

O tempo de balanço como variável preditiva da doença de Parkinson

Swing time as a predictive variable for Parkinson's disease

El tiempo de equilibrio como variable predictora de la enfermedad de Parkinson

Lucas Resende Sousa¹, Bárbara Crystian Rodrigues Martins², Lucyana Teodoro de Oliveira³, Camilla Zamfolini Hallal⁴

RESUMO | Atualmente, a doença de Parkinson (DP) tem seu diagnóstico baseado apenas na observação clínica de uma combinação de sintomas, o que pode levar ao diagnóstico tardio. Alguns indivíduos podem, em decorrência disso, ter a doença por 5 a 10 anos antes de serem diagnosticados. O objetivo deste estudo foi identificar as variáveis cinemáticas temporais da marcha, pois estas são capazes de discriminar idosos com e sem DP. Como método, 40 indivíduos foram divididos em dois grupos: grupo de idosos sem DP (n=21) e com DP (n=19). Foram obtidos dez ciclos de marcha consecutivos durante a marcha em velocidade de preferência, sendo utilizados para a análise dos dados. Realizou-se uma análise discriminativa para determinar um modelo preditor de alterações na marcha característico da DP. O modelo foi calculado com base na especificidade e sensibilidade de cada variável analisada, utilizando-se variáveis cinemáticas temporais. A variável com valor discriminativo de sensibilidade e especificidade foi o tempo de balanço, o que pode classificá-lo como a variável que possui grande potencial preditivo da presença ou não da DP, e o ponto de corte encontrado para essa variável foi de 0,48 segundos. A pesquisa concluiu que a análise cinemática da marcha permite discriminar um grupo de indivíduos com a doença de Parkinson de um grupo de indivíduos saudáveis, com alta sensibilidade e especificidade, por meio do tempo de balanço, visto que ele é menor no grupo acometido pela doença.

Descritores | Doença de Parkinson; Marcha; Cinemática; Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT | Currently, Parkinson's Disease (PD) is diagnosed based only on the clinical observation of a combination of symptoms, which can lead to late diagnosis, since some individuals may have the disease for 5 to 10 years before being diagnosed. The aim was to identify temporal kinematic variables of walking, capable of discriminating elderly people with and without PD. 40 individuals were divided into two groups: elderly group without PD (n=21) and with PD (n=19). Ten consecutive gait cycles were obtained during walking at a preferred speed and used for data analysis. A discriminative analysis was performed to determine a predictor model of gait changes, characteristic of PD and calculated based on the specificity and sensitivity of each variable analyzed, using temporal kinematic variables. The variable with discriminative value of sensitivity and specificity was the time of balance, which can be classified as the variable with most predictive potential of the presence or not of PD, and the cut of found for this variable was 0,48 seconds. The kinematic gait analysis allows to discriminate a group of individuals with PD from a group of healthy individuals with high sensitivity and specificity, through the time of balance that is lower in the group affected by the disease (cut of 0,48 seconds).

Keywords | Parkinson's Disease; Gait; Kinematics; Early Diagnosis.

¹Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: lucas.resende.sousa@hotmail.com. ORCID-0000-0002-0178-0534

²Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: barbaramfio@gmail.com. ORCID-0000-0003-4434-5740

³Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: lucyanat.oliveira@hotmail.com. ORCID-0000-0001-5168-1334

⁴Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: camillazhallal@ufu.br. ORCID-0000-0001-7414-7679

RESUMEN | Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) se obtiene desde la observación clínica de una combinación de síntomas, lo que puede llevar a un diagnóstico tardío. Como resultado, algunas personas pueden haber adquirido la enfermedad entre 5 y 10 años antes de que fuesen diagnosticadas. El objetivo de este estudio fue identificar las variables cinemáticas temporales de la marcha, ya que son capaces de diferenciar a los ancianos con EP y a los ancianos sin EP. Se dividieron los 40 participantes en dos grupos: ancianos sin EP (n=21) y ancianos con EP (n=19). Se obtuvieron diez ciclos de marcha consecutivos durante la marcha a la velocidad preferida para el análisis de datos. Se realizó un análisis discriminante para determinar un modelo predictivo de cambios en la marcha característicos de la EP. El

modelo se calculó con base en la especificidad y sensibilidad de cada variable analizada, utilizando variables cinemáticas temporales. La variable con valor discriminante de sensibilidad y especificidad fue el tiempo de equilibrio, que puede clasificarse como la variable con mayor potencial para predecir la presencia o no de EP; y el punto de cohorte encontrado para esta variable fue de 0,48 segundos. Se concluye que el análisis cinemático de la marcha puede discriminar a un grupo de individuos con enfermedad de Parkinson de un grupo de individuos sanos, con alta sensibilidad y especificidad, por medio del tiempo de equilibrio, que fue menor en el grupo afectado por la enfermedad.

Palabras clave | Enfermedad de Parkinson; Marcha; Cinemática; Diagnóstico Precoz.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira por James Parkinson em 1817 e é caracterizada contemporaneamente pela presença de sinais cardinais, como o tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural¹. Além dos comprometimentos motores característicos da DP, uma considerável quantidade de pacientes também apresenta algum tipo de deficiência cognitiva².

As manifestações clínicas são ocasionadas por uma expressiva redução do neurotransmissor dopamina nos núcleos da base. Isso ocorre devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo pelo acúmulo da proteína alfa- sinucleína, na forma de agregados filamentosos intracelulares (corpos de Lewy)^{3,4}, nos corpos celulares desses neurônios.

Nesse contexto, o envelhecimento do indivíduo está fortemente ligado ao desenvolvimento da DP, uma vez que a aceleração da perda dos neurônios produtores de dopamina afeta aproximadamente 2% das pessoas com 65 anos de idade⁵. A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais frequente em idosos, estimando-se que mais de 6,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença⁶ e que, até 2030, mais de um milhão de pessoas sejam diagnosticadas⁷ nos Estados Unidos.

Dentre os comprometimentos que a doença causa, as alterações na marcha são especialmente limitadoras da funcionalidade do portador⁸. Fatores como dificuldade de regulação espaço-temporal, redução do comprimento de passada (CP), maior frequência de passada (FP), maior tempo do duplo apoio dos pés

no chão e maior variabilidade dos parâmetros espaço-temporais interferem na funcionalidade dos idosos⁹. A variabilidade dos parâmetros espaço-temporais tem uma relação inversa com a estabilidade dinâmica da marcha. Há, nos indivíduos acometidos pela DP, uma alteração no centro de massa, causado pela instabilidade postural, esta muitas vezes evidente em situações de mudanças de direção e velocidade¹⁰. Essas alterações levam os pacientes a um maior gasto energético, se comparado com as situações de marcha de indivíduos jovens e saudáveis, o que os predispõem a quedas com desfechos graves, como fraturas e óbitos¹¹.

Atualmente, o diagnóstico da DP é baseado na observação dos sintomas, mas a doença é comumente diagnosticada tardiamente; até o momento do diagnóstico, pode ter ocorrido perda de até 70% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra^{12,13}.

Haja vista que o diagnóstico é geralmente tardio, concomitantemente às importantes alterações da marcha que acompanham a progressão da doença, é de grande importância identificar variáveis biomecânicas da marcha que sejam capazes de discriminar idosos com e sem DP. Desse modo, é possível implementar precocemente estratégias de reabilitação física e prevenção de quedas, garantindo maior segurança, qualidade de vida e independência aos pacientes de Parkinson.

O objetivo deste estudo foi identificar variáveis cinemáticas temporais da marcha capazes de discriminar idosos com e sem DP. Nossa hipótese é de que, em função das notórias alterações da marcha presentes de maneira progressiva na DP, existam variáveis cinemáticas temporais capazes de discriminar idosos portadores e não portadores

da doença com alta sensibilidade ou especificidade e identificar qual variável seria mais preditiva.

METODOLOGIA

Seleção da amostra

Participaram do estudo 40 indivíduos divididos em dois grupos: grupo de idosos sem doença de Parkinson (n=21) e grupo de idosos com doença de Parkinson (n=19). A amostra foi de conveniência e determinada de acordo com o número de participantes do projeto de extensão universitária desenvolvido em prol de pacientes com doença de Parkinson. Os indivíduos sem a doença eram participantes de um programa de atividades físicas para idosos.

O estudo respeitou o sigilo da identidade dos sujeitos de pesquisa, bem como as garantias previstas no termo de consentimento livre e esclarecido, assinado por todos os participantes.

Os critérios de elegibilidade comuns aos grupos foram: idade entre 60 e 80 anos, ausência de dor, fratura, ou lesão grave em tecidos moles nos seis meses pregressos ao estudo; bem como histórico de alterações cardiovasculares, respiratórias (informações referidas pelos participantes) ou cognitivas, sendo necessário um score acima de 24 na aplicação do mini exame do estado mental (MEEM). A Tabela 1 demonstra a caracterização da amostra.

Em adição, os participantes sem DP se enquadraram nos seguintes critérios: ausência de histórico de doenças neurológicas e praticantes de atividades físicas por no mínimo seis meses pregressos ao estudo, pelo menos três vezes por semana. Para o grupo de idosos com DP

os critérios foram: diagnóstico de doença de Parkinson idiopática classificados nos estágios de I a II da escala de Hoehn Yahr (HY)¹⁴. Pacientes nesses estágios iniciais de classificação da doença ainda são ativos funcionalmente e realizam marcha independente, ou seja, indivíduos sem comprometimentos tardios, o que permite uma identificação precoce.

Tabela 1. Caracterização da amostra, descrita pela média e desvio-padrão

Características	sem Parkinson (n=21)	com Parkinson (n=19)	P
Idade (anos)	69±2	69±2	0,942
Homens/ mulheres (n)	10/11	9/10	-
H&Y I / H&Y II (n)	-	9/10	-
Peso (kg)	71±3	73±3	0,648
Altura (cm)	161±2	160±2	0,877

H&Y: Escala Hoehn Yahr de classificação e progressão da doença de Parkinson.

Os sujeitos de pesquisa deveriam realizar fisioterapia por no mínimo seis meses pregressos ao estudo, pelo menos três vezes por semana. A atividade de fisioterapia era controlada, com atenção voltada para treinamento de equilíbrio, marcha em diversas situações, alongamentos e fortalecimento muscular. Além disso, não poderiam estar em fase de adaptação farmacológica e todos os procedimentos de coleta foram realizados na fase *on* dos medicamentos para DP.

Instrumentos

Para a coleta de dados cinemáticos, utilizou-se o sistema de sensores de contato *foot switch* (Noraxon®), colocado no calcâneo e na base do hálux de forma bilateral dos participantes. A Figura 1 mostra a localização dos sensores.

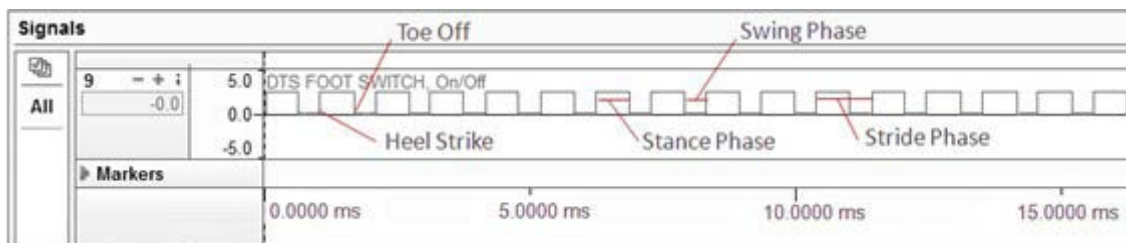


Figura 1. Sinal dos sensores de pressão usados para a determinação do início e final da fase de apoio, fase de balanço, passo e passada

Procedimentos para coleta de dados

Antes dos procedimentos de avaliação da marcha, os voluntários foram instruídos acerca de todos os procedimentos de avaliação e familiarizados com o

ambiente de coleta, os equipamentos e tarefa no mesmo dia da coleta.

Os voluntários foram orientados, por meio de estímulo verbal, a andar sobre a passarela na velocidade que caminham rotineiramente. A atividade de marcha nesta

condição foi realizada por três vezes consecutivas, e a média das tentativas foi utilizada para a análise dos dados.

A avaliação da marcha foi realizada em um tapete de dez metros de comprimento por dois metros de largura. Os primeiros e últimos dois metros de comprimento da passarela foram desconsiderados na análise dos dados, para evitar possíveis influências do processo de aceleração e desaceleração da marcha.

Análise dos dados

Dez ciclos de marcha foram obtidos em velocidade de preferência e utilizados para a análise dos dados. A determinação do tempo de passo, do tempo de passada, do tempo de apoio e de balanço foi realizada por meio do sinal dos sensores de pressão, com base na voltagem do sinal dos sensores de pressão (5mV ou 0mV). Deste modo, foi possível obter os valores de variabilidade das respectivas variáveis, que foram calculados a partir do desvio-padrão.

A análise discriminativa foi realizada por meio do software PASW statistics 18.0® (SPSS), de modo a determinar um modelo preditor de alterações na marcha características da DP utilizando as variáveis tempo de passo, tempo de passada, tempo de apoio, tempo de balanço, variabilidade do tempo de passo, variabilidade do tempo de passada, variabilidade do tempo de apoio e variabilidade do tempo de balanço.

Calculou-se ainda a especificidade e sensibilidade de cada variável analisada e a curva *receiver operating characteristic* (ROC). A curva ROC está representada na Figura 2 e é obtida pela representação da sensibilidade×especificidade. Altos valores de sensibilidade e especificidade, representados por uma maior área gráfica de sensibilidade×especificidade, resultam em um modelo preditor mais significativo. O ponto de corte da variável mais preditiva foi calculado por meio de análise estatística discriminativa por coeficientes, a qual aponta o valor limite capaz de discriminar idosos com e sem DP. O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$ para todos os testes.

RESULTADOS

Os resultados mostraram que a variável com maior valor de sensibilidade e especificidade foi o tempo de balanço, o que pode classificá-lo como a variável estudada com maior capacidade preditiva da presença ou não da DP. O modelo preditor mais significativo é representado pela maior área gráfica (sensibilidade×especificidade) entre as variáveis analisadas (figura 2). O ponto de corte encontrado para a variável preditiva de tempo de balanço foi de 0,48 segundos. A Tabela 2 mostra os dados da área de curva ROC.

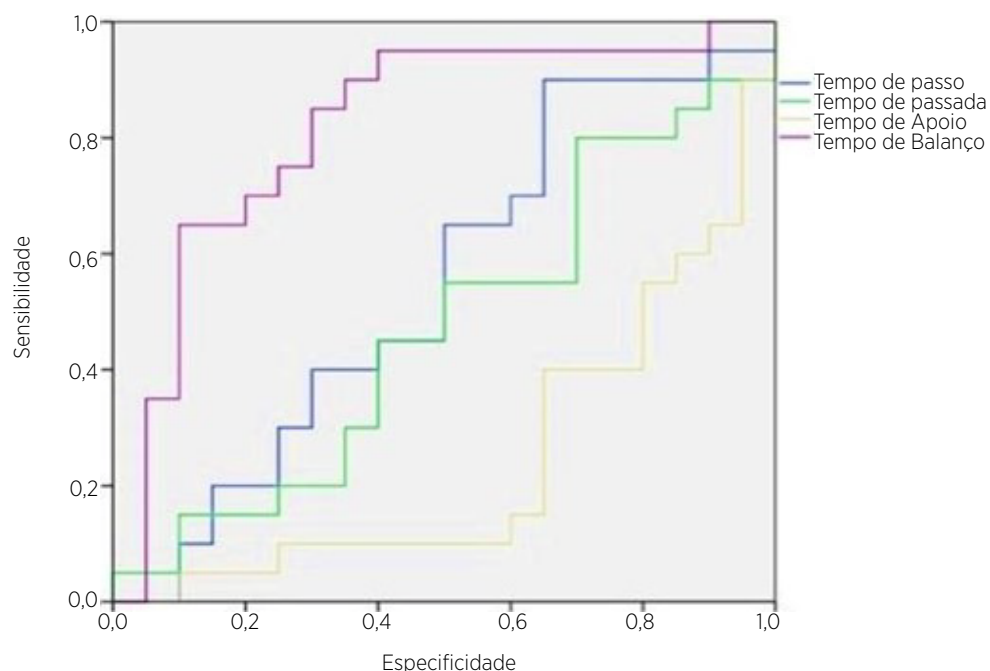


Figura 2. Curva ROC de especificidade e sensibilidade

Tabela 2. Dados de curva ROC

Variáveis	Área	EP	p	IC 95%	
				LI	LS
Tempo de passo	0.545	0.093	0.626	0.362	0.728
Tempo de passada	0.470	0.093	0.745	0.288	0.652
Tempo de apoio	0.245	0.078	0.006	0.092	0.398
Tempo de balanço	0.818	0.072	0.001	0.677	0.958

EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi identificar, entre variáveis cinemáticas temporais da marcha, aquelas capazes de discriminar idosos com e sem DP. Esta identificação é relevante, pois, atualmente, o diagnóstico da DP é comumente feito de forma tardia, quando o indivíduo já apresenta comprometimentos motores identificáveis por uma avaliação¹⁵. Com a identificação precoce da DP, é possível programar precocemente a intervenção terapêutica, o que pode ajudar a prevenir ou minimizar complicações decorrentes da doença^{16,17}.

Os resultados mostraram que o tempo de balanço é uma variável de alta sensibilidade e especificidade e, portanto, capaz de discriminar idosos com e sem DP. Idosos com DP apresentam um tempo de balanço menor que idosos sem DP, cujo ponto de corte encontrado foi de 0,48 segundos.

No estudo de Pistacchi et al.¹⁶ foram quantificados e identificados parâmetros espaço-temporais e cinemáticos da marcha em indivíduos saudáveis e com DP. A fase de balanço e o tempo de balanço diferiram consideravelmente ($p < 0,05$), enquanto a fase de apoio não foi estatisticamente significativa em pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. O tempo de balanço representa indiretamente a estabilidade e o equilíbrio funcional, haja vista que ele mostra o quanto o indivíduo é capaz de permanecer com apoio unipodal durante um ciclo de marcha. Portanto, quanto maior o tempo que o indivíduo necessita para se manter em base de apoio estável ou bipodal, menor a sua capacidade de se manter equilibrado durante a atividade desempenhada^{17,18,19}.

A instabilidade na marcha mostra-se como um sinal importante na DP, pois a maior parte dos pacientes não têm uma interação adequada dos sistemas que influenciam no equilíbrio dinâmico, como é o caso da marcha.

O déficit de equilíbrio na DP causa o deslocamento do centro de massa para frente, o que torna difícil a realização de movimentos compensatórios como forma de readquirir o equilíbrio^{20,21}. Contudo, a estabilidade

da marcha garante a capacidade de manter a locomoção funcional, apesar da presença de perturbações externas ou erros de controle interno. A maior dificuldade de adaptação da marcha na população com DP é um risco considerável, principalmente no que se refere a quedas e consequências graves²².

Segundo a escala de H&Y, os distúrbios do equilíbrio ocorrem apenas no terceiro estágio da DP. Entretanto, essa escala – amplamente utilizada na prática clínica – não foi desenvolvida para identificar alterações cinemáticas da marcha, ou seja, não é sensível às mudanças no tempo de balanço¹⁴. A esse respeito, em revisão feita por Kamieniarz et al. em 2018, foi identificado que a instabilidade postural pode aparecer já nos estágios iniciais da doença, antes mesmo do início dos sintomas clínicos, o que corrobora com os resultados aqui apresentados²³.

Faz-se importante esclarecer, contudo, que este estudo apresenta algumas limitações a serem consideradas na interpretação dos resultados. A análise cinemática foi realizada em ambiente laboratorial, tendo como referência o membro inferior dominante. Entretanto, sabe-se que nas fases iniciais da DP as manifestações motoras não são simétricas bilateralmente. Em adição, todos os participantes eram fisicamente ativos por estarem inseridos em projetos de extensão, mas esta não é a realidade da maioria dos idosos com ou sem DP.

CONCLUSÃO

A análise cinemática da marcha permite discriminar um grupo de indivíduos com doença de Parkinson de um grupo de indivíduos saudáveis com alta sensibilidade e especificidade, mais especificamente no tempo de balanço, que é menor no grupo acometido pela doença (corte de 0,48 segundos). A identificação de características anormais na marcha, principalmente no que se refere aos parâmetros cinemáticos relacionados ao equilíbrio dinâmico, como o tempo de balanço reduzido já nas fases iniciais da DP, pode ajudar a prever a evolução clínica da doença e possibilitar o diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

- O'Sullivan SB, Schimitz J. Fisioterapia: avaliação e tratamento. 3rd ed. São Paulo: Manole; 1993.
- Eygelshoven S, van den Hout A, Tucha L, Fuermaier AB, Bangma DF, Thome J, et al. Are non-demented patients with Parkinson's disease able to decide about their own treatment?

- Parkinsonism Relat Disord. 2017; 38(1): 48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.021.
3. 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. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
 4. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(7):492-501. doi: 10.1038/35081564
 5. Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc*. 2011;19(4):718-23. doi: 10.34024/rnc.2011.v19.8330.
 6. Adams WR. High-accuracy detection of early Parkinson's Disease using multiple characteristics of finger movement while typing. *PLoS One*. 2017;12(11):188-226. doi: 10.1371/journal.pone.0188226.
 7. Schreglmann SR, Bhatia KP, Stamelou M. Advances in the clinical differential diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:79-127. doi: 10.1016/bs.irn.2017.01.007.
 8. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):57-64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
 9. Wert DM, Brach J, Perera S, VanSwearingen JM. Gait biomechanics, spatial and temporal characteristics, and the energy cost of walking in older adults with impaired mobility. *Phys Ther*. 2010;90(7):977-85. doi: 10.2522/ptj.20090316.
 10. 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. *Exp Brain Res*. 2011;210(3-4):529-38. doi: 10.1007/s00221-011-2551-0.
 11. Waters R. Gasto de energia. In: Perry J, editor. *Análise da marcha: função normal e patológica*. Thorofare: Slack Inc; 2004. p. 443-89.
 12. Wild LB, Lima DB, Balardin JB, Rizzi L, Giacobbo BL, Oliveira HB, et al. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260(2):580-9. doi: 10.1007/s00415-012-6683-3.
 13. Monteiro EP, Wild LB, Martinez FG, Pagnussat A de S, Peyré-Tartaruga LA. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. *Rev Bras Cienc Esporte*. 2017;39(4):450-57. doi: 10.1016/j.rbce.2016.07.003.
 14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinson's: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
 15. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(2):79-84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007.
 16. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, De Giovannini E, Filippi G, Rossetto F, et al. Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson's disease. *Funct Neurol*. 2017;32(1):28-34. doi:10.11138/fneur/2017.32.1.028
 17. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(6):523-32. doi: 10.1097/PHM.0b013e31828cd254.
 18. Kleiner A, Galli M, Gaglione M, Hildebrand D, Sale P, Albertini G, et al. The parkinsonian gait spatiotemporal parameters quantified by a single inertial sensor before and after automated mechanical peripheral stimulation treatment. *Parkinsons Dis*. 2015;3(9):5-12. doi: 10.1155/2015/390512.
 19. Hollman JH, McDade EM, Petersen RC. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait Posture*. 2011;34(1):111-8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.03.024.
 20. Rodriguez KL, Roemmich RT, Cam B, Fregly BJ, Hass CJ. Persons with Parkinson's disease exhibit decreased neuromuscular complexity during gait. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(7):1390-7. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.006.
 21. Warlop T, Detrembleur C, Bollens B, Stoquart G, Crevecoeur F, Jeanjean A, et al. Temporal organization of stride duration variability as a marker of gait instability in Parkinson's disease. *J Rehabil Med*. 2016;11;48(10):865-71. doi: 10.2340/16501977-2158.
 22. Słomka K, Juras G, Sobota G, Bacik B. The reliability of a rambling-trembling analysis of center of pressure measures. *Gait Posture*. 2013;37(2):210-3. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.07.005.
 23. Kamieniarz A, Michalska J, Brachman A, Pawlowski M, Słomka KJ, Juras G. A posturographic procedure assessing balance disorders in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018;12(13):2301-16. doi: 10.2147/CIA.S180894.
 24. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(5):2283-301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283.
 25. Pagan FL. Improving outcomes through early diagnosis of Parkinson's disease. *Am J Manag Care*. 2012;18(7):176-82. doi: 10.1002/prp2.470.