUC de 0,728), MoCA (AUC de 0,784) i MMSE (AUC de 0,740). Altres estudis han informat de valors inferiors d'AUC per als tests de MoCA i MMSE(277). D'altra banda, un punt de tall de 83,5 va resultar ser el que permetia una millor combinació de sensibilitat i especificitat. Aquest valor és lleument

superior al que s'ha descrit prèviament per aquesta escala(252), en què es va determinar que el punt de tall òptim era de 81. No obstant, cal tenir en compte que en l'estudi publicat no es va aplicar l'avaluació extensa de nivell II recomanada per la MDS, sinó una combinació de les escales CDR(282) i la DRS-2. A més, el volum de la nostra mostra era molt inferior a la d'aquell estudi (72 vs 120).

Quant a l'estudi de les relacions entre els dominis cognitius i la marxa, es van estudiar en situació de marxa simple i de doble tasca cognitiva. No es van estudiar els paràmetres en situació de marxa amb doble tasca motora pel comportament irregular i difícil d'interpretar dels paràmetres en aquesta condició. Eren estadísticament significatives les relacions entre els dominis de memòria, atenció i funcions executives, i la velocitat i la longitud de pas. La proporció d'oscil·lació dins del cicle no correlacionava amb cap domini cognitiu. Quant a la variabilitat, tots els dominis cognitius correlacionaven estadísticament amb la variabilitat de la longitud de pas i del temps d'oscil·lació en situació de marxa amb doble tasca cognitiva. L'atenció era l'únic domini que tenia més correlacions amb les diferents variabilitats, amb totes excepte amb el temps de pas de la marxa amb doble tasca cognitiva. En aquest subestudi cal destacar diversos punts. El primer és que totes les correlacions eren de poca magnitud i no superaven el llindar de 0,5, que és el que habitualment es considera com a rellevant. El segon, que les correlacions eren en general més notables en situació de doble tasca, i especialment en el cas dels coeficients de variabilitat de longitud de pas i temps d'oscil·lació, com ja està descrit en la literatura. El tercer, que quasi tots els dominis cognitius tenien relacions amb algun paràmetre. El quart, que els dominis memòria, atenció-memòria de treball i funció executiva eren els que tenien més correlacions, i especialment, l'atenció. El cinquè, que la proporció d'oscil·lació dins del cicle no tenia correlacions amb cap domini cognitiu. I el sisè i últim, que les correlacions tenien un sentit directe, en el cas de la velocitat i la longitud de pas, però invers amb els CV. És a dir, que a millor estat cognitiu hi havia millor velocitat i longitud de pas, i menor variabilitat dels diferents paràmetres. Pel que fa a l'estudi de les relacions entre els dominis i la festinació, destaca que no es van trobar correlacions significatives. En canvi, sí que es van trobar correlacions entre els dominis memòria, atenció-memòria de treball i funció executiva i el resultat en el qüestionari FOGQ. El sentit de la correlació era invers, és a dir, a millor estat cognitiu hi havia menys probabilitat de presentar bloquejos. Cal dir que també en aquest cas, les correlacions eren de baixa magnitud.

Per últim, quant al subestudi dels paràmetres de la marxa en funció de l'estat cognitiu ja ha estat comentat prèviament.

6.8 Punts forts i limitacions de l'estudi

Hi ha diversos punts forts a destacar d'aquest estudi. El primer punt a destacar és el tipus d'estudi: prospectiu, aleatoritzat i cec simple. Per tant, és un assaig clínic de qualitat i que segueix les recomanacions de la *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement for trials of nonpharmacological treatments*(283). Com es va poder comprovar a posteriori, l'aleatorització estratificada va aconseguir una distribució homogènia en pràcticament totes les variables, exceptuant les que feien referència a l'ansietat i la funcionalitat. El segon punt rellevant és el volum de la mostra, de 82 pacients inicialment, si bé finalment de 72 pacients analitzables. La majoria d'estudis publicats sobre rehabilitació basada en musicoteràpia o entrenament cognitiu tenen mostres de mida inferior(125,131,139–141,230). El tercer punt important és l'avaluació a llarg plaç, que no està recollida en la majoria d'estudis(29,125,126,230), si bé es va limitar a l'avaluació de la marxa mitjançant el sistema GAITRite. El quart punt a destacar és el compliment de la teràpia, que va ser molt alt i coherent amb l'alt grau de satisfacció que van expressar els pacients al final de l'estudi. El cinquè punt positiu és que malgrat que les teràpies de rehabilitació són difícils d'estandarditzar, en aquest estudi es disposava d'un protocol previ molt clar en aquest sentit que va assegurar una implementació homogènia de les teràpies en tots els grups de participants. El sisè punt d'interès és que el fet d'aplicar les teràpies de manera grupal probablement va afegir els beneficis de la socialització als beneficis propis de les dues teràpies i a més, fa que les teràpies siguin més fàcilment aplicables a la pràctica clínica habitual.

No obstant, també hi ha diverses limitacions de l'estudi. A continuació es comentaran únicament les que afecten a l'estudi en general perquè les que són específiques de cada subestudi s'han comentat anteriorment en l'apartat corresponent.

Malgrat que el volum de pacients era important, i més comparant-lo amb estudis previs,

probablement era insuficient per detectar alguns dels efectes de la teràpia. La gran heterogeneïtat de la mostra, com es pot comprovar per les mesures de dispersió, va fer perdre poder estadístic. A més, cal tenir en compte que la pèrdua de pacients útils per a l'anàlisi a causa de canvis en el tractament i altres motius, va comportar que la mostra analitzable fos finalment més reduïda que la inicialment prevista, de 72 pacients per a l'avaluació de l'efecte postteràpia i de 42 per a l'avaluació de l'efecte postteràpia a llarg plaç. A més, no tots els pacients van poder completar íntegrament l'avaluació cognitiva, a causa de l'important volum important d'escales i tests cognitius, i la dificultat en respondre alguns qüestionaris, com es detalla en el subestudi neuropsicològic de la mostra. Aquest factor contribueix de nou a la pèrdua de poder estadístic. D'altra banda, però, una major heterogeneïtat de la mostra fa que els resultats obtinguts siguin extrapolables a la majoria de població amb malaltia de Parkinson. També la presència de diferents grups cognitius va permetre, de fet, fer subestudis en relació a aquesta variable que van resultar interessants però que tenien poc poder estadístic. Amb tot, i malgrat que els criteris d'inclusió i exclusió eren poc restrictius, inevitablement hi havia un biaix de selecció a favor de persones menys afectades a nivell motor i cognitiu, que podien desplaçar-se sovint per fer teràpia. Aquesta limitació queda reflectida per les baixes puntuacions subjectives en l'afectació de la marxa, l'equilibri, la presència de festinació i bloquejos, i per la baixa proporció de persones amb demència en la mostra.

D'altra banda, el fet que es comparessin dues teràpies actives, no va permetre avaluar quin va ser l'efecte placebo. Encara que es pot assumir que aquest va ser equivalent en les dues teràpies i que per tant, els efectes diferencials es poden atribuir directament a aquestes, és impossible saber si els beneficis a nivell general van ser reals o atribuïbles només a aquest efecte.

Igualment, la impossibilitat de fer un estudi a doble cec en aquest tipus de teràpies limita la interpretació dels resultats. Si bé es va instruir als pacients perquè no revelessin la teràpia que van seguir als avaluadors i per tant es va assegurar el cec simple, no es pot saber l'impacte que va tenir saber l'assignació de la teràpia en els participants. De fet, aquests sabien que la hipòtesi principal era que el grup de musicoteràpia tindria beneficis sobre la marxa i l'equilibri i per tant, no es pot descartar que els participants assignats a musicoteràpia estiguessin més optimistes i els d'entrenament cognitiu més pessimistes

quant a l'assoliment dels objectius. No obstant, el grau de satisfacció de les dues teràpies va ser similar i per tant, probablement aquest efecte va ser mínim.

Quant a les teràpies, es pot considerar que la durada i intensitat de les sessions va ser baixa, si es compara amb estudis semblants que s'han publicat en musicoteràpia, en què la durada de la teràpia oscil·la des de les 3 setmanes als 3 anys(284,285), però no així en canvi amb els estudis d'entrenament cognitiu(139–141), en què fins i tot alguns experts(131) recomanen fer de 6 a 20 sessions, amb un total de 15 hores, en un espai de 12 setmanes. De fet, probablement una major durada o intensitat de teràpies hagués dificultat el compliment per part dels pacients. Igualment, no es va restringir o controlar l'activitat física o cognitiva de cada pacient fora de les sessions. Malgrat que això podria haver afectat als resultats, l'aleatorització de la mostra fa pensar que la seva repercussió ha estat mínima. Quant al disseny de les sessions de teràpia, si bé es van focalitzar en la tècnica de RAS en el cas de la musicoteràpia i en les funcions executives en el cas de l'entrenament cognitiu, es van treballar igualment altres aspectes, que si bé les va fer amenes i probablement de més fàcil compliment per als pacients, també probablement va fer perdre'ls poder terapèutic. En aquest punt cal afegir la dificultat d'aplicar la tècnica de RAS a nivell grupal. També cal considerar que malgrat que el personal va ser el mateix en les sessions de teràpia, els temps en què es va aplicar van ser diferents, en grups seqüencials, i per tant, no es poden descartar canvis d'aplicació. Els pocs comentaris negatius en l'avaluació de la satisfacció de la teràpia van ser que hi havia poca percepció de benefici després d'haver-la rebut.

CAPÍTOL 7. CONCLUSIONS

1. Tant la rehabilitació grupal basada en musicoteràpia, centrada en l'estimulació rítmica auditiva, com la basada en l'entrenament cognitiu, centrada en les funcions executives, van mostrar beneficis discrets a nivell dels paràmetres de la marxa perquè augmentaven la proporció d'oscil·lació dins del cicle en totes les modalitats de la marxa, i especialment, en el cas de marxa amb doble tasca cognitiva. La musicoteràpia, a més, millorava la longitud de pas en la marxa amb doble tasca motora. En canvi, aquestes teràpies no milloraven l'equilibri, que no canviava.

2. A nivell motor, les dues teràpies eren beneficioses en diferents aspectes: la musicoteràpia millorava la funcionalitat de la marxa, mentre que l'entrenament cognitiu reduïa el temps off, la festinació, els bloquejos i el temps en la realització del test de TUG en situació de doble tasca. En canvi, aquestes teràpies no milloraven l'estat motor global, que empitjorava. A nivell neuropsicològic, ambdues teràpies de rehabilitació milloraven la memòria visual, l'ansietat fòbica i els trastorns conductuals frontals, especialment l'apatia. La musicoteràpia a més, millorava la qualitat de vida relacionada amb la mobilitat i l'estat cognitiu, i l'entrenament cognitiu, la comprensió del llenguatge.

3. L'anàlisi de neuroimatge va revelar canvis cerebrals microestructurals i de connectivitat que, tot i ser bastant inespecífics, van confirmar que les dues teràpies actuen de manera diferencial en el cervell.

4. En l'avaluació de la marxa a llarg plaç, es va observar un empitjorament global, amb una reducció de la velocitat i un augment de tots els paràmetres de variabilitat, si bé hi havia una millora de la proporció d'oscil·lació dins del cicle. El grup de musicoteràpia tenia una marxa simple a llarg plaç discretament més bona que el grup d'entrenament cognitiu.

5. Es va confirmar la relació dels diferents paràmetres de la marxa amb la cognició. Tots els dominis cognitius tenien correlació amb algun paràmetre de la marxa, però les relacions eren de baixa magnitud. Les relacions eren més notables amb aquells paràmetres que determinaven la variabilitat de la marxa i en situació de marxa amb doble tasca cognitiva. L'atenció era el domini amb més correlacions. No es van trobar correlacions entre els dominis cognitius i la festinació. Es van trobar correlacions inverses entre els dominis memòria, atenció-memòria de treball i funció executiva i els bloquejos.

CAPÍTOL 8. LÍNIES DE FUTUR

En primer lloc, atenent a les limitacions que s'han descrit de l'estudi, es podria millorar el rendiment d'un futur treball d'investigació tenint en compte les següents consideracions.

Es podrien estudiar els efectes de les dues teràpies de rehabilitació en una mostra més gran i més homogènia, amb uns criteris d'inclusió i exclusió més estrictes, per augmentar el poder estadístic. Prèviament es podria fer una anàlisi de subgrups de l'estudi actual per observar quines característiques clíniques prediuen una millor resposta a les teràpies. És probable que les persones amb més afectació de la marxa, de l'equilibri, de la cognició, de l'esfera psiquiàtrica, de la qualitat de vida i la funcionalitat siguin aquelles que més se'n beneficiïn. Si es confirmés, però, s'hauria de facilitar un sistema de trasllat perquè els pacients poguessin rebre la teràpia al centre corresponent.

També pel que fa al disseny, es podria incloure un grup control que no rebés tractament per poder valorar l'efecte placebo. Ara bé, segons alguns autors el grup control en aquest tipus de tractaments ha de ser actiu per controlar els possibles efectes de la interacció social(139). Per tant, una solució seria fer fins a tres grups de teràpia: un grup de musicoteràpia, un grup d'entrenament cognitiu i un grup de teràpia activa que servís de control, però això augmentaria la complexitat de l'assaig clínic. Com que per les característiques de la teràpia només es pot assolir el cec simple, s'hauria de seguir reforçant als pacients que no revelessin als avaluadors la teràpia assignada. Ara bé, per minimitzar els efectes de no poder fer un doble cec, no s'hauria de revelar als pacients la hipòtesi principal de l'estudi.

Quant a l'aplicació de les teràpies, en un futur es podrien aplicar de manera més intensa. Això es podria aconseguir augmentant la freqüència o la durada de les sessions, o establint exercicis a domicili. En el cas de la primera opció, però, probablement s'hauria de pensar en facilitar de nou el trasllat dels pacients al centre, i en cas de la segona, s'hauria d'intentar aplicar un mètode que pogués assegurar el compliment dels exercicis a nivell individual. També s'hauria d'intentar aconseguir grups més homogenis per fer les sessions, el que

permetria aplicar una dificultat d'exercicis adequada a cada individu, i es podrien establir informes periòdics de resultats, és a dir, donar informació de retorn a cada participant. D'aquesta manera, probablement es podria minimitzar la sensació de falta de benefici que van expressar alguns pacients en l'estudi actual i tots els pacients podrien percebre millor els beneficis de les teràpies, fet que se sap que augmenta la el compliment d'aquestes. D'altra banda, quant al contingut de les sessions de teràpia, caldria que estiguessin més focalitzades en la RAS en el cas de la musicoteràpia; i més focalitzades en memòria, atenció-memòria de treball i funcions executives en el cas de l'entrenament cognitiu, veient els resultats de l'anàlisi de les relacions entre dominis cognitius i la marxa. També s'hauria de continuar assegurant que el terapeuta fos el mateix durant tot el període de l'estudi però probablement caldria revisar periòdicament el protocol d'aplicació per assegurar que les sessions de teràpia fossin homogènies. Una alternativa a la teràpia grupal seria aplicar les tècniques a nivell individual i en l'entorn habitual del participant. Si bé d'aquesta manera possiblement es perdrien els beneficis de la socialització, el grau d'adaptació a l'individu i el compliment de la teràpia podrien ser òptims. De fet, amb les noves tecnologies existeixen sistemes portàtils que poden aplicar la tècnica RAS, com ara les *Google glasses*, i aplicacions de mòbil que fan entrenament cognitiu, i aquestes eines podrien posar a l'abast de tothom aquestes teràpies(112). També es podria considerar la possibilitat de fer un estudi combinant l'eficàcia de la combinació de les dues teràpies, si bé això seria preferible un cop els beneficis de cadascuna estiguessin ben establerts de manera individual. Per últim, caldria registrar l'activitat habitual fora de la teràpia dels pacients i graduar-la en intensitat per poder fer les anàlisis de resultats ajustades per aquest factor.

En referència a les avaluacions, s'haurien de tenir en compte aquests punts. Pel que fa a l'avaluació de la marxa, si bé el sistema GAITRite està molt consolidat, té les limitacions que ja s'han descrit en la discussió. Així doncs, en un futur caldria, com a mínim, fer servir un paradigma de la marxa circular, en què la catifa està incorporada en el circuit, per tal de minimitzar la variabilitat en els paràmetres. Encara seria millor associar-hi un sistema que permetés també el registre del moviment de turmells, genolls i malucs. I fora ideal, a part de fer l'anàlisi al laboratori, fer una anàlisi de la marxa continu mitjançant un aparell portàtil, fet que augmentaria notablement tant la sensibilitat al canvi com la semblança a la situació quotidiana i real del pacient. Quant a l'estudi dels diferents tipus de marxa, veient els resultats difícils d'interpretar en el cas de la marxa amb doble tasca motora, i els canvis

de baixa magnitud en el cas de la marxa amb doble tasca cognitiva, s'haurien de canviar per tasques de més exigència. Estudis previs han fet servir tasques com portar una safata amb un got ple d'aigua o restar del número 100 de 7 en 7. Igualment, i d'acord amb el que està publicat, caldria analitzar altres paràmetres que permeten estudiar la qualitat de la marxa i fer-ho d'acord amb les últimes propostes(54), que ja s'ha aplicat amb èxit i amb resultats molt interessants(52).

Pel que fa a l'avaluació motora, en un futur caldria utilitzar més tests d'exploració física per valorar els bloquejos, com els que ja hi ha descrits en la literatura, i sistemes informatitzats per valorar l'equilibri. En aquest moment, no hi ha recollit cap prova específica que permeti valorar la festinació. El compliment del calendari motor podria millorar-se mitjançant trucades recordatòries als pacients o utilitzant sistemes portables d'anàlisi de la marxa, que són capaços de fer un registre molt detallat de l'estat motor de la persona. Tenint en compte que la durada de l'avaluació motora és llarga, caldria aleatoritzar l'ordre d'administració de les proves per compensar l'efecte del cansament.

Pel que fa a l'avaluació neuropsicològica, caldria fer un entrenament específic als neuropsicòlegs avaluadors per les escales de l'estudi per tal d'assegurar que l'administració d'aquestes és homogènia. A més, s'hauria d'aconseguir que el neuropsicòleg fos el mateix per a cada pacient en els diferents punts d'avaluació de l'estudi. Quant a l'ordre les proves, com que també en aquest cas les sessions d'avaluació són llargues, en un futur caldria aleatoritzar-lo. També caldria fer servir versions alternatives de les escales i tests neuropsicològics, fet que en minimitzaria l'efecte aprenentatge. El fet de tenir un grup de placebo, però, permetria reduir la importància d'aquest efecte. Per últim, per guanyar en qualitat i volum de dades obtingudes, es podria fer una avaluació en dues sessions que permetés ajudar als pacients a respondre aquells qüestionaris autoadministrats d'alta complexitat o bé per tenir temps de fer una entrevista semiestructurada per part d'un especialista.

Pel que fa a la neuroimatge, s'hauria de fer l'estudi amb les mateixes tècniques però amb un volum més gran de pacient i amb una mostra més homogènia, per tal de poder treure conclusions fermes. També es podria valorar l'ús d'altres proves de neuroimatge, com la PET de 18-fluorodesoxiglucosa, que permetria veure canvis metabòlics pre i postteràpia.

Pel que fa a l'avaluació a llarg plaç, s'hauria de fer probablement als 3 i 6 mesos d'haver finalitzat la teràpia, i completant totes les avaluacions, per poder determinar realment el manteniment dels beneficis a llarg plaç. Amb una teràpia de rehabilitació més intensa, probablement sí que es podrien trobar efectes més prolongats.

Quant als subestudis, en un futur s'haurien de repetir les anàlisis de rendiment de les proves de selecció en un volum més gran de pacients per poder confirmar que la prova PDCRS sembla la més adequada per detectar el deteriorament cognitiu lleu segons els nous criteris de la MDS. Si això és complís, realment seria molt útil per fer un triatge d'aquells pacients que necessiten una avaluació més completa, de nivell II, i per poder detectar pacients que es podrien beneficiar d'assajos clínics amb fàrmacs que pretenen frenar la progressió del deteriorament cognitiu. Igualment, l'estudi de les relacions entre els dominis cognitius i la marxa s'hauria de repetir en una mostra més gran i homogènia que permetés detectar correlacions més consistents. Si s'ampliés el nombre de paràmetres de la marxa analitzats i es poguessin avaluar l'equilibri, la festinació i els bloquejos amb mètodes més precisos, es podrien trobar altres relacions interessants i amb aquests resultats, adequar de manera pertinent la teràpia d'entrenament cognitiu. Quant a l'avaluació de la marxa en diferents tipus de condicions, s'hauria de repetir amb les condicions que s'han anat comentant, amb una mostra més gran i homogènia, amb un paradigma millorat i amb un estudi dels paràmetres de la marxa més correcte i detallat, per seguir aprofundint en l'estudi de les relacions entre la cognició i la marxa.

Per últim, si bé l'anàlisi exploratori de l'estudi ha permès fer una primera aproximació als beneficis comparatius d'aquestes dues teràpies, en un futur caldria fer un estudi amb uns objectius més definits i les correccions estadístiques adients per comparacions múltiples.

Més enllà d'aquest estudi, es podria confirmar la utilitat d'aquestes teràpies en altres grups de població amb problemes de la marxa i l'equilibri. De fet ja hi ha força estudis publicats amb musicoteràpia i entrenament cognitiu en persones d'edat avançada i amb malaltia d'Alzheimer. Ara bé, tenint en compte els beneficis afegits que ha demostrat aquest treball, seria interessant veure si també es donen aquests canvis en altres poblacions, tant d'adults sans com amb altres patologies.

Tenint en compte la rellevància clínica i la repercussió funcional i en la qualitat de vida de les persones que pateixen trastorns de la marxa i l'equilibri, hi ha necessitat de fer-ne més difusió. D'aquesta manera, tant els metges, com la societat i els mateixos pacients en tindrien consciència i això facilitaria que hi hagués més inversió de recursos humans i econòmics per investigar i ajudar a avançar en el coneixement d'aquesta àrea. Cal seguir investigant, tant amb teràpies de rehabilitació alternativa, com ara la dansa i protocols d'exercici físic, com amb teràpies més convencionals, com l'estimulació magnètica transcranial, teràpies farmacològiques i estimulació cerebral profunda. S'han fet estudis amb alguns inhibidors de l'acetilcolinesterasa i amb estimulants com el metilfenidat, però són estudis encara preliminars i caldria reproduir-los en mostres més grans i amb metodologia més consistent. També s'haurien d'estudiar moltes altres vies farmacològiques i caldria valorar els beneficis de, com a mínim, els medicaments dopaminèrgics i antidepressius. Els estudis amb estimulació cerebral profunda han estat limitats, però alguns ha mostrat alguns resultats discrets que caldria confirmar i seguir explorant.

Finalment, en el cas que futurs estudis amb aquest tipus de teràpies obtinguessin resultats més robustos de benefici, tenint en compte l'absència d'efectes adversos i el relatiu baix cost, s'haurien de poder oferir a tota la població. Si a més, els sistemes de teràpia portàtil individual obtinguessin també bons resultats, la possibilitat que totes les persones amb aquest tipus de problemes se'n poguessin beneficiar seria una realitat. A part de les teràpies de rehabilitació, i d'acord amb el que diuen alguns estudis, l'anàlisi de la marxa es podria convertir en un biomarcador per detectar precoçment la malaltia de Parkinson i també la probabilitat d'aparició de trastorns cognitius. En un futur ideal, doncs, es podria fer cribratge a la població per estudiar els paràmetres de la marxa a partir de certa edat. Així, es podria determinar el risc d'aparició d'aquest tipus de trastorns i fer un seguiment oportú perquè en cas que es confirmessin, la persona rebés el tractament curatiu o modificador que hi hagués disponible de manera molt precoç.

BIBLIOGRAFIA

1. Werner Poewe¹, Klaus Seppi¹, Caroline M. Tanner^{2,3}, Glenda M. Halliday^{4 5}, Patrik Brundin⁶, Jens Volkmann⁷ A-ES and AEL. Parkinson disease. *Nat Rev | Dis Prim.* 2017;
2. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1).
3. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Jan;18(1):19–31.
4. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberger W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):266–9.
5. Lix LM, Hobson DE, Azimae M, Leslie WD, Burchill C, Hobson S. Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: a population-based analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2010 Apr 1;64(4):335–40.
6. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015–22.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):893–901.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science (80-).* 1997;276(June):2045–7.
9. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev.* 2011;91(4):1161–218.
10. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):986–98.
11. Nalls MA N, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernández DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for

- Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46(9):989–93.
12. Lee P-C, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology.* 2012 Nov 13;79(20):2061–6.
 13. Goldman SM, Kamel F, Ross GW, Jewell SA, Bhudhikanok GS, Umbach D, et al. Head injury, α -synuclein Rep1, and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2012 Jan;71(1):40–8.
 14. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1150–7.
 15. Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, Collins S, Pamphlett R, Hill AF, et al. Overview and recent advances in neuropathology: Part 2: Neurodegeneration. Vol. 43, *Pathology.* 2011. p. 93–102.
 16. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):703–13.
 17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
 18. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008 Apr;115(4):409–15.
 19. Cremades N, Cohen SIA, Deas E, Abramov AY, Chen AY, Orte A, et al. Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of α -synuclein. *Cell.* 2012;149(5):1048–59.
 20. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, Healy DG, Farrell M, Mencacci NE, et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol.* 2013 May 1;70(5):571–9.
 21. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010 Mar;37(3):510–8.
 22. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.

- Science. 1997 Jun 27;276(5321):2045–7.
23. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(8):445–54.
 24. Bezard E, Przedborski S. A tale on animal models of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011;26(6):993–1002.
 25. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
 26. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson’s disease. *Nat Med*. 2008;14(5):504–6.
 27. Nalls MA. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson’s disease. *Nat Genet*. 2014;46(9):989–93.
 28. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson’s disease. *Lancet Neurology*. 2006.
 29. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct 13;13(11):689–703.
 30. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2015.
 31. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2018 Aug 25;
 32. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2015.
 33. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26 Suppl 3(June):S42-80.
 34. Schuepbach WMM. Neurostimulation for Parkinson’s disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368:610–22.
 35. Soh S-E, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson’s disease: A systematic review. *Park Relat Disord*. 2011;17(1).

36. Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait disturbances: Distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord.* 2013;28(11):1469–73.
37. Allen NE, Szwarczel AK, Canning CG. Recurrent falls in parkinson's disease: A systematic review. *Parkinson's Disease.* 2013. p. no pagination.
38. Horak FB, Macpherson JM. Postural Orientation and Equilibrium. In: *Comprehensive Physiology.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
39. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 28, *Movement Disorders.* 2013. p. 1474–82.
40. Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1509–19.
41. Heremans E, Nieuwboer A, Spildooren J, Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, et al. Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J Neural Transm.* 2013 Apr 18;120(4):543–57.
42. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Feb 15;23(3):395–400.
43. Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord.* 2010 Apr 30;25(6):800–2.
44. Naismith SL, Shine JM, Lewis SJG. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1000–4.
45. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011 Oct 9;25(8):765–73.
46. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuropsychology.* 2013 Jan;27(1):28–36.
47. Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1–2):173–6.
48. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: Evidence and implications. Vol. 28, *Movement Disorders.* 2013. p. 1520–33.

49. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "on" medication state. In: *Experimental Brain Research*. 2011. p. 529–38.
50. Mollenhauer B, Rochester L, Chen-Plotkin A, Brooks D. What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? Vol. 29, *Movement Disorders*. 2014. p. 622–33.
51. Rochester L, Galna B, Lord S, Yarnall AJ, Morris R, Duncan G, et al. Decrease in Ab42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(16 (2017)):1501–11.
52. Rochester L, Galna B, Lord S, Yarnall AJ, Morris R, Duncan G, et al. Decrease in A β 42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16):1501–11.
53. Bohnen NI, Jahn K. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1492–500.
54. Lord S, Galna B, Rochester L. Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 1534–43.
55. Maetzler W, Nieuwhof F, Hasmann SE, Bloem BR. Emerging therapies for gait disability and balance impairment: Promises and pitfalls. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 1576–86.
56. Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(7):589–96.
57. Montero-Odasso M, Muir-Hunter SW, Oteng-Amoako A, Gopaul K, Islam A, Borrie M, et al. Donepezil improves gait performance in older adults with mild Alzheimer's disease: A phase II clinical trial. *J Alzheimer's Dis*. 2015;43(1):193–9.
58. Assal F, Allali G, Kressig RW, Herrmann FR, Beauchet O. Galantamine improves gait performance in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008 May;56(5):946–7.
59. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1263–9.

60. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2017.
61. Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K, et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;
62. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*. 2012;
63. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958–69.
64. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1258–64.
65. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11(2):79–92.
66. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349–56.
67. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007 Dec 20;22(16):2314–24.
68. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011 May 1;134(Pt 5):1493–505.
69. Howlett DR, Whitfield D, Johnson M, Attems J, O'Brien JT, Aarsland D, et al. Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias. *Brain Pathol*. 2015 Jul;25(4):401–8.
70. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1931–4.
71. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in

- dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.* 2010 Aug;120(2):131–43.
72. Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2000;
 73. Rocha NP, Teixeira AL, Scalzo PL, Barbosa IG, de Sousa MS, Morato IB, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;
 74. Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* 2015;
 75. Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain.* 2013 Feb;136(Pt 2):374–84.
 76. Leverenz JB, Stennis Watson G, Shofer J, Zabetian CP, Zhang J, Montine TJ. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Jan;17(1):61–4.
 77. Lim NS, Swanson CR, Cherng H-R, Unger TL, Xie SX, Weintraub D, et al. Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 May;3(5):346–55.
 78. Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, Pascual-Sedano B, Dols-Icardo O, Tucci A, et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):393–9.
 79. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, Van Deerlin VM, et al. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Jan;31(1):95–102.
 80. Lin C-H, Wu R-M. Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 May;21(5):431–43.
 81. Bäckström DC, Eriksson Domellöf M, Linder J, Olsson B, Öhrfelt A, Trupp M, et al. Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015 Oct 1;72(10):1175–82.
 82. Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Swedish BioFINDER Study K, Blennow K, Zetterberg H, et al. Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2016 Jun;31(6):898–905.

83. Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OMA, Engelborghs S, Herukka S-K, Parnetti L, et al. The utility of α -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med.* 2016 Jan;10(1):19–34.
84. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Feb 1;86(2):135–43.
85. Emre M, Aarsland D, Albanese a, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *NEnglJMed.* 2004;351(24):2509–18.
86. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012;27(10):1230–8.
87. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):613–8.
88. Mele B, Holroyd-Leduc J, Smith EE, Pringsheim T, Ismail Z, Goodarzi Z. Detecting anxiety in individuals with Parkinson disease. *Neurology.* 2018 Jan 2;90(1):e39–47.
89. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jul 15;24(9):1333–8.
90. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(S3):S42–80.
91. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2016;
92. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2017.
93. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995 Feb;7(1):23–30.

94. Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Tysnes O-B, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol*. 2010 Feb 25;257(2):217–23.
95. Martínez-Martín P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol*. 1998 May;245 Suppl:S2-6.
96. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399–406.
97. American Music Therapy Association | American Music Therapy Association (AMTA) [Internet]. [cited 2018 Oct 6]. Available from: <https://www.musictherapy.org/>
98. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, Meek C, Patel S, Stowe R, et al. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 17;(6):CD002815.
99. Caird FI, Caird FI. *Rehabilitation in Parkinson's disease*. Chapman and Hall; 1991.
100. Martin JP. *The basal ganglia and posture*. Lippincott; 1967.
101. Cools AR, Berger HJC, Buytenhuijs EL, Horstink M, Van Spaendonck KPM. Manifestations of switching disorders in animals and man with dopamine deficits in A10 and/or A9 circuitries. *Ment Dysfunct Park Dis*. 1993;49–67.
102. Horstink M, De Swart BJM, Wolters EC, Berger HJC. Paradoxical behavior in Parkinson's disease. In: *Proceedings of the European Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's Disease*. 1993. p. 81–93.
103. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 1996 Mar;11(2):193–200.
104. Thaut MH, Rice RR, Braun Janzen T, Hurt-Thaut CP, McIntosh GC. Rhythmic auditory stimulation for reduction of falls in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2018 Jul 1;269215518788615.
105. Wilson EMF, Davey NJ. Musical beat influences corticospinal drive to ankle flexor and extensor muscles in man. *Int J Psychophysiol*. 2002 May;44(2):177–84.
106. Thaut MH, Stephan KM, Wunderlich G, Schicks W, Tellmann L, Herzog H, et al. Distinct cortico-cerebellar activations in rhythmic auditory motor synchronization. *Cortex*. 2009 Jan;45(1):44–53.

107. Lange K, Röder B. Orienting attention to points in time improves stimulus processing both within and across modalities. *J Cogn Neurosci*. 2006 May;18(5):715–29.
108. Baker K, Rochester L, Nieuwboer A. The effect of cues on gait variability--reducing the attentional cost of walking in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 May;14(4):314–20.
109. Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2005 Oct;19(7):695–713.
110. Cassimatis C, Liu KPY, Fahey P, Bissett M. The effectiveness of external sensory cues in improving functional performance in individuals with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res*. 2016 Sep;39(3):211–8.
111. Rocha PA, Porfirio GM, Ferraz HB, Trevisani VFM. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Sep;124:127–34.
112. Ginis P, Nackaerts E, Nieuwboer A, Heremans E. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Sep 7;
113. Palacios-Navarro G, Albiol-Pérez S, García-Magariño García I. Effects of sensory cueing in virtual motor rehabilitation. A review. *J Biomed Inform*. 2016 Apr;60:49–57.
114. Ekker MS, Janssen S, Nonnekens J, Bloem BR, de Vries NM. Neurorehabilitation for Parkinson's disease: Future perspectives for behavioural adaptation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22:S73–7.
115. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Sep 15;30(11):1504–20.
116. Zatorre RJ, Chen JL, Penhune VB. When the brain plays music: auditory–motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jul;8(7):547–58.
117. Volpe D, Signorini M, Marchetto A, Lynch T, Morris ME. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: A phase II feasibility study. *BMC Geriatr*. 2013 Dec 4;13(1):54.
118. Shanahan J, Morris ME, Bhriain ON, Volpe D, Lynch T, Clifford AM. Dancing for

- Parkinson Disease: A Randomized Trial of Irish Set Dancing Compared With Usual Care. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Sep;98(9):1744–51.
119. Duncan RP, Earhart GM. Randomized Controlled Trial of Community-Based Dancing to Modify Disease Progression in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Feb 29;26(2):132–43.
 120. Foster ER, Golden L, Duncan RP, Earhart GM. Community-Based Argentine Tango Dance Program Is Associated With Increased Activity Participation Among Individuals With Parkinson’s Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Feb;94(2):240–9.
 121. Duncan RP, Earhart GM. Are the Effects of Community-Based Dance on Parkinson Disease Severity, Balance, and Functional Mobility Reduced with Time? A 2-Year Prospective Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2014 Oct;20(10):757–63.
 122. Lee N-Y, Lee D-K, Song H-S. Effect of virtual reality dance exercise on the balance, activities of daily living, and depressive disorder status of Parkinson’s disease patients. *J Phys Ther Sci*. 2015 Jan;27(1):145–7.
 123. Yang Y, Li X-Y, Gong L, Zhu Y-L, Hao Y-L. Tai Chi for Improvement of Motor Function, Balance and Gait in Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bayer A, editor. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e102942.
 124. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson’s Disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):511–9.
 125. Zhang S, Liu D, Ye D, Li H, Chen F. Can music-based movement therapy improve motor dysfunction in patients with Parkinson’s disease? Systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017 Sep 21;38(9):1629–36.
 126. dos Santos Delabary M, Komerowski IG, Monteiro EP, Costa RR, Haas AN. Effects of dance practice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in people with Parkinson’s disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jul 4;30(7):727–35.
 127. Goldman JG, Weintraub D. Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2015 Sep 15;30(11):1471–89.
 128. Thaut MH, Gardiner JC, Holmberg D, Horwitz J, Kent L, Andrews G, et al. Neurologic music therapy improves executive function and emotional adjustment in traumatic brain injury rehabilitation. In: *Annals of the New York Academy of*

- Sciences. 2009.
129. Raglio A, Bellelli G, Mazzola P, Bellandi D, Giovagnoli AR, Farina E, et al. Music, music therapy and dementia: A review of literature and the recommendations of the Italian Psychogeriatric Association. *Maturitas*. 2012.
 130. McKee KE, Hackney ME. The effects of adapted tango on spatial cognition and disease severity in Parkinson's disease. *J Mot Behav*. 2013 Nov;45(6):519–29.
 131. Spina E, Barone P, Mosca LL, Forges Davanzati R, Lombardi A, Longo K, et al. Music Therapy for Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease: A Prospective, Randomized, Controlled, Single-Blinded Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Sep;64(9):e36–9.
 132. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Clare L, editor. *Cochrane database Syst Rev*. 2003 Oct 20;(4):CD003260.
 133. Arriola E, Cristóbal M, Pardo C, Freire Pérez A, López R, José M, et al. DOCUMENTO DE CONSENSO PARTICIPANTES: COORDINACIÓN: DOCUMENTO DE CONSENSO.
 134. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int psychogeriatrics*. 2010 Jun 22;22(4):537–48.
 135. Rabipour S, Raz A. Training the brain: Fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain Cogn*. 2012;79(2):159–79.
 136. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1623–34.
 137. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD003260.
 138. Calleo J, Burrows C, Levin H, Marsh L, Lai E, York MK. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in Parkinson's disease: application and current directions. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:512892.
 139. Hindle J V, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2013 Jul;28(8):1034–49.

140. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1843–51.
141. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Jul 5;31(7):597–608.
142. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Herrero MT. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol*. 2011;2:82.
143. Cerasa A, Gioia MC, Salsone M, Donzuso G, Chiriaco C, Realmuto S, et al. Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurol Sci*. 2014 Aug 20;35(8):1173–80.
144. Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, Cabrera-Zubizarreta A, Lucas-Jiménez O, Gómez-Esteban JC, et al. Increased brain connectivity and activation after cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Brain Imaging Behav*. 2017 Dec 18;11(6):1640–51.
145. Li KZH, Roudaia E, Lussier M, Bherer L, Leroux A, McKinley PA. Benefits of cognitive dual-task training on balance performance in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Dec 1;65(12):1344–52.
146. Verghese J, Mahoney J, Ambrose AF, Wang C, Holtzer R. Effect of cognitive remediation on gait in sedentary seniors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Dec 1;65(12):1338–43.
147. Steinmetz J-P, Federspiel C. The effects of cognitive training on gait speed and stride variability in old adults: findings from a pilot study. *Aging Clin Exp Res*. 2014 Dec 7;26(6):635–43.
148. Liu Y-C, Yang Y-R, Tsai Y-A, Wang R-Y. Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke - A randomized controlled pilot trial. *Sci Rep*. 2017 Jun 22;7(1):4070.
149. Wielinski CL, VandenDolder R, McManus L, Nance MA, Wichmann R, Parashos SA. Attention training improves attention and gait in Parkinson disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug 27;
150. Milman U, Atias H, Weiss A, Mirelman A, Hausdorff JM. Can cognitive remediation improve mobility in patients with Parkinson's disease? Findings from a 12 week pilot study. *J Parkinsons Dis*. 2014 Jan;4(1):37–44.

151. Mirelman A, Maidan I, Herman T, Deutsch JE, Giladi N, Hausdorff JM. Virtual reality for gait training: can it induce motor learning to enhance complex walking and reduce fall risk in patients with Parkinson's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Feb 1;66(2):234–40.
152. Walton CC, Mowszowski L, Gilat M, Hall JM, O'Callaghan C, Muller AJ, et al. Cognitive training for freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *npj Park Dis*. 2018 Dec 18;4(1):15.
153. Alexander a L, Lee JE, Lazar M, Field a S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316–29.
154. Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect*. 2017;7(1):25–33.
155. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb Cortex*. 2012;22(1):158–65.
156. Guy W. Clinical global impression. *Assess Man Psychopharmacol*. 1976;217–22.
157. Hayes MH. Experimental development of the graphics rating method. *Physiol Bull*. 1921;18:98–9.
158. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1342–55.
159. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
160. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
161. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1020–8.
162. Martínez-Martín P, García Urra D, del Ser Quijano T, Balseiro Gómez J, Gómez Utrero E, Piñeiro R, et al. A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1997 Jun;20(3):183–94.

163. Serrano-Dueñas M, Calero B, Serrano S, Serrano M, Coronel P. Psychometric attributes of the rating scale for gait evaluation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Oct 15;25(13):2121–7.
164. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142–8.
165. Guralnik JM, Winograd CH. Physical performance measures in the assessment of older persons. *Aging (Milano).* 1994 Oct;6(5):303–5.
166. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Feb;18(2):149–54.
167. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing.* 2005 Nov;34(6):614–9.
168. Delbaere K, Close JCT, Mikolaizak AS, Sachdev PS, Brodaty H, Lord SR. The falls efficacy scale international (FES-I). A comprehensive longitudinal validation study. *Age Ageing.* 2010;39(2):210–6.
169. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Jan;50A(1):M28-34.
170. Myers AM, Fletcher PC, Myers AH, Sherk W. Discriminative and evaluative properties of the activities-specific balance confidence (ABC) scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998 Jul;53(4):M287-94.
171. Lajoie Y, Gallagher SP. Predicting falls within the elderly community: comparison of postural sway, reaction time, the Berg balance scale and the Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale for comparing fallers and non-fallers. *Arch Gerontol Geriatr.* 38(1):11–26.
172. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, et al. [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. *Rev Neurol.* 2011 Feb 16;52(4):195–201.
173. Del Ser T, González-Montalvo J-I, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of Premorbid Intelligence in Spanish People with the Word Accentuation Test and Its Application to the Diagnosis of Dementia. *Brain Cogn.* 1997 Apr;33(3):343–56.

174. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001 Jan;39(11):1150–7.
175. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
176. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
177. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson’s disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):998–1005.
178. Jurica PJ, Leitten CL, Mattis S. DRS-2 dementia rating scale-2: professional manual. Psychological Assessment Resources; 1988.
179. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson’s disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2018 Feb;33(2):208–18.
180. Rey A. The clinical examination in psychology. Paris Press Univ Fr. 1964;
181. Pontón MO. Research and assessment issues with Hispanic populations. In: *Neuropsychology and the Hispanic patient*. Psychology Press; 2001. p. 51–70.
182. Fillenbaum GG, Heyman A. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). *Princ Pract Geriatr Psychiatry*. 2002;228.
183. Osterrieth PA. Le test de copie d’une figure complexe; contribution à l’étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol (Geneve)*. 1944;
184. Pena-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quinones-Ubeda S, Sanchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun 1;24(4):371–93.
185. Goodglass H, Kaplan E, Weintraub S. Boston Naming Test (Experimental Edition). Bost Bost Univ. 1976;
186. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Aguilar M, Casas L, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA

- Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun 1;24(4):343–54.
187. De -Renzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962 Dec;85:665–78.
 188. Smith A. Symbol digit modalities test. Western Psychological Services Los Angeles, CA; 1982.
 189. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun 1;24(4):321–41.
 190. Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathways Test. *Psychol Serv Cent J*. 1949;
 191. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
 192. Della Sala S, Laiacona M, Spinnler H, Trivelli C. Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures Test: its sensitivity to age, and its clinical use. *Arch Clin Neuropsychol*. 1995 Nov;10(6):511–34.
 193. Golden CJ. The Luria-Nebraska neuropsychological battery: manual. 1980;
 194. Warrington EK, James M. The visual object and space perception battery: VOSP. Pearson London; 1991.
 195. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Ubeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun;24(4):355–70.
 196. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun 1;24(4):395–411.
 197. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009 Jun 1;24(4):413–29.
 198. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr*

- Scand. 1983 Jun;67(6):361–70.
199. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561–71.
 200. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992 May;4(2):134–9.
 201. Miguel-Tobal JJ, Cano-Vindel A. Inventario de situaciones y respuestas de ansiedad (ISRA): Manual./Inventory of Situations and Responses of Anxiety (ISRA). Man (5 rev ed) Madrid TEA[Links]. 2002;
 202. Grace J, Stout JC, Malloy PF. Assessing Frontal Lobe Behavioral Syndromes with the Frontal Lobe Personality Scale. *Assessment*. 1999 Sep 26;6(3):269–84.
 203. Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, Llanero-Luque M, Rojo-Mota G, Olivar-Arroyo A, Puerta-García C. Sintomatología frontal en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española de la escala de comportamiento frontal. *Rev Neurol*. 2009;48(12):624–31.
 204. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199–208.
 205. Hagell P, Whalley D, McKenna SP, Lindvall O. Health status measurement in Parkinson's disease: validity of the PDQ-39 and Nottingham Health Profile. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):773–83.
 206. Scwab R., England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third Symposium on Parkinson's disease*. 1969.
 207. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Sep;19(9):812–7.
 208. Teunisse S, Derix MM. [Measurement of activities of daily living in patients with dementia living at home: development of a questionnaire]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 1991 Apr;22(2):53–9.
 209. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand B a, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349–56.
 210. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe G a, et al. Diagnostic

- procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2314–24.
211. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, et al. Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Mov Disord.* 2018 Sep 14;
 212. Brach JS, Perera S, Studenski S, Katz M, Hall C, Verghese J. Meaningful change in measures of gait variability in older adults. *Gait Posture.* 2010 Feb;31(2):175–9.
 213. Bilney B, Morris M, Webster K. Concurrent related validity of the GAITRite walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait. *Gait Posture.* 2003 Feb;17(1):68–74.
 214. Parmar V, Shyam Kumar AJ, Harper WM. Reliability of the GAITRite walkway system for the quantification of temporo-spatial parameters of gait in young and older people. *Gait & Posture* 2004;20(1):20–25. *Gait Posture.* 2006 Jun;23(4):523.
 215. Webster KE, Wittwer JE, Feller JA. Validity of the GAITRite walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait. *Gait Posture.* 2005 Dec;22(4):317–21.
 216. Kuys SS, Brauer SG, Ada L. Test-retest reliability of the GAITRite system in people with stroke undergoing rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2011 Jan 23;33(19–20):1848–53.
 217. Nelson AJ, Zwick D, Brody S, Doran C, Pulver L, Roosz G, et al. The validity of the GaitRite and the Functional Ambulation Performance scoring system in the analysis of Parkinson gait. *NeuroRehabilitation.* 2002;17(3):255–62.
 218. Chien S-L, Lin S-Z, Liang C-C, Soong Y-S, Lin S-H, Hsin Y-L, et al. The efficacy of quantitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Oct;12(7):438–42.
 219. Beijer TR, Lord SR, Brodie MAD. Comparison of handheld video camera and GAITRite® measurement of gait impairment in people with early stage Parkinson's disease: a pilot study. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(2):199–203.
 220. Rennie L, Dietrichs E, Moe-Nilssen R, Opheim A, Franzén E. The validity of the Gait Variability Index for individuals with mild to moderate Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2017 May;54:311–7.
 221. Sutter E, Seidler K, Duncan R, Earhart G, McNeely M. Low to moderate

- relationships between gait and postural responses in Parkinson disease. *J Rehabil Med*. 2017 Jun 28;49(6):505–11.
222. Godinho C, Domingos J, Cunha G, Santos AT, Fernandes RM, Abreu D, et al. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. 2016;
223. Hausdorff JM, Edelberg HK, Mitchell SL, Goldberger AL, Wei JY. Increased gait unsteadiness in community-dwelling elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997 Mar;78(3):278–83.
224. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
225. Mandal PK, Mahajan R, Dinov ID. Structural brain atlases: Design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts. Vol. 31, *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012.
226. Lindquist MA, Mejia A. Zen and the art of multiple comparisons. *Psychosom Med*. 2015;77(2):114–25.
227. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95–113.
228. McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowski TJ. Independent component analysis of functional {MRI}: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(5):620–9.
229. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–41.
230. Raglio A. Music Therapy Interventions in Parkinson's Disease: The State-of-the-Art. *Front Neurol*. 2015 Aug 31;6:185.
231. Chui KK, Lusardi MM. Spatial and temporal parameters of self-selected and fast walking speeds in healthy community-living adults aged 72-98 years. *J Geriatr Phys Ther*. 33(4):173–83.
232. Menz HB, Latt MD, Tiedemann A, Mun San Kwan M, Lord SR. Reliability of the GAITRite walkway system for the quantification of temporo-spatial parameters of gait in young and older people. *Gait Posture*. 2004 Aug;20(1):20–5.
233. Galna B, Lord S, Rochester L. Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol. *Gait Posture*. 2013

- Apr;37(4):580–5.
234. Hass CJ, Malczak P, Nocera J, Stegemöller EL, Wagle Shukla A, Shukala A, et al. Quantitative normative gait data in a large cohort of ambulatory persons with Parkinson's disease. Yung W, editor. PLoS One. 2012 Aug 3;7(8):e42337.
 235. Turcato AM, Godi M, Giardini M, Arcolin I, Nardone A, Giordano A, et al. Abnormal gait pattern emerges during curved trajectories in high-functioning Parkinsonian patients walking in line at normal speed. Jan Y-K, editor. PLoS One. 2018 May 11;13(5):e0197264.
 236. Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Jun 15;24(8):1132–8.
 237. Kegelmeyer DA, Parthasarathy S, Kostyk SK, White SE, Kloos AD. Assistive devices alter gait patterns in Parkinson disease: advantages of the four-wheeled walker. *Gait Posture*. 2013 May;38(1):20–4.
 238. Mak MKY, Pang MYC. Parkinsonian single fallers versus recurrent fallers: different fall characteristics and clinical features. *J Neurol*. 2010 Sep;257(9):1543–51.
 239. Steffen T, Seney M. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change on Balance and Ambulation Tests, the 36-Item Short-Form Health Survey, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale in People With Parkinsonism. *Phys Ther*. 2008 Jun 1;88(6):733–46.
 240. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5–6):465–70.
 241. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):387–92.
 242. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1258–64.
 243. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations.

- Mov Disord. 2007;22(8):1077–92.
244. Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P, Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study Group. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Mar 15;24(4):519–25.
 245. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000 Nov;15(6):1221–4.
 246. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015 May;14(5):518–31.
 247. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.* 2007 Nov 1;78(11):1191–8.
 248. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski S a. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006 May;54(5):743–9.
 249. Alghadir A, Anwer S, Brismée J-M. The reliability and minimal detectable change of Timed Up and Go test in individuals with grade 1-3 knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Jul 30;16(1):174.
 250. Pardasaney PK, Latham NK, Jette AM, Wagenaar RC, Ni P, Slavin MD, et al. Sensitivity to change and responsiveness of four balance measures for community-dwelling older adults. *Phys Ther.* 2012 Mar 1;92(3):388–97.
 251. TOMBAUGH T. Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Jun;20(4):485–503.
 252. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2013;28(10):1376–83.
 253. Costa AS, Reich A, Fimm B, Ketteler ST, Schulz JB, Reetz K. Evidence of the Sensitivity of the MoCA Alternate Forms in Monitoring Cognitive Change in Early Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37(1–2):95–103.
 254. Feeney J, Savva GM, O'Regan C, King-Kallimanis B, Cronin H, Kenny RA. Measurement Error, Reliability, and Minimum Detectable Change in the Mini-

- Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Color Trails Test among Community Living Middle-Aged and Older Adults. *J Alzheimer's Dis.* 2016 Aug 3;53(3):1107–14.
255. Holden SK, Jones WE, Baker KA, Boersma IM, Kluger BM. Outcome Measures for Parkinson's Disease Dementia: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Jan;3(1):9–18.
 256. Huang S-L, Hsieh C-L, Wu R-M, Lu W-S. Test-retest reliability and minimal detectable change of the Beck Depression Inventory and the Taiwan Geriatric Depression Scale in patients with Parkinson's disease. Hu Y, editor. *PLoS One.* 2017 Sep 25;12(9):e0184823.
 257. Gustavson K, Borren I. Bias in the study of prediction of change: a Monte Carlo simulation study of the effects of selective attrition and inappropriate modeling of regression toward the mean. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Dec 17;14(1):133.
 258. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, et al. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. Vol. 31, *Movement Disorders.* 2016. p. 1455–65.
 259. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord.* 2015;23(14):2015–25.
 260. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NNW. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord.* 2015 Sep 15;184:216–24.
 261. Preljevic VT, Østhus TBH, Sandvik L, Opjordsmoen S, Nordhus IH, Os I, et al. Screening for anxiety and depression in dialysis patients: Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *J Psychosom Res.* 2012 Aug;73(2):139–44.
 262. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and Anhedonia Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations.
 263. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología.* 2013;28(8):503–21.
 264. Schiehser DM, Liu L, Lessig SL, Song DD, Obtera KM, Burke III MM, et al.

- Predictors of Discrepancies in Parkinson's Disease Patient and Caregiver Ratings of Apathy, Disinhibition, and Executive Dysfunction before and after Diagnosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013 Mar 28;19(03):295–304.
265. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011 Nov;26(13):2371–80.
 266. Reuther M, Spottke EA, Klotsche J, Riedel O, Peter H, Berger K, et al. Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Mar;13(2):108–14.
 267. Wong GKC, Mak JSY, Wong A, Zheng VZY, Poon WS, Abrigo J, et al. Minimum Clinically Important Difference of Montreal Cognitive Assessment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci.* 2017 Dec;46:41–4.
 268. Kopecek M, Bezdicek O, Sulc Z, Lukavsky J, Stepankova H. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination reliable change indices in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Aug;32(8):868–75.
 269. Feeney J, Savva GM, O'Regan C, King-Kallimanis B, Cronin H, Kenny RA. Measurement Error, Reliability, and Minimum Detectable Change in the Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Color Trails Test among Community Living Middle-Aged and Older Adults. *J Alzheimer's Dis.* 2016 Aug 3;53(3):1107–14.
 270. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:812–7.
 271. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ, et al. The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review. Vol. 89, *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2016. p. 49–57.
 272. Greicius M, Flores B, Menon V, Glover G, Solvason H, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contribution from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry.* 2007;62(5):429–37.
 273. Marsh L. Depression and parkinson's disease: Current knowledge topical collection on movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(12).

274. Lawrence BJ, Gasson N, Loftus AM. Prevalence and Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2016 Dec 21;6(1):33929.
275. Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Dec;28(14):1972–9.
276. Cholerton BA, Zabetian CP, Wan JY, Montine TJ, Quinn JF, Mata IF, et al. Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 May;29(6):756–64.
277. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 May;28(5):626–33.
278. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1062–9.
279. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jul 15;22(9):1272–7.
280. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011 Aug 15;26(10):1814–24.
281. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1129–36.
282. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982 Jun;140:566–72.
283. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 19;148(4):295–309.
284. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 1996 Mar;11(2):193–200.

285. Modugno N, Iaconelli S, Fiorlli M, Lena F, Kusch I, Mirabella G. Active theater as a complementary therapy for Parkinson's disease rehabilitation: a pilot study. *ScientificWorldJournal*. 2010 Nov 16;10:2301–13.

ANNEX

1. 1 Consentiment informat per a la participació a l'estudi



FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT I FORMULARI DE CONSENTIMENT INFORMAT I CONFIDENCIALITAT I AUTORITZACIÓ PER UTILITZAR I DIVULGAR INFORMACIÓ MÈDICA PERSONAL

Títol de l'estudi d'investigació:

Estudi de dues teràpies alternatives per a la rehabilitació dels trastorns de la marxa i l'equilibri associats a la malaltia de Parkinson

Investigador principal: Dra Carmen García Sánchez

Direcció: Secretaria de Neurologia, 4^a planta, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas, 90, 08025 Barcelona

Telèfon: 93 556 59 86

INTRODUCCIÓ:

Us convidem a participar en aquest estudi d'investigació de 10 setmanes de duració sobre teràpies de rehabilitació dels trastorns de la marxa i l'equilibri associats a la malaltia de Parkinson.

Es pretén veure si aquestes teràpies milloren aquests problemes i si es produeixen també canvis en les funcions cognitives, l'estat d'ànim i la qualitat de vida.

La participació a l'estudi és totalment voluntària i si accedeix a fer-ho se li demanarà que llegeixi i signi aquest formulari, del qual es quedarà una còpia.

Podeu decidir no participar sense que això impliqui un canvi en la seva atenció mèdica habitual.

Podeu decidir també deixar de participar en l'estudi un cop ja l'hagi començat.

OBJECTIU

Heu estat diagnosticat de malaltia de Parkinson i seguiu un tractament específic.

L'objectiu principal d'aquest estudi és veure si els trastorns de la marxa i l'equilibri que s'associen en totes les fases de la malaltia amb més o menys gravetat i que actualment no tenen un tractament farmacològic específic, poden millorar amb diferents teràpies de rehabilitació. Es vol veure també si aquesta millora s'associa a canvis en un tipus de funcions cognitives anomenades executives i si es tradueixen també amb millora de l'estat d'ànim i qualitat de vida.

Per poder garantir la correcta valoració de les teràpies, el metge i neuropsicòleg que facin les avaluacions no sabran en quin grup de tractament heu estat assignat.

L'assignació a un o altre grup de la teràpia es farà de manera aleatòria. La resta dels procediments de l'estudi seran iguals pels dos grups de subjectes.

NOMBRE DE PARTICIPANTS

Aquest és un estudi que es realitzarà només a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i que està obert a totes les persones diagnosticades de malaltia de Parkinson.

Es calcula una participació de fins a 60 persones repartides en 2 grups de tractament.

DURACIÓ DE L'ESTUDI I EXPLICACIÓ DELS PROCEDIMENTS:

La vostra participació en aquest estudi serà de 8 mesos, des que signeu el consentiment informat fins que realitzeu l'última valoració.

Després d'un període de cribratge i avaluació que durarà un mes, si accepteu participar sereu aleatoritzat en un dels dos grups de rehabilitació. En aquest període d'avaluació les persones que hagin donat el seu consentiment per a la realització de la prova de neuroimatge seran sotmeses a una ressonància magnètica cerebral funcional.

La teràpia de rehabilitació es farà en grups de 10 persones i durarà 10 setmanes, amb sessions d'una hora de duració que es faran 2 vegades/setmana.

El mes posterior a la finalització de la teràpia de rehabilitació, sereu sotmès a les mateixes proves d'avaluació per valorar l'eficàcia del tractament a curt termini.

Per últim, tres mesos després de la finalització de la teràpia de rehabilitació, sereu sotmès de nou a les proves d'avaluació per valorar l'eficàcia del tractament a llarg plaç.

Per tal de poder valorar l'eficàcia dels tractaments rehabilitadors, no hi haurà d'haver canvis en la vostra medicació antiparkinsoniana mentre estiguen participant en l'estudi.

PROCEDIMENTS

Selecció

Visites

POSSIBLES RISCOS I EFECTES SECUNDARIS

En tractar-se de dues teràpies de rehabilitació adaptades a persones amb malaltia de Parkinson, és poc probable que hi hagi riscos o efectes secundaris rellevants. En tot cas, pot ser que en algun moment de les diferents avaluacions o durant la teràpia de rehabilitació us sentiu cansat. Si això passés, heu de comunicar-ho de seguida per poder adaptar la realització de les proves o rehabilitació al vostre estat.

Risc de la RM funcional:

La ressonància magnètica funcional és una prova de neuroimatge no invasiva. Les úniques contraindicacions són, igual que en la ressonància magnètica convencional, que porteu algun tipus de pròtesi metàl·lica o que tingueu claustrofòbia. En tractar-se d'una prova "funcional" se us demanarà que realitzeu diferents tasques mentals, similars a les que haureu realitzat prèviament durant l'avaluació neurològica, per poder valorar els canvis que es produeixen en diferents àrees del cervell relacionades amb la marxa.

BENEFICIS POSSIBLES

Les dades obtingudes durant aquest estudi seran analitzades per valorar l'eficàcia de les dues teràpies de rehabilitació en els trastorns de la marxa i l'equilibri associats a la malaltia de Parkinson.

S'espera poder tenir aquests resultats durant l'any posterior a la finalització de l'estudi. Intentarem informar als pacients que hagin participat de les conclusions que s'han obtingut.

DESPESES

No rebreu cap tipus de compensació econòmica ni es reemborsaran les despeses de

desplaçament per seguir les diferents visites i sessions de teràpia de l'estudi.

COMPENSACIÓ PER LESIONS

En cas que pateixi alguna lesió durant els desplaçaments, valoracions o sessions de teràpia, no sereu compensat econòmicament.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA/RETIRADA

La participació en aquest estudi és voluntària. Podeu decidir no participar o interrompre la participació en qualsevol moment. La no participació o interrupció de l'estudi no implica cap canvi en la vostra atenció mèdica habitual.

PREGUNTES

Aquest estudi està realitzat sota la supervisió de la Dra García.

Si teniu qualsevol pregunta respecte l'estudi, dirigiu-vos a:

Investigador principal: Dra Carmen García Sánchez

Direcció: Secretaria de Neurologia, 4^a planta, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas, 90, 08025 Barcelona

Telèfon: 93 556 59 86

El Comitè d'Ètica de l'hospital i la Unitat de Trastorns del Moviment han aprovat aquest estudi d'investigació.

Confidencialitat, ús i divulgació de la vostra informació mèdica personal

Comprenc i autoritzo que la informació recollida sobre la meva persona durant la participació en aquest estudi sigui utilitzada per la Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que assegura un tractament confidencial de les meves dades personals.

DECLARACIÓ DE CONSENTIMENT

Estudi de dues teràpies alternatives per a la rehabilitació dels trastorns de la marxa i l'equilibri associats a la malaltia de Parkinson

He llegit el formulari del consentiment. He fet preguntes sobre la naturalesa de l'estudi i he rebut respostes satisfactòries.

He estat informat del caràcter voluntari de la participació en l'estudi així com de la naturalesa de l'estudi i els procediments, els possibles beneficis i riscos.

Se m'ha explicat que la meva participació és voluntària i que en cap cas la no participació o retirada de l'estudi canviarà la meva assistència habitual al centre.

Accepto participar i informar al meu metge habitual de la meva participació en l'estudi.

He estat informat que rebré una còpia signada i datada d'aquest formulari de consentiment.

AUTORITACIÓ

Autoritzo l'ús de les dades que s'obtinguin de la meva persona en aquest estudi amb finalitats científiques per part de la Unitat de Trastorns del Moviment de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Nom de la persona que participa en l'estudi

Signatura del participant i data

Nom del representant del participant

Signatura del representant del participant i data

Nom de la persona que realitza l'explicació del consentiment informat

Signatura de la persona que realitza l'explicació del consentiment informat i data

1. 2 Full d'informació de visites al pacient



“Eficàcia de la implementació de la musicoteràpia en la rehabilitació de la marxa, l'equilibri i les disfuncions frontals en pacients amb malaltia de Parkinson”

VISITES DE L'ESTUDI

Nom i cognoms

Visita motora, Dra Ribosa (visita d'unes 2.5 hores de duració): Dimarts 10 de setembre a les 15.30h, 2a planta, mòdul 2 (davant del despatx 9). Cal que vingueu amb roba i calçat còmodes.

Visita de neuropsicologia, Ángela Llurba (memòria, visita d'unes 2.5-3 hores de duració): Divendres 13 de setembre a les 15.30h, 2a planta, mòdul 2 (davant del despatx 9).

Cal que porteu els 5 qüestionaris un omplert per part d'un familiar proper (FrSBe), i els altres quatre (*Hospital Anxiety and depression scale*, *Starkstein Apathy Scale*, PDQ-39 i Estado de salud) per vostè mateix, que us envio amb aquesta carta.

Visita per avaluar el caminar específicament (visita d'uns 20 minuts de duració): Pendent de programar, però probablement serà un dia de la primera setmana d'octubre. Caldrà que hi aneu amb roba i calçat còmodes.

RM cranial: pendent de programar, però probablement serà a finals de setembre-primera setmana d'octubre.

**Per qualsevol consulta: e-mail: moviment@santpau.cat, Títol: Marxa/Dra Ribosa
Tel. secretaria 93 556 59 86**

1. 3 Full d'informació de la teràpia al pacient



“Eficacia de la implementación de la musicoterapia en la rehabilitación de la marcha, el equilibrio y las disfunciones frontales en pacientes con enfermedad de Parkinson”

TERÀPIA

Inici de la teràpia: divendres 10 de maig

Finalització de la teràpia: dimarts 16 de juliol

Dies de teràpia: dimarts i divendres de 12 a 13h

Lloc:

- **Grup de musicoteràpia:** en el mateix lloc on es va avaluar específicament el caminar amb l'estora. És a dir, a l'edifici número 20 (Edifici de Rehabilitació). És a l'hospital antic i ha d'entrar pel carrer Sant Antoni Maria Claret, just abans de l'església. Hauríeu d'esperar-vos fora de la sala, en les cadires marrons del passadís que dona accés a la sala (abans de la porta on hi ha el rètol de “musicoteràpia”).
- **Grup d'entrenament cognitiu (o “tallers de memòria”):** en el lloc de la visita motora amb la Dra Ribosa. És a dir, a la Sala de Treball de CCEE de Neurologia, 2a planta, mòdul 1. Hauríeu d'esperar-vos als sofàs negres que hi ha al vestíbul del 2n pis, prop dels ascensors i abans de passar les portes transparents que donen accés als diferents mòduls de consultes. Des d'allà, la neuropsicòloga acompanyarà al grup fins la Sala de Treball.

Responsables de la teràpia:

- **Musicoteràpia:** Riccardo Parenti
- **Entrenament cognitiu:** Alícia Ribas Marí, Alexandra Palmero

Revaluacions: a partir del 17 de juliol i fins al 2 d'agost es repetiran de nou les 3 visites d'avaluació. En cas que us hagi tocat el grup de “no tractament”, al setembre intentaríem incloure-us a un grup de teràpia “activa”, sense repetir potser totes però sí algunes de les avaluacions.

Atentament,

Per a qualsevol dubte: e-mail: moviment@santpau.cat, Títol: Marxa/Dra Ribosa