MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE „DIOMID GHERMAN”
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.858:616.856-008.6

ROTARU LILIA

BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE:

STUDIU CLINICO-EPIDEMIOLOGIC ȘI NEUROIMAGISTIC

321.05 NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în *Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, Universitatea Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.*

Consultant științific:

Groppa Stanislav,

dr.hab.șt.med., profesor universitar, Academician AȘM

Susţinerea va avea loc la 26.11.2025, 14:00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în şedinţa Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.08.2025 (proces verbal nr. 6/13).

Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat:

Hadjiu Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.05–Neurologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” ***preşedinte*;**

Groppa Stanislav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM, specialitatea: 321.05-Neurologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” *membru din oficiu*;

Cristian Falup Pecurariu, doctor în științe medicale, profesor universitar, Șef Catedră, Universitatea Transilvania, Brașov, Romania; membru al Grupului de Conducere al Societății Internaționale de boală Parkinson și alte Tulburări de Mișcare;

Railean Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, specialitatea: 321.05-Neurologie clinică, IMSP Institutul Mamei și Copilului;

Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea: 321.03-Cardiologie, IMSP Institutul de Cardiologie;

Spinei Larisa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea: 331.03-Medicină socială și management; USMF „Nicolae Testemițanu”;

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea: 312.01-Fiziologie și fiziopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Autor

Rotaru Lilia, dr.șt.med., conf. cercet.

© Rotaru Lilia, 2025

CUPRINS

Lista tabelelor 6
Lista figurilor 9
Lista abrevierilor 13
ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA TEMEI ABORDATE 17
1. RELAȚIA DINTRE BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU) 26
1.1 Aspecte epidemiologice și demografice ale bolii Parkinson 26
1.2 Relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară 27
1.3 Relația de comorbiditate dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară, mediată prin factorii de risc vascular 28
1.4 Neuroimagistica în ischemia cerebrală acută și cronică și în neurodegenerarea din boala Parkinson 48
1.5 Studiile CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) – metodologie și utilitate pentru domeniul bolii Parkinson 55
Sinteza capitolului 1 58
2. MATERIAL ȘI METODE 59
2.1 Caracteristica generală a cercetării 59
2.2 Metodele de cercetare 60
2.3 Metodele matematice 63
Sinteza capitolului 2: 64
3. STUDIUL ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ȘI MEDICO – SOCIALE ALE BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA 65
3.1 Metodologia de cercetare 66
3.2 Caracteristica generală a pacienților lotului de studiu 68
3.3 Analiza lotului de cercetare stratificat după sex 76
3.4 Analiza lotului de studiu stratificat după categorii de vârstă 82
3.5 Analiza lotului de studiu stratificat după vârsta de debut 85
3.6 Analiza lotului de studiu stratificat după prezența fluctuațiilor motorii 89
Sinteza capitolului 3: 92
4. FENOTIPAREA PARKINSONISMULUI ÎN FUNCȚIE DE RELAȚIA DE ASOCIERE CU BOALA CEREBROVASCULARĂ ȘI SINDROMUL CLINIC DOMINANT 95
4.1 Metodologia studiului 95

4.2 Caracteristica generală a pacienților lotului de studiu 98
4.3 Fenotiparea pacienților cu parkinsonism vascular 107
4.4 Fenotiparea parkinsonismului asociat cu accident vascular cerebral 117
4.5 Fenotiparea parkinsonismului în funcție de durata și severitatea bolii 125
4.6 Fenotiparea parkinsonismului în funcție de simptomele non-motorii dominante 133
4.7 Fenotiparea pacienților în funcție de prezența complicațiilor motorii ale bolii 140
Sinteza capitolului 4: 143
5. STUDIUL PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE BOLII PARKINSON ASOCIATE CU MODIFICĂRI CEREBROVASCULARE 146
5.1 Metodologia studiului 146
5.2 Caracteristica generală a lotului de studiu 146
5.3 Caracteristicile clinice ale bolii Parkinson asociate cu boală cerebrovasculară 150
5.4 Particularitățile bolii Parkinson asociate cu focare gliotice 161
Sinteza capitolului 5: 165
6. STUDIUL COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC VASCULAR LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON 167
6.1 Metodologia studiului 167
6.2 Caracteristica generală a lotului de studiu 168
6.3 Analiza comparativă a factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control 169
6.4 Analiza rolului variabilei de sex în relația dintre boala Parkinson și factorii de risc cardiovasculari 179
6.5 Analiza rolului variabilei de vârstă în relația dintre boala Parkinson și factorii de risc cardiovasculari 187
Sinteza capitolului 6: 194
7. STUDIUL MODIFICĂRILOR CEREBROVASCULARE LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON 196
7.1 Metodologia studiului 196
7.2 Caracteristica generală a lotului de studiu 198
7.3 Analiza comparativă a modificărilor cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control 200
7.4 Analiza influienței vârstei asupra manifestărilor cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson 210
Sinteza capitolului 7: 224

8. STUDIUL *CAP* (cunoștințe, atitudini, practici) AL PACIENȚILOR ȘI MEDICILOR CU PRIVIRE LA MANAGEMENTUL BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA.....226
8.1. Metodologia studiului 226
8.2 Studiul CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale pacienților cu privire la managemenul bolii Parkinson în Republica Moldova 228
8.2.1 Caracteristica generală a lotului de pacienți cu boală Parkinson încadrați în studiul CAP 229
8.2.2 Cunoștințe ale pacienților cu boală Parkinson referitor la maladie și tratamentul acesteia 229
8.2.3 Atitudini ale pacienților cu boală Parkinson referitor la maladie și tratamentul acesteia 231
8.2.4 Practici ale pacienților cu boală Parkinson referitor la tratamentul acesteia.....233
8.2.5 Bariere întâlnite de pacienții cu boală Parkinson în cadrul asistenței medicale primite în Republica Moldova 237
8.3 Studiul CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale medicilor cu privire la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova 243
8.3.1 Caracteristica generală a lotului de medici încadrați în studiul CAP.....243
8.3.2 Cunoștințe ale medicilor cu privire la managemenul bolii Parkinson 243
8.3.3 Practici ale medicilor din Republica Moldova în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson 250
8.3.4 Atitudini ale medicilor din Republica Moldova în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson 252
8.3.5 Barierele întâmpinate de medici în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova 252
Sinteza capitolului 8: 257
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI 259
Concluzii:.....259
Recomandări: 261
Bibliogafie 266
DECLARAȚIE 289
Adnotare 290
Summary.....291

Lista tabelelor

Tabelul 3.1. Caracteristica clinică a pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, stratificați după criteriul *sex*.

Tabelul 3.2. Tratamentul dopaminergic și non-dopaminergic la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, stratificați pe criteriul *sex*.

Tabelul 3.3. Diferențele clinico-farmacologice relaționate cu categoria de vârstă ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*.

Tabelul 3.4. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut.

Tabelul 3.5. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, conform criteriului de prezență a fluctuațiilor motorii.

Tabelul 4.1. Frecvența afectării aterosclerotice a vaselor magistrale cerebrale și frecvența administrării hipolipemiantelor la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*.

Tabelul 4.2. Frecvența semnelor clinice sugestive pentru leziuni vasculare cerebrale la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*.

Tabelul 4.3. Frecvența tipurilor de tremor la pacienții lotului *Aspecte epidemiologoce și medico-sociale*.

Tabelul 4.4. Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu parkinsonism vascular.

Tabelul 4.5. Particularități clinico-evolutive și de comorbiditate ale pacienților cu parkinsonism vascular.

Tabelul 4.6. Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără accident vascular cerebral.

Tabelul 4.7 Diferențele clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii.

Tabelul 4.8. Particularitățile clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii.

Tabelul 4.9. Cuantificarea factorilor de risc vascular, în funcție de severitatea bolii.

Tabelul 4.10. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără tulburări cognitive.

Tabelul 4.11. Diferențele clinico-farmacologice, în funcție de severitatea simptomelor non-motorii.

Tabelul 5.1. Tipurile și localizările leziunilor vasculare intracerebrale ale pacienților cu boală Parkinson.

Tabelul 5.2. Latența implicării membrelor omolaterale și contralaterale, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.3. Severitatea tremorului și akineziei, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.4. Indicii de asimetrie ai afectării motorii dreapta/stânga și superior/inferior.

Tabelul 5.5. Scorurile de afectare motorie în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.6. Severitatea comorbidităților psiho-afective, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.7. Cuantificarea factorilor de risc vascular și a riscului relativ în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.8. Necesarul și eficiența tratamentului dopaminergic în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Tabelul 5.9. Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson neasociată cu leziuni vasulare.

Tabelul 5.10. Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson asociată cu AVC.

Tabelul 6.1. Indicatorii numerici de cuantificare a factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson și ai subiecților-control.

Tabelul 6.2. Factori de risc vascular fără diferențe între sexe în ambele grupui – boală Parkinson și subiecți-control.

Tabelul 6.3. Diferențele de sexe ale factorilor de risc vascular per subiect, scorului QRISK3 și a riscului relativ la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control.

Tabelul 6.4. Diferențele de vârste ale factorilor de risc vascular per subuect, scorului QRISK3 și a riscului relativ la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control.

Tabelul 7.1. Numărul de localizări ale infarctelor lacunare per pacient.

Tabelul 7.2. Măsurări cantitative IRM la pacienții cu bolă Parkinson și subiecții-control.

Tabelul 7.3. Măsurarea calitativă a difuzivității cerebrale la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control.

Tabelul 8.1. Autoaprecierea de către medici a cunoștințelor / deprinderilor practice proprii pentru managementul diferitor faze ale bolii Parkinson.

Tabelul 8.2. Afirmații adevărate și false ale medicilor despre simptomele și evoluția bolii Parkinson.

Tabelul 8.3. Cunoștințele medicilor referitor la natura și evoluția bolii Parkinson în funcție de specializare și frecvența consultării pacienților cu boală Parkinson.

Tabelul 8.4. Afirmații adevărate și false ale medicilor despre tratamentul bolii Parkinson.

Tabelul 8.5. Cunoștințele medicilor referitor la tratamentul bolii Parkinson în funcție de specializare și frecvența consultării pacienților cu boală Parkinson.

Tabelul 8.6. Metodele non-farmacologice cunoscute și indicate de către medici.

Tabelul 8.7. Frecvența prescrierii medicamentelor dopaminergice de către medicii din Republica Moldova.

Lista figurilor

Figura 2.1. Design-ul cercetării

Figura 3.1. Caracteristicile demografice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.2. Caracteristicile clinice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.3. Comorbiditatea neuro-psihiatrică și tratamentul acesteia la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.4. Frecvența tratamentelor dopaminergice specifice la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.5. Frecvența factorilor de risc vascular prezenți la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.6. Comorbidități cardiovasculare și tratamentul acestora la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.7. Diferențele relaționate de sex ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.8. Particularitățile severității și fenotipului bolii, în funcție de categoria de vârstă, ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.9. Frecvența dizabilității pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut a bolii, (%).

Figura 3.10. Istoricul familial pozitiv pentru boală extrapiramidală al pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut a bolii, (%).

Figura 3.11. Prezența fluctuațiilor motorii, în funcție de durata bolii la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.12. Repartizarea pe sexe a pacienților cu fluctuații motorii din cadrul lotului de studiu *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 3.13. Capacitatea de muncă / activități a pacienților cu fluctuați motorii din lotul de studiu *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, (%).

Figura 4.1. Frecvența accidentelor vasculare cerebrale teritoriale și lacunare cu localizare strategică în cardul lotului de studiu, (%).

Figura 4.2. Tipurile de tremor la pacienții cu parkinsonism vascular și cei cu boală Parkinson, (%).

Figura 4.3. Fenotipul și severitatea bolii la pacienții cu și fără accident vascular cerebral, (%).

Figura 4.4. Localizarea semnelor de debut ale parkinsonismului la pacienții cu și fără accident vascular cerebral, (%).

Figura 4.5. Deficitul motor restant post-levodopa la pacienții cu și fără accident vascular cerebral.

Figura 4.6. Frecvența complicațiilor motorii, în funcție de durata bolii, (%).

Figura 4.7. Severitatea complicațiilor motorii, în funcție de durata bolii.

Figura 4.8. Tulburările cognitive ale pacienților, în funcție de durata bolii.

Figura 4.9. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale intracerebrale, în funcție de severitatea bolii, (%).

Figura 4.10. Frecvența diferitor grade de severitate a focarelor gliotice, în funcție de severitatea bolii, (%).

Figura 4.11. Simptomele non-motorii și calitatea vieții, în funcție de severitatea bolii, (%).

Figura 4.12. Nivelul de instruire și mediul de reședință al pacienților cu și fără tulburări cognitive, (%).

Figura 4.13. Fenotipurile parkinsonismului pacienților cu și fără tulburări cognitive, (%).

Figura 4.14. Severitatea și fenotipul parkinsonismului pacienților cu simptome non-motorii severe, (%).

Figura 5.1. Frecvența factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson idiopatică, (%).

Figura 5.2. Frecvența leziunilor vasculare intracerebrale la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Figura 5.3. Tipurile și localizările leziunilor vasculare intracerebrale ale pacienților cu boală Parkinson, (nr, %).

Figura 5.4. Localizarea simptomului motor de debut al bolii, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Figura 5.5. Semnul de debut, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Figura 5.6. Fenotipul bolii, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Figura 5.7. Tipurile de tremor, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Figura 5.8. Simetria afectării membrelor, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate.

Figura 6.1. Prezența factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 6.2. Factorii de risc vascular semnificativ mai frecvenți la pacienții cu boală Parkinson (versus control), (%).

Figura 6.3. Categoriile de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 6.4 Factori de risc vascular semnificativ diferiți în ambele grupuri (*Boală Parkinson* și *Control*), (%).

Figura 6.5. Categoriile de risc vascular, în funcție de sex, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 6.6. Factori de risc vascular cu diferență semnificativă Bărbați / Femei, doar la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Figura 6.7. Factori de risc vascular cu diferență semnificativă Bărbați / Femei doar la subiecții-control, (%).

Figura 6.8. Factori de risc vascular semnificativ diferiți, în funcție de categoria de vârstă, doar la subiecții-control, (%).

Figura 6.9. Categoriile de risc vascular, în funcție de vârstă, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.1. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale în lotul de studiu neuroimagistic, (%).

Figura 7.2. Tipurile de leziuni vasculare macrostructurale examinate, (%).

Figura 7.3. Variantele de localizare ale leziunilor vasculare cerebrale în lotul neuroimagistic, (%).

Figura 7.4. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale în loturile: Boală Parkinson și Control, (%).

Figura 7.5. Modificările cerebrovasculare identificate în loturile de cercetare, (%).

Figura 7.6. Frecvențele de distribuție, conform teritoriilor vasculare, ale accidentelor vasculare ischemice, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.7. Frecvențele de distribuție, conform teritoriilor vasculare, ale accidentelor vasculare ischemice, la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Figura 7.8. Frecvențele de distribuție a lacunelor în substanța albă profundă și periventriculară la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.9. Localizările lacunelor în interiorul grupurilor Boală Parkinson și Control, (%).

Figura 7.10. Localizarea lacunelor în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control, (%).

Figura 7.11. Localizarea focarelor gliotice la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.12. Repartizarea focarelor gliotice din substanța albă profundă și din substanța albă periventriculară în interiorul grupurilor Boală Parkinson și Control, (%).

Figura 7.13. Severitatea focarelor gliotice la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.14. Localizarea focarelor gliotice în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Figura 7.15. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale, în funcție de categoria de vârstă, în loturile de cercetare, (%).

Figura 7.16. Leziuni vasculare cu diferență statistic semnificativă între categoriile de vârstă, doar la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Figura 7.17. Leziuni vasculare cu diferență statistic semnificativă între categoriile de vârstă în ambele grupuri de studiu, (%).

Figura 8.1. Miturile despre boala Parkinson, care circulă printre pacienții cu boală Parkinson din Republica Moldova, (%).

Figura 8.2. Stigmele pacienților cu boala Parkinson legate de boală. Convingeri referitoare la manifestările clinice și evoluția bolii, (%).

Figura 8.3. Stigmele pacienților cu boala Parkinson legate de boală. Convingeri referitoare la relația pacientului cu mediul familial și societal, (%).

Figura 8.4. Bariere întâlnite de pacienții cu boală Parkinson în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova, (nr, %).

Figura 8.5. Sugestiile pacienților cu boală Parkinson pentru diminuarea barierelor întâlnite de ei în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova, (nr, %).

Figura 8.6. Respectarea criteriilor de selectare a medicamentelor pentru tratamentul bolii Parkinson de către medicii din Republica Moldova, (nr, %).

Figura 8.7. Ierarhizarea dificultăților / barierelor menționate de medicii neurologi și de familie în managementul pacienților cu boală Parkinson în Republica Moldova, (nr, %).

Figura 8.8. Necesități ale medicilor prestatori de servicii medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, (nr, %).

Figura 8.9. Bariere ale medicilor în calea prestării asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, (nr, %).

Lista abrevierilor

ACA – artera cerebrală anterioară

ACC – artera carotidă comună

ACI - artera carotidă internă

ACM – artera cerebrală medie

ADC - coeficient mediu de difuzie aparentă

AF - anizotropia fracționată

AINS - antiinflamatoare nesteroidiene

AR – artrita reumatoidă

ARScor – scor akinetic rigid

AVC – accident vascular cerebral

B – bărbați

BCV - boala cerebrovasculară

BL – boala lacunară

BP - boala Parkinson

BPdp - boală Parkinson cu debut precoce

BPdt - boală Parkinson cu debut tardiv

BRC – boala renală cronică

BVM - boala vaselor mici

CAP - cunoștințe, atitudini, practici

D – dislipidemie

DALY - Disability-adjusted life years (ani de viață ajustați pentru dizabilitate)

DE – disfuncție erectilă

dMRI - RMN-ul de difuzie

DTI - imagistica cu tensor de difuzie

DWI - imagistica ponderată prin difuzie

DZ – diabet zaharat

DZT2 - diabet zaharat tip 2

ECST – (criterii) European Carotid Surgery Trial

F – femei

FA - fibrilație atrială

FG – focare gliotice

FP-SPECT – fluoropropyl single-photon emission computed tomography (tomografie cu emisie de e foton unic fluoropropyl)

FRV – factori de risc vascular

GABA - acid gamma-aminobutiric

GPe – globul palid extern

HDL - high-density lipoproteins (lipoproteine cu densitate înaltă)

HTA - hipertensiune arterială

HY – (stadiu) Hoehn și Yahr

IA – indice de asimetrie

IA D/S - indice de asimetrie dreapta/stânga

IA S/I - indice de asimetrie superior/inferior

IM – infarct miocardic

IMC – indice masa corporală

IRM – imagerie prin rezonanță magnetică

LACI - lacunar circulation infarction (accident vascular lacunar)

LCR – lichid cefalo-rahidian

LDL - low-density lipoproteins (lipoproteine cu densitate joasă)

LDL-C – cholesterol cu densitate joasă

LEDD – levodopa equivalent daily dose (doza diurnă echivalentă de levodopa)

MoCA - Montreal Cognitive Assesment Scale (scala de evaluare cognitivă Montreal)

AMS – atrofia multisistemică

AMS-C – atrofia multisistemică forma cerebeloasă

AMS-P – atrofia multisistemică forma parkinsoniană

NMDA - N-methyl-D-aspartat

NMS - Non-Motor Symptome Scale (Scala Simptomelor Non Motorii)

OFF – stare de "deconectare"

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

ON – stare de "conectare"

PACI - partial anterior circulation infarction (accident vascular cu afectare parțială a circulației anterioare)

PDQ39 - The Parkinson's Disease Questionnaire (Chestionarul bolii Parkinson)

PET – positron emission tomography (tomografie cu emisie de pozitroni)

POCI - posterior circulation infarction (accident vascular în circulația posterioară)

PSP – paralizie supranucleară progresivă

PVasc - parkinsonism vascular

Pvasc_a - parkinsonism vascular cu debut acut

Pvasc_i - parkinsonism vascular cu debut insidious

QRISK3 – estimatorul de risc QRESEARCH versiunea 3 (algoritm electronic de predicție a riscului cardiovascular)

RMN – rezonanță magnetică nucleară

SCOPA PS - Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychosocial Functioning (funcționarea psiho-socială în boala Parkinson)

SN - substanța nigra

SNc – substanța neagră compactă

SNpc – substanța nigra pars compacta

STN – nucleu subtalamic

SVD (score) – small vessel disease (score) (scorul de afectare al vaselor mici)

SW - susceptibilitate

SWI - imagistica ponderată în funcție de susceptibilitate

TA – tensiune arterială

TACI - total anterior circulation infarction (accident vascular cu afectare totală a circulației anterioare)

TrScor – scor de tremor

UPDRS - United Parkinson's Disease Rating Scale (Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson)

VA – (nucleu) ventro-anterior

VAS – visual analogic scale (scala vizuală analogică)

VL – (nucleu) ventro-lateral

VLDL - very low-density lipoproteins (lipoproteine cu densitate foarte joasă)

ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA TEMEI ABORDATE

Boala Parkinson (BP) este una din bolile neurologice cu cea mai rapidă creștere din lume. Poate afecta adulți de vârstă productivă, având un impact major individual și societal, prin costuri medicale directe și indirecte [1]. BP este o boală multifactorială ce presupune o interacțiune complexă dintre influențele genetice și cele de mediu [2], [3]. Există o vulnerabilitate genetică a unor indivizi către BP [4], [5]. Diversitatea mare a severității și progresiei simptomelor BP, precum și răspunsul variabil la tratament [6], [7], [8] justifică și impune studierea cauzelor subiacente acestora.

Boala Parkinson se prezintă cu numeroase comorbidități [9], printre care și cele cerebrovasculare. Odată cu înaintarea în vârstă, devin mai frecvente atât BP cât și boala cerebro-vasculară, astfel că ele pot coexista la același pacient, fiind mediate prin factorii de risc cardiovasculari. Asocierea BP cu boala cerebrovasculară reprezintă o cauză majoră de morbiditate la vârstnici asociată cu căderi traumatice și tulburări cognitive [10], [11], [12], [13], [14], [15] La un anumit pacient, boala cerebro-vasculară poate fi concomitentă cu BP idiopatică, și diferită de sindromul parkinsonismului vascular [16]. Comorbiditățile cerebrovasculare se pot situa în rețelele neuronale ale ganglionilor bazali, deci ar putea declanșa sau agrava manifestările motorii și non-motorii ale BP [17].

Relația dintre boala cerebrovasculară și parkinsonism, deși observată în mod obișnuit în practica clinică de zi cu zi, rămâne prost înțeleasă, definită și recunoscută. Respectiv, nu există îndrumări clare pentru neurologul practician.

Prevalența exactă a bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP este neclară, fiind discutate prezența și impactul factorilor de risc cardiovasculari, accidentului vascular, bolii vaselor mici sau aterosclerozei cerebrale, cât și a modificărilor imagistice subclinice. Unele studii nu au demonstrat o creștere a apariției accidentului vascular cerebral la subiecții cu BP [18]. Alte rezultate demonstrează că un diagnostic de BP dublează riscul de accident vascular cerebral clinic manifest [19]. Cât privește boala vaselor mici, datele referitoare la prevalență sunt diferite. Unii autori au dovedit anterior, prin necropsie, o prevalență redusă a bolii vaselor mici la pacienții cu BP, comparativ cu lotul control comunitar (16% vs. 21%, $p>0.05$) [20]. Alte studii constată, o creștere a hiperintensităților substanței albe la pacienții cu BP în comparație cu martorii de aceiași vârstă (35.2-47.4% vs. 20.6-41.2%, $p<0.05$) [21] și o frecvență crescută a tuturor markerilor imagistici ai bolii vaselor mici (hiperintensități, lacune, spații perivasculare dilatate, atrofii cerebrale) la pacienții cu BP comparativ cu martorii (44.0% vs. 32.8%, $p>0.05$) [18].

Există studii care constată existența factorilor de risc vascular, precum hipertensiunea arterială, dislipidemia şi obezitatea, chiar în cohorte de pacienți tineri cu BP [22], o incidența crescută a fibrilației atriale la pacienții tineri cu BP, comparativ cu lotul control de aceiași vârstă [23]. Unele cercetări stipulează anumiți factori de risc vasculari, care ar putea conferi un risc crescut de a dezvolta BP, precum: istoricul personal de accident vascular cerebral, obezitatea, hipertensiunea arterială, bolile cardiace și renale și apneea obstructivă în somn [24]. Pe de altă parte, există cercetări care infirmă aceste rezultate. Identificarea și managementul proactiv al factorilor de risc vascular, poate oferi obiective terapeutice ușor de atins în BP, reducând povara lor asupra stării generale de sănătate a pacientului cu BP, precum și asupra manifestărilor bolii Parkinson.

Consecința asocierii cu factori de risc cardiovasculari, determină apariția leziunilor neurovasculare care ar putea influența, atât semnele motorii și non-motorii ale BP, răspunsul la tratament, cât și pronosticul bolii [25], [26]. O parte dintre studii relatează o relație între magnitudinea riscului vascular și scorul UPDRS motor [27], riscul vascular, bradikinezie, înghețarea mersului și instabilitatea posturală [28], scorurile Hoehn și Yahr și istoricul personal de accident vascular cerebral, boala cardiacă ischemică și diabetul zaharat [29], prezența leziunilor neurovasculare și afectarea axială [30], [31], altele - nu le confirmă [21].

Boala Parkinson demonstrează un fenotip clinic și terapeutic foarte eterogen cu rezultate diferite pe termen lung [32], deaceia cercetătorii și-au propus identificarea factorilor genetici asociați cu riscul bolii, prognosticul și răspunsul la terapie prin studii de asociere la nivel de genom [33], [34]. Un total de 90 de *loci* de risc au fost asociate cu BP, reprezentând 16-36% din componenta ereditară a bolii [35], [5], [36]. Validarea unor noi gene asociate cu BP familială și BP cu debut precoce rămâne în continuare extrem de provocatoare. Multe variante genetice contribuie împreună la fenotipul bolii, posibil, într-o manieră neliniară, prin interacțiuni genă-genă. Găsirea adevăratului subset cauzal de variante este încă dificilă din cauza volumului mare de date rezultate din studiile genetice pe întreg genomul uman (GWAS), dizechilibrului de corelații, contribuțiilor statistic scăzute ale variantelor genetice rare la nivelul populației [33].

Cât privește abordarea fundamentală a interacțiunii și suprapunerii mecanismelor neurodegenerative cu cele vasculare în BP – acesta este un teren de studiu deschis, care are nevoie să se alimenteze din studii clinico-imagistice, pe cohorte mari de pacienți. Sunt necesare studii interdisciplinare pentru a examina asociațiile factorilor cerebro- și cardio-vasculari cu aspectele fenotipice clinice ale BP, pentru dezvoltarea strategiilor de intervenție complexă multidisciplinară pentru pacienții vizați, întru ameliorarea evoluției BP, prin managementul adecvat al factorilor modificabili.

În Republica Moldova nu există date epidemiologice referitoare la BP, nici date despre morbiditatea prin BP sau prezentarea clinică: fenotip, severitate, comorbidități. Acumularea acestor date, în cadrul unei cohorte mari de pacienți cu BP, examinați în cadrul unui centru terțiar, ar permite elucidarea unor aspecte epidemiologice, clinice, inclusiv a factorilor ce comportă un risc de agravare a evoluției bolii, precum și a necesităților pacienților și medicilor din Republica Moldova, referitoare la managementul BP, pentru elaborarea intervențiilor de ameliorare a asistenței medicale dedicate pacienților cu boală Parkinson, prin management interdisciplinar și tratament personalizat, bazat pe necesitățile acestora [37].

Scopul cercetării: studiul particularităților clinico - epidemiologice, imagistice și de management ale pacienților cu boală Parkinson în populația Republicii Moldova, prin analiza asocierii factorilor de risc vasculari și modificărilor neuroimagistice vasculare cerebrale, evaluarea diversității imagistice pentru analiza impactului ei clinic, și elaborarea de recomandații de management personalizat, bazat pe necesitățile fiecăruia și de sistem al acestui grup de pacienți.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea clinico – epidemiologică a pacienților cu boală Parkinson din populația Republicii Moldova pentru identificarea profilului clinico-epidemiologic integrativ și al particularităților medico-sociale ale acestor pacienți.
2. Fenotiparea pacienților parkinsonieni, în funcție de relația de asociere (comorbiditate sau cauzalitate) cu boala cerebrovasculară, precum și, în funcție de sindromul clinico-evolutiv dominant, pentru elaborarea unor recomandări de management personalizat bazat pe necesități.
3. Studierea prezenței și gradului de afectare vasculară a pacienților cu boală Parkinson și a impactului acestora asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson.
4. Evaluarea factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson, a managementului lor medicamentos și a impactului lor asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson, precum și studiul corelației lor cu leziunile imagistice neurovasculare cerebrale.
5. Evaluarea asocierii bolii Parkinson cu leziunile imagistice neurovasculare și studierea rolului acestora asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson.
6. Studiul managementului pacientului cu boală Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova prin analiza CAP (cunoștințelor, atitudinilor, practicilor) și elucidarea barierelor.
7. Elaborarea unor recomandări la nivel instituțional și național, privind diagnosticul complex al bolii Parkinson și managementul interdisciplinar al acestor pacienți.

Ipoteza de cercetare: Gravitatea clinico-evolutivă a bolii Parkinson poate fi influențată de asocierea și severitatea bolii cerebrovasculare, mediată prin prezența și ponderea factorilor de risc vascular.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. Drept suport metodologic, teoretic și științific au servit cercetările fundamentale și studiile clinice din domeniul bolii Parkinson, care au demonstrat că boala Parkinson este o patologie cu impact considerabil asupra pacientului, anturajului său nemijlocit și asupra societății [38], precum și o patologie care presupune o implicare mare a sistemului de sănătate [39]. Selectarea metodelor de cercetare și interpretarea rezultatelor obținute a fost ghidată de rezultatele unor cercetări recente, care stipulează asocieri între boala Parkinson și patologia cardio- și cerebro-vasculară, care au un impact negativ asupra evoluției și manifestărilor clinice ale bolii Parkinson [40]. Cercetarea curentă a ținut cont de rezultatele studiilor neuroimagistice din ultimii ani, care evidențiază prezența și rolul leziunilor vasculare cerebrale în debutul și evoluția bolii Parkinson [41]. Leziunile vasculare cerebrale și factorii de risc vascular sunt cercetați din perspectiva unor factori cu potential agravant pentru boala Parkinson [24]. Scopul și obiectivele studiului au fost realizate prin aplicarea metodelor clinică și neuroimagistică, precum și prin intervievarea medicilor și pacienților întru evidențierea cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barierelor întâlnite de aceștea. Înregistrarea rezultatelor s-a efectuat, atât calitativ, cât și cantitativ, prin aplicarea chestionarelor și scalelor de evaluare a aspectelor epidemiologice și medico-sociale, clinice motorii și non-motorii, psiho-afective și cognitive, precum și aplicarea protocoalelor neuroimagistice aprobate pentru evaluarea pacienților cu boală Parkinson, conform recomandărilor internaționale pentru optimizarea studiilor din domeniul bolii Parkinson [42].

Noutatea și originalitatea științifică:

- Noutatea cercetării efectuate rezidă în abordarea inovativă complexă, multidimensională și interdisciplinară a pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova - maladie neurodegenerativă, care poate fi mult influențată de mecanisme patofiziologice vasculare.
- Cercetarea oferă un concept integrativ al BP în populația Republicii Moldova, constatând diversitatea clinică a BP și oferind imaginea pacientului cu BP în raport cu familia, societatea și serviciile medicale.
- Studiul aprofundat al modificărilor imagistice neurovasculare a identificat o severitate mai mare a afectării vasculare și patterne specifice de localizare a leziunilor vasculare cerebrale la pacienții cu BP.
- Cercetarea a constatat un impact al modificărilor cerebrovasculare asupra evoluției și severității bolii parkinson, asupra dizabilității funcționale induse de ambele nozologii, asupra calității vieții, dezvoltării simptomelor neuropsihiatrice și tulburărilor cognitive,

care, în consecință, afectează integrarea în familie și societate, prin scăderea capacității de muncă, dizabilitate, decăderea din câmpul muncii, suprasolicitarea sistemelor de sănătate.

- Cercetarea punctează necesitatea depistării precoce a factorilor de risc vasculari pentru un management al lor complex, multidisciplinar, precoce și proactiv.

Problema importantă soluționată în domeniul respectiv. Acest studiu este primul și unicul studiu din Republica Molova, care a fenotipizat aspectele medico-sociale și particularitățile clinice ale pacienților cu BP din RM și a cartografiat barierele în calea asistenței medicale specializate a pacienților cu BP din RM. Rezultatele acestui studiu au constatat un efect agravant al asocierii și ponderii factorilor de risc vascular și leziunilor cerebrovasculare asupra severității clinice a bolii Parkinson. Aceste rezultate permit optimizarea managementului personalizat al pacientului cu boală Parkinson din RM.

Semnificația teoretică. Rezultatele acestei cercetări extind și aprofundează cunoștințele existente despre rolul mecanismelor vasculare asupra proceselor neurodegenerative ale bolii Parkinson și impactul lor asupra severității clinico-evolutive a boli. Studiul a constatat un efect agravant al prezenței și ponderii factorilor de risc vascular, precum și al prezenței și severității leziunilor vasculare cerebrale asupra gravității simptomelor motorii și non-motorii ale bolii Parkinson, asupra funcționalității pacienților și calității vieții lor.

Valoarea aplicativă. A fost stabilită importanța abordării multidisciplinare a pacientului cu boală Parkinson, cu depistarea precoce și proactivă a factorilor de risc vascular – mediatori ai relației dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară. Acest studiu, pentru prima dată în Republica Moldova, a evaluat managementul pacientului cu boală Parkinson, atât din perspectiva beneficiarilor de servicii medicale, cât și din perspectiva prestatorilor acestor servicii. Au fost elucidate barierele de acces la serviciile medicale specializate pentru pacienții cu boală Parkinson, întru îmbunătățirea accesului către serviciile centrate pe necesitățile pacientului. Au fost evaluate preferințele beneficiarilor și prestatorilor de servicii medicale referitor la managementul bolii Parkinson pentru formularea unor recomandări.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

1. Patternul clinico-epidemiologic și medico-social al pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova variază în funcție de criterii biologice și de evoluție a bolii
2. Relația de asociere - comorbiditate sau cauzalitate - dintre boala cerebrovasculară și parkinsonism se soldează cu fenotipuri clinico-evolutive particulare ale bolii, care determină un management diferențiat al acestor pacienți

3. Sindromul clinic dominant al bolii Parkinson poate fi sugestiv pentru un fenotip clinico-evolutiv particular al bolii, din care rezultă necesități specifice de management personalizat al pacienților
4. Factorii de risc vascular sunt mai prevalenți în populația pacienților cu boală Parkinson
5. Prezența și ponderea factorilor de risc vascular se asociază cu o severitate mai mare a simptomelor motorii și non-motorii
6. Leziunile cerebrovasculare sunt mai prevalente în populația pacienților cu boală Parkinson și au un pattern specific de localizare
7. Prezența și severitatea leziunilor cerebrovasculare se asociază cu paricularități clinice, de debut și de evoluție a bolii Parkinson
8. Există bariere în managementul bolii Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, atât la nivel de beneficiari, cât și la nivel de prestatori de servicii specializate.

Aprobarea rezultatelor studiului. Rezultatele principale ale cercetării au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de specialitate *naționale* (Congresul USMF consacrat aniversării de 75 ani de la fondare (Chișinău, Republica Moldova, 21-23.10.2020), Conferința științifică „Arii comune și diverse în domeniul neuropsihiatriei", eveniment online organizat de Societatea Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova în parteneriat cu Societatea Neurologilor din Republica Moldova (Chișinău, Republica Moldova 11.11.2020), Societatea Neurologilor din Republica Moldova (Chișinău, Republica Moldova, 04.03.2021), Congresul 7 al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova (18.09.2021), Conferința anuală științifică USMF (Chișinău, Republica Moldova, 21.10.2021), Conferință științifico-practică INN "Bolile neurodegenerative și managementul neurochirurgical" (Chișinău, Republica Moldova, 19.11.2021), Conferință națională, interdisciplinară: Tulburările cognitive în bolile neurologice și psihiatrice (Chișinău, Republica Moldova, 30.06.2022), Conferință națională, interdisciplinară: Tulburările cognitive în bolile neurologice și psihiatrice (Chișinău, Republica Moldova, 30.06.2022), Conferință națională, lansare de carte: Monografia „Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologie neurogenerativă și vasculară. Fiziopatologie, diagnostic, tratament" (Chișinău, Republica Moldova, 14.12.2023), Conferință națională, lansare de carte: Monografia „ Durerea cronică: clasificarea, patofiziologie și management personalizat”; în comun cu Societatea Neurologilor din Republica Moldova (Chișinău, Republica Moldova, 26.10.2023), Conferință națională cu participare internațională: Săptămâna medicală Balcanică, ediția a XXXVII-a (Chișinău, Republica Moldova, 7.06.2023), Conferință națională: Școala de Neuroștiințe 2023 (Orhei, Republica Moldova, 30.09.2023) și *internaționale* (European Academy of Neurology day in Republic of Moldova joined whith

Congres of Neurologist of Republic of Moldova (Chișinău, 16-18.09.2021), Conferința Națională de Boală Alzheimer (CNALZ) din Romania cu participare internațională (Iași, Romania, 23-26.02.2022, lector invitat), Ediția IV-a a Conferinței Naționale de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson & Alte Tulburări de Mișcare" (Iași, România, 6-8.04.2023, lector invitat), The 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chișinău, Republic of Moldova, 20-23.09.2023, lector invitat), The 6th National Congres of Neurosciences (Iași, Romania, 9-12.10.2024, lector invitat), Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare" (Iași, România, 11-13.04.2024, lector invitat), Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare" (Iași, România, 11-13.04.2025, lector invitat), The 26th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (Amsterdam, Netherlands, 1-4.05.2021), International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Copenhagen, Danemark, 27-31.08.2023), International Headache Congress (on-line, audio presentation, 8-12.09.2021).

Publicații la tema tezei. Au fost realizate 42 publicații la tema tezei, dintre care: monografie națională – 1, capitol în monografie internațională – 1, capitol în monografie națională – 1, articole SCOPUS – 5, articole în alte reviste din străinătate – 1, articole naționale categoria A – 1, articole naționale categoria B+ - 4, articole naționale categoria B - 3, articole naționale categoria C – 4, alte articole din RM – 4, rezumate naționale – 8, rezumate internaționale – 11, precum și 4 inovații, 4 acte de implementare și 3 certificate de drepturi de autor.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 265 pagini text de bază, include 40 tabele și 71 figuri. Constă din indroducere, 6 capitole de rezultate proprii și discuții, concluzii și recomandări practice, bibliografie din 470 surse, rezumat în limbile română și engleză.

Sumarul compartimentelor tezei:

Capitolul 1. Analiza situației în domeniul de studiu. În acest capitol sunt prezentate datele literaturii de specialitate despre epidemiologia bolii Parkinson, impactul ei personal și societal. Este descrisă relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară cu menționarea mecanismelor comune ale bolii Parkinson și ischemiei cerebrale, precum și prezentarea datelor unor studii de specialitate anterioare referitoare la impactul asocierii leziunilor cerebrovasculare asupra manifestărilor clinice și evoluției bolii Parkinson. De asemeni, sunt prezentate mecanismele de inter-influență între factorii de risc vascular și boala Parkinson. Mai sunt descrise modificările neuroimagistice caracteristice ischemiei cerebrale acute și cronice, precum și cele caracteristice neurodegenerării din boala Parkinson. De asemeni, este prezentată relevanța studiilor CAP

(Cunoștințe, Atitudini, Practici) pentru depistarea barierelor din cadrul asistenței medicale acestor pacienți, întru contracararea lor.

Capitolul 2. Materiale și metode de studiu. În acest capitol se descrie eșantionul de studiu, caracteristica generală a sub-studiilor cercetării, metodele clinice, imagistice și matematice de studiu. Este prezentat design-ul cercetării. Metodologia fiecărui sub-studiu este prezentată în cadrul fiecărui capitol de rezultate proprii - fiecare capitol, reprezentând un sub-studiu.

Capitolul 3. Studiul aspectelor epidemiologice și medico-sociale ale bolii Parkinson în Republica Moldova. În acest capitol sunt prezentate: metodologia sub-studiului, descrierea demografică a cohortei naționale de boală Parkinson, structura conform severității și fenotipurilor bolii ale cohortei naționale de boală Parkinson, comorbiditatea psiho-afectivă și vasculară, tratamentele specifice administrate, precum și fenotiparea acestor caracteristici medico-sociale conform criteriilor biologice (sex, categorii de vârstă) și de evoluție ale bolii Parkinson (vârstă de debut, prezența complicațiilor motorii).

Capitolul 4. Fenotiparea parkinsonismului, în funcție de relația de asociere cu boala cerebrovasculară și sindromul clinic dominant. În acest capitol se desriu particulrităților clinice ale parkinsonismului în funcție de tipul de asociere cu boala cerebrovasculară (comorbiditate – boală Parkinson asociată cu accident vascular cerebral; sau cauzalitate – parkinsonism vascular) și în funcție de sindromul clinico-evolutiv dominant (durata bolii, severitatea bolii, prezența tulburărilor cognitive, severitatea simptomelor non-motorii, prezența complicațiilor motorii).

Capitolul 5. Particularitățile clinice ale bolii Parkinson asociate cu leziuni cerebrovasculare. În acest capitol se descriu particularitățile clinice ale bolii Parkinson, în funcție de prezența și severitatea leziunilor cerebrovasculare. Se prezintă fenotipul bolii Parkinson asociate cu focare gliotice și cu accident vascular cerebral.

Capitolul 6. Studiul comparativ al factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson. În acest capitol sunt evaluați factorii de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson și ai subiecților-control ca și: prezență, frecvență a fiecărui factor de risc vascular, număr de factori de risc vascular per subiect și risc vascular.

Capitolul 7. Studiul modificărilor neuroimagistice vasculare intracerebrale la pacienții cu boală Parkinson. În acest capitol sunt evaluate tipurile, localizările și severitatea leziunilor cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control. Pentru evidențierea leziunilor cerebrale vasculare macrostructurale a fost utilizată neuroimageria tradițională prin rezonanță magnetică, iar pentru depistarea suferinței ischemice cronice (non-vizibile prin tehnici IRM tradiționale) a fost utilizată metoda IRM difuzie.

Capitolul 8. Studiul CAP al pacienților și medicilor cu privire la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova. În acest capitol sunt evaluate calitativ și cantitativ cunoștințele, atitudinile, practicile, necesitățile și barierele, atât ale beneficiarilor, cât și ale prestatorilor de servicii medicale specializate.

Cuvinte cheie – boala Parkinson, boala cerebrovasculară, factori de risc vascular, cunoștințe, atitudini, practici.

Limitările studiului – stabilirea factorilor de risc vascular prin studiul observațional, analitic, caz-control, care este un studiu retrospectiv.

1. RELAȚIA DINTRE BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU)

1.1 Aspecte epidemiologice și demografice ale bolii Parkinson

Epidemiologie și impact. Boala Parkinson (BP) este cea mai frecventă tulburare de mișcare și a doua maladie neurodegenerativă după demența Alzheimer. Are o prevalență dependentă de vârstă și regiune: 0.3% în populația generală, 1% după 60 de ani, 1.5% după 65 de ani și 3.5% după 80 de ani. Prevalența standardizată pe vârste este de 1.36% (95% IÎ: 1.12–1.64%) în Europa de Vest, 0.8% (95% IÎ: 0.7–1.0%) în Europa de Est și 0.4% (95% IÎ: 0.3–0.5%) în România [43].

Simptomele BP sunt progresive, afectând funcționalitatea și calitatea vieții. BP generează rate crescute de dizabilitate și necesar de îngrijire. Conform OMS, prevalența BP s-a dublat în ultimii 25 de ani. În 2019 existau peste 8.5 milioane de persoane afectate; BP a generat 5.8 milioane DALY (o creștere cu 81% față de anul 2000) și 329 000 de decese (creștere cu peste 100%) [44] ngrijitorii informali – membri ai familiei și prietenii – oferă suport zilnic, fiind expuși presiunilor fizice, emoționale și financiare, având nevoie de sprijin medical, social, financiar și juridic [43].

Rolul vârstei. Vârsta medie de debut a bolii este de 60 de ani. Parkinsonismul juvenil debutează sub 21 de ani, iar forma cu debut precoce – între 21 și 40 de ani [45], [46]. În Europa, prevalența BP cu debut tânăr este estimată la 1/5.000–8.000 (reprezentând 5–10% din totalul pacienților cu BP). La debutul tardiv (în jurul vârstei de 80 de ani), BP se asociază frecvent cu deficite motorii mai accentuate, manifestări axiale proeminente, instabilitate posturală și tulburări de mers [47], [48].

Diferențele de sex în boala Parkinson. Riscul de a dezvolta BP este de circa două ori mai mare la bărbați decât la femei [49] – 2% pentru bărbați și 1.3% pentru femei. În grupa de vârstă 50–59 ani, prevalența la bărbați este de 3.3 ori mai mare. Există dovezi experimentale și clinice privind diferențele de prezentare a BP între sexe. Nu doar manifestările clinice diferă, ci și mecanismele patogenetice implicate [49]. Studiile epidemiologice indică existența unui dismorfism sexual în răspunsurile cerebrale în BP și alte afecțiuni neurologice. Aceste diferențe pot influența susceptibilitatea și progresia bolii, fiind legate de hormoni sexuali, factori genetici și epigenetici [50]. Deși femeile prezintă un risc mai mic, boala evoluează mai rapid și cu mortalitate mai crescută. Diferențele de sex în factorii de risc, severitatea simptomelor și răspunsul la tratament sugerează mecanisme patogenetice diferite sau influențate diferențiat la bărbați și femei [49].

Nivelul de instruire. Un nivel ridicat de inteligență și/sau educație a fost raportat ca posibil factor de risc pentru BP [51]. Mecanismele nu sunt pe deplin elucidate, însă există corelații între inteligență, stil de viață, complexitate ocupațională și BP. Persoanele cu educație mai înaltă au, în medie, niveluri mai scăzute de colesterol – asociat cu risc crescut de BP – și fumează mai puțin, fumatul fiind considerat un posibil factor de protecție [51]. În schimb, persoanele cu educație redusă pot fuma mai mult din motive psihologice (stres, stimă de sine scăzută), sociale și economice (acces redus la terapii de renunțare) [51]. Un nivel mai înalt de inteligență/instruire poate implica activitate profesională complexă – analiză de date, management, educație – asociată cu stres crescut, ceea ce poate duce la niveluri ridicate de glutamat, factor implicat în patogenia BP [51]. În plus, există o posibilă asociere genetică: unele gene legate de inteligență (CDC42 – rs10917152, ESSRG – rs10779271) sunt implicate în dereglări comportamentale, sinaptice, mitocondriale și de autofagie observate în BP [51,52].

Contactul cu substanțe toxice. Interacțiunile genă–mediu joacă un rol esențial în dezvoltarea BP idiopatice. Genotipurile umane interacționează diferit cu factorii de mediu, generând modificări structurale variabile ale ADN-ului. Astfel, aceeași expunere poate determina fenotipuri patologice distincte la indivizi diferiți. Se consideră că pesticidele și metalele grele cresc riscul de BP prin inducerea variațiilor genelor implicate în formele familiale (PARK1, LRRK2, PINK1), contribuind la disfuncție mitocondrială, stres oxidativ și afectarea degradării proteinelor [53], [54]. Incidența BP este mai mare în țările cu statut socioeconomic ridicat, industrializare avansată, urbanizare și degradare ecologică [55]. Alte cercetări asociază riscul crescut de BP cu mediul rural, activitatea agricolă și expunerea la pesticide sau ierbicide [56], [57].

1.2 Relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară

Anterior, „boala Parkinson” era sinonimă cu parkinsonismul motor (bradikinezie, rigiditate, tremor de repaus). În prezent, termenul „parkinsonism” definește un sindrom clinic caracterizat prin bradikinezie asociată cu rigiditate, tremor sau ambele [58], reprezentând o noțiune-„umbrelă” care include parkinsonismul idiopatic primar, secundar, atipic și heredodegenerativ. Boala Parkinson este o formă primară, idiopatică, de natură neurodegenerativă, determinată de degenerarea neuronilor din substantia nigra pars compacta și acumularea de α-sinucleină. Se manifestă prin simptome motorii clasice și multiple simptome non-motorii (vegetative, psiho-afective), având o evoluție mai lentă și un răspuns favorabil la levodopa. „Boala cerebrovasculară” (BCV) cuprinde procesele vasculare cerebrale ce pot conduce la ischemie – fie acută (AVC lacunar/teritorial, ischemic sau hemoragic), fie cronică (boala vaselor mici). BCV cronică se exprimă imagistic prin focare gliotice, spații perivasculare dilatate, microsângerări.

Boala Parkinson și boala cerebrovasculară, frecvente în rândul populației vârstnice, apar adesea în comorbiditate. Atunci când leziunile vasculare sunt localizate în regiuni strategice implicate în controlul motor (globus pallidus extern, talamus ventroanterior/ventrolateral, substantia nigra pars compacta) și există o relație temporală clară între aceste leziuni și debutul parkinsonismului (conform criteriilor Zijlmans), sindromul parkinsonian este atribuit unei cauze vasculare și denumit parkinsonism vascular secundar. [59].

În cercetarea curentă obiectul studiului, îl constituie, atât boala Parkinson idiopatică, cât și leziunile vasculare cerebrale ale acestor pacienți, deci, prin consecință, vor fi examinați și pacienți cu parkinsonism atribuit cauzei vasculare – parkinsonism vascular – fenotipic asemănător formei akinetice a bolii Parkinson idiopatice, mecanismele prin care leziunile vasculare cerebrale plasate strategic pot provoca parkinsonism, fiind: creșterea eferențelor motorii de la ganglionii bazali, scăderea eferențelor talamocorticale către regiunile premotorii, inducerea post-AVC a α-sinucleinei, inducerea depleției parkinei și inducerea reducerii subunităților ß2 și α4 ale receptorilor nicotinici de acetilcolină [60]. Rata de greșeală de diagnostic a bolii Parkinson, care se stabilește în mod tradițional în baza criteriilor clinice, constituie cca 20% [61].

1.3 Relația de comorbiditate dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară, mediată prin factorii de risc vascular

Factorii de risc vascular se referă la nozologii / situații/ comportamente, care cresc șansele unei persoane de a dezvolta boli cerebro- sau cardiovasculare. Boala cerebrovasculară are factori de risc bine determinați. În acest sub-capitol factorii de risc vascular vor fi prezentați conform algoritmului de predicție a riscului cardiovascular QRISK3 (calculator electronic) și vor fi aduse date din literatura de specialitate referitoare la natura interrelației dintra boala Parkinson și factorii de risc vascular respectivi. Vor fi descrise mecanismele comune ale bolii Parkinson și ale leziunii ischemice a creierului.

Mecanisme comune ale bolii Parkinson și ischemiei cerebrale. Boala Parkinson și accidentul vascular cerebral implică mecanisme moleculare comune – stres oxidativ, disfuncție mitocondrială, inflamație, stres al reticulului endoplasmatic și activarea căilor de moarte celulară (apoptoză, necroză, autofagie) – care acționează sinergic spre moartea neuronală. Intensitatea acestor procese variază în funcție de tipul afecțiunii: este redusă și constantă în bolile neurodegenerative cronice, dar atinge rapid un vârf în condițiile acute și apoi se diminuează S-a observat că agregarea α-sinucleinei și scăderea proteinelor DJ-1, PINK1 și Parkin – implicate în procesele neurodegenerative – apar și după accidentul vascular cerebral, sugerând că aceste

mecanisme pot contribui la moartea neuronală post-AVC. La rândul lor, nivelurile anormale ale acestor proteine pot fi determinate de mediul celular patologic generat de neuronii afectați [62].

Focarele gliotice la pacienții cu boală Parkinson. Prevalența hiperintensităților din substanța albă și a infarctelor lacunare în populația generală variază semnificativ între studii – între 5–95% și 8–28%, respectiv – în funcție de caracteristicile populației analizate și de tehnologia imagistică folosită [63], [64], [65].

Un studiu pe 241 de pacienți cu boala Parkinson a evidențiat o prevalență semnificativ mai mare a bolii vaselor mici (BVM) comparativ cu martorii ($p < 0.001$): 76% dintre pacienții cu BP prezentau BVM radiologică, față de 44% sibiecți control. Analiza severității leziunilor ischemice ale substanței albe a arătat o corelație între numărul crescut de leziuni vasculare și o afectare motorie mai severă la pacienții cu BP [66].

Există dovezi privind un risc crescut de parkinsonism, tulburări de mers și echilibru, precum și declin cognitiv la persoanele cu boală a vaselor mici [67]. Un studiu de cohortă prospectiv, pe 503 vârstnici cu BVM, dar fără parkinsonism la început, a arătat că parkinsonismul a apărut la 20 de participanți (4.0%): 15 au fost diagnosticați cu parkinsonism vascular (simptome bilaterale, predominant inferioare), iar 4 – cu BP idiopatică. Riscul cumulativ de parkinsonism (orice tip) la 5 ani a fost de 3.5% (95% IÎ: 1.9–5.2), iar de parkinsonism vascular – 2.9% (95% IÎ: 1.4–4.4). Riscul de apariție a parkinsonismului a fost mai mare la cei cu volum crescut de hiperintensități ale substanței albe (1.8 ori, 95% IÎ: 1.3–2.4) și număr mare de lacune (1.4 ori, 95% IÎ: 1.1–1.8). Pentru parkinsonismul vascular, riscul a fost crescut și de prezența microhemoragiilor (5.7 ori, 95% IÎ: 1.9–16.8) și de un volum redus al substanței cenușii (0.4 ori, 95% IÎ: 0.2–0.8) [63]. Acest studiu formulează ipoteze privind rolul BVM în apariția parkinsonismului: (1) BVM afectează integritatea tracturilor albe, inclusiv a fibrelor talamocorticale, reducând influența ganglionilor bazali asupra cortexului motor, premotor și suplimentar; deconectarea acestor circuite poate duce la atrofie corticală/subcorticală și, în final, la parkinsonism [63], [68]; (2) BVM ar putea scădea pragul pentru manifestarea clinică a patologiei Lewy; (3) Pierderea inervației dopaminergice striatale, asociată îmbătrânirii, suprapusă BVM, ar putea contribui suplimentar la apariția parkinsonismului [63] [69].

Accidentul vascular și boala Parkinson. Accidentul vascular cerebral (AVC) poate surveni la orice vârstă[70], [71], [72], [73], [74] dar reprezintă principala problemă medicală a vârstnicilor [15] – grupul predominant afectat și de boala Parkinson (BP). Cercetările anterioare au evidențiat frecvența ridicată a coexistării AVC-ului cu morfopatologia specifică BP, iar majoritatea pacienților diagnosticați clinic cu BP prezintă infarct cerebral asociat [75]. Studiile privind relația dintre boala Parkinson (BP) și accidentul vascular cerebral (AVC) au oferit, de-a

lungul timpului, rezultate contradictorii. Persistă controverse legate de prevalența bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP – dacă aceasta este mai mică, similară sau mai mare comparativ cu populația generală. Un studiu caz-control a evidențiat o incidență cumulativă semnificativ mai mică a AVC ischemic la pacienții cu boala Parkinson, comparativ cu martorii. Autorii au interpretat acest rezultat ca fiind posibil legat de o ateroscleroză sistemică mai puțin severă la pacienții cu BP, probabil datorată unei incidențe mai reduse a fumatului; și de deficitul central de dopamină, care ar putea oferi protecție împotriva leziunilor ischemice, având în vedere rolul cunoscut al dopaminei în agravarea acestora [76]. Alte studii au arătat că incidența cumulată a AVC ischemic nu a fost diferită semnificativ între grupurile BP și control [77], [78]. De asemenea, într-un studiu post-mortem, nu s-au constatat diferențe în frecvența infarctelor, hemoragiilor sau a deceselor legate de AVC între grupurile BP și control [79]. Totuși, alte cercetări au raportat un risc semnificativ crescut de AVC după un diagnostic de BP[80]. Un studiu de cohortă prospectiv, cu 2204 pacienți cu BP, a indicat un risc de AVC de 2.37 ori mai mare față de lotul martor [81]. Un studiu național coreean, pe 5259 pacienți cu BP și 26295 martori, a raportat o incidență a AVC de 8.9% în grupul BP față de 1.1% în grupul control ($p < 0.001$). După ajustare pentru vârstă și sex, riscul de AVC ischemic a fost de 3.85 ori mai mare (95% IÎ: 3.14–4.70), iar după ajustare pentru comorbidități – de 3.89 ori (95% IÎ: 3.17–4.75) [82].

O meta-analiză recentă evidențiază o asociere între AVC și BP. Raportul de șanse pentru BP în raport cu riscul de AVC a fost de 1.72 (95% IÎ: 1.19–2.49); pentru prezența infarctului cerebral la pacienții cu BP – 1.35 (95% IÎ: 1.04–1.74); iar pentru patologia AVC în studiile post-mortem – 1.86 (95% IÎ: 1.17–2.98) [83].

Într-o serie de 612 cazuri de BP morfologic-confirmată (vs. 485 control), frecvența patologiei cerebrovasculare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP comparativ cu martorii (42.2% vs. 29.4%, $p < 0.01$); leziunile subcorticale/lacunare au reprezentat 21.9%, urmate de cele cortico-subcorticale (4.1%) [84]. Un alt studiu a arătat un risc de 2.2 ori mai mare de BVM subclinice la pacienții cu BP față de control [85].

Impactul factorilor de risc vascular asupra bolii Parkinson. Relația dintre factorii de risc vascular și boala Parkinson poate fi uni- sau bilaterală [86]. Acești factori pot influența BP fie ca mediatori ai bolii cerebrovasculare, fie prin mecanisme independente [87]. În continuare, factorii de risc vascular vor fi prezentați în ordinea în care ei apar în instrumentul electronic de determinare a riscului vascular – chestionarul QRISK3 [88].

Boala renală cronică (BRC) este o afecțiune progresivă care afectează > 10% din populația generală din întreaga lume, însumând > 800 milioane de indivizi [89]. Prevalența ei crește până la 40% la persoanele ≥60 de ani [90]. BRC și BP sunt comune la vârstnici. Posibila legătură dintre

ele a fost analizată într-un studiu longitudinal (2002–2019), cu 16.559 pacienți cu BRC și 66.236 subiecți control, toți ≥40 ani. Rezultatele au arătat că BRC nu crește riscul de BP [90]. Totuși, un studiu retrospectiv anterior a raportat un risc crescut de BP la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (1.73; 95% IÎ: 1.39–2.15). Riscul s-a menținut crescut >1 an după diagnostic, sugerând că mecanismul BP indus de uremie nu este doar un efect acut [91].

Mecanismele care ar conduce către BP la pacienții cu uremie nu sunt bine înțelese. Uremia afectează mai mult structurile corticale, dar tulburările metabolice la pacienții cu insuficiență renală stadiu terminal pot predispune la leziuni ale ganglionilor bazali. BRC (prin acidoză metabolică, acumulare de parathormon și metilguanidină – ca și toxine uremice) și dializa inadecvată (toxicitatea aluminiului și manganului) au fost asociate cu leziuni ale ganglionilor bazali. În plus, la pacienții cu insuficiență renală stadiu terminal, studiile au raportat parkinsonismul indus medicamentos - metoclopramida și trazodona pot afecta neuronii dopaminergici [91].

Starea proinflamatorie sistemică, cauzată de BRC, contribuie la procese de remodelare vasculară și miocardică: leziuni aterosclerotice, calcificare vasculară, fibroză miocardică și calcificare a valvelor cardiace. Pacienții cu BCR au un risc cardiovascular crescut, manifestat prin boală coronariană, insuficiență cardiacă, aritmii și moarte subită cardiacă. Incidenţa şi prevalența evenimentelor cardiovasculare este semnificativ mai mare la acești pacienți și în stadii precoce, dar, mai ales, în cele avansate ale bolii renale cronice. S-a dovedit, că evenimentele cardiace sunt o cauză de deces mai frecventă la pacienții cu BRC, decât însăși insuficența renală terminală [92].

Fibrilația atrială. De fibrilație atrială (FA) suferă aproximativ 0.5% din populația lumii. Potrivit Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, de FA suferă aproximativ 2% dintre persoanele cu vârsta sub 65 de ani și aproximativ 9% dintre persoanele cu vârsta de 65 de ani [93].

Prevalența FA crește odată cu vârsta: de la 6.4% în grupul de vârstă 65-69 ani, până la 28.5% în grupul de vârstă ≥85 ani; și este mai mare la bărbați decât la femei [94]. Pacienții cu BP, în special, subgrupurile de vârstă mai mică, au un risc crescut de FA (3.06 (95% IÎ: 1.20–7.77)) [23].

Conform unor autori, FA ar putea fi considerată unul dintre simptomele premotorii ale BP, iar răspândirea caudal - rostrală a α-sinucleinei patologice poate juca un rol în această relație. Disfuncția autonomă este un simptom non - motor comun al BP, la baza căreia se află denervarea noradrenergică cardiacă - un fenomen larg răspândit în BP. S-a constatat, că la pacienții nou-diagnosticați cu BP, timpul de conducere atrială este mai prelungit și corelează pozitiv cu severitatea și durata BP. Disfuncția autonomă are un rol important în declanșarea și menținerea FA [95]. Conceptul de dizechilibru nervos autonom a fost propus pentru a explica sistemul electric

atrial - atât sistemul nervos simpatic, cât și cel parasimpatic îndeplinesc roluri diferite în reglarea proprietăților electrofiziologice atriale. Prin urmare, denervarea simpatică cardiacă și disfuncția sistemului nervos autonom, sunt mecanisme plauzibile ale riscului crescut de FA la pacienții cu BP [23].

Aderența la tratamentul anticoagulant în fibrilația atrială. O meta-analiză a 30 studii, a constatat, că până la 30% din pacientii cu FA sunt neaderenți la tratamentul anticoagulant [96]. Pacienții neaderenți au fost mai susceptibili de a suferi un accident vascular cerebral; factorii asociați cu creșterea aderenței terapeutice din această meta-analiză au inclus: vârstă mai înaintată, risc mai mare de accident vascular cerebral, antecedente de hipertensiune arterială, diabet zaharat sau accident vascular cerebral, terapie concomitentă cu medicamente cardiovasculare [96].

Migrena este o patologie frecventă [97], [98], care este recunoscută drept factor de risc vascular – migrena cu aură este asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare [99], [100], cum ar fi: infarctul miocardic, angina pectorală și aritmiile cardiace, precum și de evenimente cerebrovasculare [101]; și a fost adăugată recent la scorul de predicție a bolilor cardiovasculare QRISK3 [102]. Cea mai bună estimare actuală a prevalenței globale a migrenei este de 14-15% [103]. Mai multe studii au sugerat o legătură între durerile de cap primare și BP, în timp ce altele au produs rezultate contradictorii. Barbanti et al., a identificat o prevalență a migrenei pe parcursul vieții, de 27.8%, într-o populație de pacienți cu BP [104].

Din studii reiese o potențială asociere între migrenă și BP. Migrena este relativ frecventă în rândul pacienților cu BP și poate fi asociată cu BP. La pacienții cu BP, migrena se asociază cu scoruri mai mici de afectare motorie [105]. Majoritatea pacienților cu BP comunică despre ameliorarea migrenei după debutul BP – fapt, probabil, legat de un răspuns complex al durerilor de cap la medicamentele dopaminergice administrate în BP [104].

Cercetări recente și-au propus de a investiga dacă persoanele cu migrenă prezintă un risc mai mare de a dezvolta BP - riscul de BP a fost de 1.35 – 1.65 ori mai mare la persoanele cu migrenă decât la cele fără migrenă [106].

Artrita reumatoidă (AR) - boală autoimună inflamatorie - afectează aproximativ 1% dintre oamenii din întreaga lume [107]. Prezența hiperactivării mediatorilor proinflamatori și a tulburărilor imune la pacienții cu AR ar putea contribui teoretic la patogenia BP [108]. În plus, studiile anterioare, au sugerat o posibilă suprapunere a riscului genetic de BP și de boli autoimune [109]. Mai multe studii epidemiologice au explorat riscul de BP la pacienții cu AR, dar rezultatele sunt controversate [110]. Rezultatul cumulat din mai multe studii populaționale indică o reducere cu 26% a riscului de BP în rândul pacienților cu AR, comparativ cu populația generală [110]. Medicamentele utilizate în mod obișnuit la pacienții cu AR sunt medicamentele antiinflamatoare

nesteroidiene (AINS) și medicamentele imunosupresoare. Unele studii epidemiologice au sugerat că AINS ar putea avea un rol de protecție împotriva dezvoltării BP [110], [111]. Studiile fundamentale au arătat, că AINS ar putea reduce formarea de molecule neurotoxice și inhiba neurotoxicitatea dopaminergică, exercitând, astfel, efecte neuroprotectoare [112]. AR este un factor de risc cardiovascular independent, care crește riscul de a dezvolta evenimente ischemice cerebrale de 1.5 ori, iar miocardice – de 1.7 ori, mecanismul principal fiind inflamația sistemică, care accelerează procesul de ateroscleroză, chiar și în stadiile subclinice sau la pacienții cu AR în stadiu incipient, cu simptome de mai puțin de un an [113].

Disfuncția erectilă (DE) este o problemă majoră de sănătate, care afectează o proporție semnificativă a populației generale. Întrun studiu a19.833.939 bărbați, prevalența diagnosticului sau tratamentului DE a crescut de la vârsta de 18 - 29 de ani (0.4%) la 60 - 69 de ani (11.5%), apoi a scăzut în decadele a 7-a (11.0%), a 8-a (4.6%) și a 9-a (0,9%) [114]. Prevalența DE este și mai mare la pacienții cu factori de risc vasculari sau boli cardiovasculare. Ea are un rol potențial de predictor al evenimentelor cardiovasculare - s-a constatat că DE precedă dezvoltarea bolii coronariene cu 3 - 5 ani, oferind o „fereastră de timp” pentru a gestiona corect acești pacienți înainte de manifestarea clinică a bolii cardiovasculare [115]. DE și boala cardiovasculară împărtășesc factori de risc comuni - hipertensiune arterială, diabet zaharat și dislipidemie; și aceeași patofiziologie - mediată de disfuncția endotelială [115]. DE este introdusă drept factor de risc vascular în scala QRISK3 [116].

Boala mentală severă, tratamentul antipsihotic. Un studiu, publicat recent, a investigat asocierea diferitelor boli mentale (depresie, tulburare bipolară, schizofrenie, insomnie, anxietate) cu riscul bolii Parkinson cu debut precoce (BPdp) (vârsta <50 de ani) și cu riscul bolii Parkinson cu debut tardiv (BPdt) (vârsta ≥50 de ani). Studiul de cohortă a 9.920.522 de persoane, care au fost supuse unui screening național de sănătate, a constatat, că persoanele cu boli mentale cu vârsta < 50 de ani prezintă un risc mai mare de BP, decât cei cu vârsta ≥50 de ani – cu un risc semnificativ crescut de BPdp (3.11 (95% IÎ: 2.61-3.72)) și un risc semnificativ crescut de BPdt (1.70 (95% IÎ: 1.66-1.74) printre indivizii cu boli mentale [117].

Fiziopatologia diferitor boli psihice asociate cu riscul de BP, variază de la boală la boală: schizofrenia este asociată cu un sistem dopaminergic hiperactiv (contrar celui din BP), care devine vulnerabil în stadiile avansate prin sindromul de disregulare dopaminergică [118]; în tulburarea bipolară (ca și în BP) este afectată transmiterea dopaminergică și serotoninergică [119]; tulburările de somn se asociază cu creșterea nivelelor extracelulare de proteine tau și alfa-sinucleină [119]; depresia (ca și BP) se asociază cu afectarea neurotransmisiei monoaminergice și inflamație cronică [117], [120].

Prevalența utilizării antipsihoticelor în rândul adulților din SUA este raportată a fi de 1.6% [121]. Conform unui studiu a 9142 pacienți cu BP, în primul an după diagnostiarea BP, 12% dintre pacienți au dezvoltat psihoză și li s-au prescris antipsihotice [122]. Studiile sugerează, că antipsihoticele sunt asociate cu multe evenimente cardiovasculare, cum ar fi: infarctul miocardic, fibrilația atrială și accidentele cerebrovasculare [123]. Utilizatorii de antipsihotice au risc mai mare de apariție a oricăror boli cardiovasculare (1.54 (95% IÎ: 1.32-1.79)), riscul fiind determinat, în principal, de boala ischemică a cordului (2.26, 95% IÎ: 1.71- 2.99)) [123]. Mecanismele prin care medicamentele antipsihotice produc evenimente cardiovasculare sunt: efectele directe asupra inimii și vaselor sangvine prin blocarea receptorilor adrenergici și colinergici, precum și efectele indirecte prin reglarea autonomă centrală și reflexele baroreceptoare. Majoritatea medicamentelor antipsihotice au efecte secundare metabolice semnificative, cum ar fi: creșterea în greutate, rezistența la insulină și hiperlipidemia, care pot contribui indirect la complicațiile cardiovasculare [124].

Hipertensiunea arterială. Prevalența globală a hipertensiunii arteriale la persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 și 79 de ani a fost estimată a fi de 32% la femei și de 34% la bărbați. La nivel global, 41% dintre femeile și 51% dintre bărbații cu hipertensiune arterială nu au raportat un diagnostic anterior (pacienți nediagnosticați). Rata de tratament a fost de 47% la femei și 38% la bărbați. Mai puțin de jumătate dintre cei tratați au obținut controlul hipertensiunii, ceea ce a condus la rate globale de control a TA de 23% pentru femeile și 18% pentru bărbații cu hipertensiune arterială [125].

Conform datelor din "Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants", multe țări din Europa de Est au avut rate scăzute de tratament, și control scăzut al hipertensiunii, în contrast cu constatările din țările cu venituri mari [125].

Țările Europei de Est se confruntă cu dificultăți în diagnosticul și tratamentul AVC [126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133]. În țările Europei de Est, comparativ cu tările Europei de Vest, la femei, rata de nediagnosticare a HTA este de 23% (18-29%) (vs. 27% (22-31%)); primesc diagnosticul de HTA 77% (71-82%) (vs. 73% (69-78%)) din totalul femeilor cu HTA; administrează tratament hipotensiv 60% (52-67%) (vs. 64% (58-69%)) din totalul femeilor cu HTA; au TA controlată medicamentos 25% (18-33%) (vs. 43% (35-50%)) [125]. La bărbații țărilor Europei de Est, rata de nediagnosticare a HTA este de 37% (31-43%) (vs. 31% (27-35%)); primesc diagnosticul de HTA 63% (57-69%) (vs. 69% (66-73%)) din totalul bărbaților cu HTA;

administrează tratament hipotensiv 45% (39-52%) (vs. 58% (53-63%)) din totalul bărbaților cu HTA; au TA controlată medicamentos 17% (12-23%) (vs. 37% (30-43%)) [125].

Studiul Framingham Heart a demonstrat un risc mai mare de boală coronariană la bărbații și femeile cu HTA, în comparație cu subiecții cu TA sistolică <140 mmHg și TA diastolică <90 mmHg, precum și un risc crescut de boală cerebrovasculară la persoanele cu tensiune arterială normală ridicată (TA sistolică 130–139 mmHg și TA diastolică 85–89 mmHg), în comparație cu cei cu tensiune arterială optimă (TA sistolică <120mmHg și TA diastolică <80mmHg) [134].

Cercetarea "Prospective Studies Collaboration" care a reunit 61 de studii prospective observaționale cu 1 milion de participanți, a constatat o dublare a riscului de boală cardiacă ischemică și de accident vascular cerebral cu fiecare creștere de 20 mmHg și de 10 mmHg a TA sistolice și diastolice, respectiv, începând cu TA sistolică de 115 mmHg și TA diastolică de 75 mmHg [135].

Studiul "Pacific Cohort Studies Collaboration" a stabilit că fiecare creștere cu 10 mmHg a TA sistolice la persoane cu vârste cuprinse între 55 și 64 ani, este asociată cu un risc cu 45% mai mare de ischemic sau hemoragic [135]. Hipertensiunea arterială este responsabilă pentru 8.5 milioane de decese din cauza accidentului vascular cerebral, a bolii ischemice ale inimii, a altor boli vasculare și renale în întreaga lume [136].

Pacienții cu BP sunt semnificativ mai susceptibili de a avea hipertensiune arterială [137]. O meta-analiză a studiilor populaționale de cohortă, a constatat, că hipertensiunea arterială ar putea crește riscul de BP - pentru pacienții cu hipertensiune arterială, riscul combinat de BP a fost de 1.70 (95% IÎ: 1.60–1.80) [138]. Această relație a fost confirmată în continuare prin analize secundare bazate pe estimări ajustate pentru potențialii factori de confuzie vasculari (risc relativ de 1.319 (95% IÎ: 1.073–1.622)) [139].

BP se asociază cu profiluri anormale ale tensiunii arteriale: hipertensiune arterială (38.13%), hipotensiune arterială ortostatică (38.68%), hipertensiune în decubit dorsal (27.76%), hipertensiune arterială nocturnă (38.91%); precum și cu modificarea statutului dipping: revers dippers (40.46%) și non-dippers (35.67%) [140]. Potrivit studiului lui Tsukamoto, hipertensiunea arterială nocturnă există la până la 64.9% dintre pacienții cu BP [141], [142]. Toate aceste modele identificate au fost corelate cu rezultate clinice și imagistice și au avut un prognostic negativ [140].

Mecanismele de legătură dintre hipertensiunea arterială și BP sunt incerte. Totuși, pacienții cu hipertensiune arterială prezintă o scădere a fluxului sangvin cerebral în repaus, ceea ce ar putea reduce livrarea de oxigen către regiuni ale creierului sensibile la ischemie, precum este substantia nigra, ceea ce ar duce la neurodegenerare dopaminergică și deficite motorii ulterioare [141]. În afară de aceasta, hipertensiunea arterială cronică provoacă disfuncție hipertensivă a unității

neurovasculare în mai multe regiuni ale creierului, inclusiv în ganglionii bazali, ceea ce ar putea duce la neurodegenerarea dopaminergică în substantia nigra și, în consecință - reducerea neurotransmițătorilor dopaminici în striat [141]. În plus, inflamația este un mecanism comun, implicat atât în hipertensiunea arterială, cât și în BP. Răspunsul inflamator care există la pacienții cu hipertensiune arterială poate contribui la neuroinflamație și deteriorarea asociată a neuronilor dopaminergici din substantia nigra, conducând la apariția deficitelor motorii [141].

Hipertensiunea arterială contribuie la declinul cognitiv, atât la nivelul populației generale [143], cât și la pacienții cu boală Alzheimer. Studiile anterioare au sugerat, că majorarea TA este asociată cu o atrofie crescută a creierului, atrofia materiei cenușii și leziuni ale substanței albe. Hipertensiunea sistolică la vârstă medie și persistența ei până la sfârșitul vieții, sunt asociate cu un risc crescut de demență incidentă [141].

Există mai multe medicamente eficiente, disponibile la un cost destul de mic, pentru tratarea pacienților cu hipertensiune arterială și reducerea riscului apariției complicațiilor acesteia. Îmbunătățirea acoperirii eficiente a tratamentului pentru pacienții cu hipertensiune arterială este un obiectiv al multor programe globale, regionale și naționale [125].

Diabetul zaharat. La nivel global, conform Federației Internaționale de Diabet, se estimează că 537 de milioane de adulți sufereau de diabet zaharat în 2021, comparativ cu 108 milioane în 1980 (International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 2021). În general, numărul de adulți care trăiesc cu diabet la nivel global s-a triplat în ultimii 20 de ani, și este estimat că va crește la 784 de milioane până în 2045 [144]. La nivel global, 1 din 5 persoane în vârstă de peste 65 ani suferă de DZ, 81% dintre cazuri provenind din țări cu venituri mici și mijlocii, nediagnosticat rămânând fiecare al doilea caz [144]. Diabetul zaharat este asociat cu o morbiditate și mortalitate ridicate, contribuind la 6.7 milioane de decese în 2021 [144].

Hiperglicemia cronică crește riscul de inflamație vasculară, alterări micro- și macro-vasculare grave și disfuncție multiorganică, care duc la o mare varietate de complicații ale diabetului (de exemplu: tulburări cardiovasculare, retinopatie, neuropatie și nefropatie). Date epidemiologice abundente susțin rolul fiziopatologic al hiperglicemiei în inducerea și progresarea afectării vasculare aterosclerotice, deoarece hiperglicemia exercită un efect direct asupra funcției endoteliale. Accidentul vascular cerebral legat de diabet, este consecința afectării arterelor carotide extracraniene și intracraniene, bolii vaselor mari și mici induse de diabet, cu manifestări clinice care variază de la ocluzie asimptomatică a arterei carotide sau a unui vas mic cerebral, până la accident vascular cerebral hemoragic sau ischemic. Diabetul este un factor de risc independent pentru AVC, cu o incidență a AVC de 2.5-3.5 ori mai mare la diabetici, decât la persoanele fără diabet [145].

Deși prevalența DZ la pacienții cu BP este similară cu cea din populația generală (10.02%), pacienții cu DZ au un risc mai mare de a dezvolta BP (de 1.34 ori), iar prezența DZ este asociată cu o severitate mai mare a BP și o progresie mai rapidă (risc relativ de 1.85 ori), ceea ce sugerează că DZ poate fi un factor facilitator al neurodegenerării [146], [147].

Într-o meta-analiză recentă, DZ a fost asociat cu un risc mai mare de BP, comparativ cu participanții non-diabetici (risc relativ de 1.23, 95% IÎ: 1.12–1.35, I2 = 90.4%, p < 0.001). BP-DZ a fost asociată cu o progresie motorie mai rapidă comparativ cu BP-non-DZ (risc relativ de 1.85, 95% IÎ: 1.47–2.34, p < 0.001, I2 = 47.3%, valoarea p pentru testul Q = 0.091). De asemeni, BP-DZ a fost asociată cu un declin cognitiv mai rapid în comparație cu BP-non-DZ (risc relativ de 1.92, 95% IÎ: 1.45–2.55) [147].

Au existat indicii ale unei asocieri mai puternice ale DZ cu BP, pentru pacienții cu DZ și istoric de complicații ale diabetului, comparativ cu pacienții cu DZ fără complicații ale lui (risc relativ de 1.54 (95% IÎ: 1.32–1.80) vs. 1.26, (95%, IÎ: 1.16–1.38)) [148].

Într-o cohortă de peste 15 milioane de subiecți, a fost analizat riscul de BP în patru grupuri de participanți: nediabetici, toleranță la glucoză afectată, diabet cu o durată mai mică de 5 ani și diabet cu o durată mai mare de 5 ani [149]. Riscul de BP a crescut semnificativ odată cu durata diabetului și hiperglicemiei (DZ < 5 ani - 1.185 (95% IÎ: 1.143-1.229); și DZ ≥ 5 ani - 1.618 (95% IÎ: 1.566-1.672) și a fost, de asemenea, mai mare și pentru pacienții cu glucoză a jeun afectată - 1.038 (95% IÎ: 1.009–1.067).

În ceea ce privește asocierea dintre prediabet și riscul de BP, o meta-analiză a 15 studii de cohortă cu 29.9 milioane de participanți și 86 345 de cazuri, a constatat că persoanele cu prediabet au o creștere cu 4% a riscului de BP în comparație cu persoanele cu glicemie normală [148].

Un studiu de cohortă longitudinal a raportat un risc mai mare de BP la pacienții cu DZ tip 2 netratați, precum și o incidență diferită a BP în rândul subiecților cu DZ tip 2, în funcție de medicația antidiabetică administrată. În cadrul acestui studiu, prevalența BP a fost mai scăzută la subecții fără un diagnostic înregistrat de diabet zaharat (13 331 246 de indivizi; prevalența = 3.8 la 1000 de pacienți), comparativ cu prevalența BP în cohorta de persoane diagnosticate cu diabet (537 306 pacienți, prevalența = 10.7 la 1000 de pacienţi). În cadrul grupului de pacienţi cu diabet, prevalența BP a fost cea mai mare într-o cohortă de 139 756 de pacienţi, diagnosticaţi cu diabet, dar fără nicio prescripție înregistrată pentru agenți antidiabetici - diabet zaharat netratat (prevalență = 13.9 la 1000 de pacienți) [150]. Mai mult decât atât, unele medicații ale DZ au dovedit un rol protector pentru dezvoltarea BP. Astfel, la utilizatorii de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor mimetics, incidența BP a fost de 4 la 10 000 persoane-ani, la utilizatorii de Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors incidența BP a fost de 5 la 10000 persoane-ani, la utilizatorii de

Glitazone (GTZ) - incidența BP a fost de 8 la 10 000 persoane-ani, comparativ cu utilizatorii de alte antidiabetice, la care incidența BP a fost de 10 la 10 000 persoane-ani [150].

A fost sugerat, că BP ar trebui considerată mai degrabă o boală sistemică decât doar o tulburare neurodegenerativă, odată ce procesele non-neurologice, cum ar fi DZ, pot determina dezvoltarea și agrava severitatea procesului neurodegenerativ; iar acest lucru ar facilita noi măsuri de combatere a BP și ar permite identificarea subiecților cu risc ridicat pentru dezvoltarea BP și, prin urmare - oferirea tratamentelor neuroprotectoare în timp util [151]. În jur de 90% dintre persoanele cu diabet zaharat (SUA) au DZ tip 2; și doar aproximativ 5% dintre ei au DZ tip 1 [152].

Există dovezi epidemiologice pentru asocierea dintre DZ și BP, iar cercetările experimentale indică mecanismele comune ale acestor două patologii. Recent a fost dovedită rezistența locală (în creier) la insulină în cadrul bolilor neurodegenerative – BP și demența Alzheimer [153], ceea ce semnifică un eșec al celulelor creierului de a reacționa la insulină [154]; și are drept rezultat deficite în eliberarea neurotransmițătorilor, afectarea neuroplasticității, depunerea anormală de proteine și eșecul clearance-ului [155]. Rezistența sistemică la insulină (din cadrul DZ) poate provoca, de asemenea, afectarea creierului prin hiperglicemie și complicațiile acesteia - răspunsul inflamator, afectarea microvasculară, deficitul barierei hematoencefalice [156]. Studiile au identificat o rețea de gene comune pentru BP, demența Alzheimer și diabet [157]. În plus, medicamente antidiabetice au demonstrat unele proprietăți imunomodulatoare la modelele animale de BP, protejând împotriva pierderii neuronilor dopaminergici și a deficitelor comportamentale în modelul BP sporadic [158], [147].

O meta-analiză a 7 studii caz-control (26 654 pacienți cu BP) și 9 studii de cohortă (3 819 006 pacienți cu DZ) a explorat asocierea dintre DZ și riscul de BP. Meta-analiza a indicat că DZ a fost asociat cu risc crescut de BP (1.15 ori (95% IÎ: 1.03–1.28). DZ a fost asociat cu un risc mai mare de BP în studiile de cohortă (1.29 ori (95% IÎ: 1.15–1.45); în același timp, nu a fost constatată o asociere semnificativă între DZ și riscul de BP în studiile caz-control (raportul șanselor: 0.74 (95% IÎ: 0.51– 1.09)) [159].

Mecanisme potențiale ale rolului DZ în dezvoltarea BP. Mulți factori de risc pentru DZ se suprapun cu cei pentru BP. Vârsta înaintată este un factor de risc principal, atât pentru DZ, cât și pentru BP. În plus, atât DZ, cât și BP sunt legate de inflamația cronică, care îndeplinește o funcție importantă în apariția și dezvoltarea acestor boli [160]. Pentru BP a fost demonstrată o creștere semnificativă a nivelului componentelor imune, precum complementul și citokinele în substanța neagră și în lichidul cefalorahidian [160]. Unele studii au sugerat căi comune dereglate, care pot duce atât la DZ, cât și la BP; acestea ar fi: disfuncția mitocondrială, stresul reticulului

endoplasmatic, inflamația și modificările metabolismului care pot duce la rezistența la insulină și, în cele din urmă, la diabet și / sau neurodegenerare [156].

De asemenea, studiile epidemiologice au demonstrat că DZ, sau pre-diabetul, pot crește riscul de dezvoltare a BP. Mai mult - DZ poate accelera progresia BP, inclusiv performanța motorie și abilitatea cognitivă. O serie de mecanisme patofiziologice sunt în măsură să explice legătura dintre BP și DZ. Agregarea proteinei amiloide, rezistența la insulină, disfuncția mitocondrială, inflamația cronică și disbioza microbiotei intestinale, explica de ce pacienții cu DZ sunt predispuși să dezvolte BP [161].

La nivel de neuron, insulina reglează expresia și localizarea canalelor ionice, inclusiv receptorii GABA și NMDA, modulează eliberarea catecholaminelor, facilitează transportul mediat de glutamat, participă în neurogeneză și inhibă apoptoza; la nivel de microglie - modulează răspunsul inflamator și secreția de citokine; la nivel de astrocite - promovează depozitarea de glicogen, crește absorbția glucozei la nivelul barierei hematoencefalice, modulează inflamația și eliberarea de citokine; iar la nivel de barieră hematoencefalică - promovează vasodilatarea mediată de NO și crește perfuzia cerebrală [153].

Mai mult, cercetările au descoperit o serie de caracteristici clinice la persoanele cu DZ tip 2 care susțin o relație a diabetului cu boli deurodegenetative și demențe. Acestea sunt: deficiențe cognitive modeste (în special, în: atenție, procesarea informațiilor, funcția executivă, memorie), tulburări de dispoziție, în special: depresie, boală aterosclerotică a vaselor mari și mici, atrofie cerebrală, hipometabolism la nivelul cortexului parietal, temporal și frontal; și dereglarea activării mediate de insulină a activității metabolice și electroencefalografice, precum și risc crescut de demențe neurodegenerative progresive [153].

Studiile epidemiologice au arătat că diabetul este un factor de risc bine stabilit pentru accidentul vascular cerebral. Mai multe mecanisme fiziopatologice din cadrul diabetului pot duce la accident vascular cerebral ischemic, inclusiv ateroscleroza arterelor mari și boala vaselor mici cerebrale [162].

Hiperglicemia, rezistența la insulină, de rând cu obezitatea, și hipertensiunea arterială sunt considerate a fi principalele cauze ale disfuncției microvasculare cerebrale legate de diabet. Rigiditatea arterială crescută - o apariție frecventă în diabet - expune vasele mici din creier la pulsații anormale ale fluxului, care pot contribui la patogeneza bolii vaselor mici cerebrale. Mai contribuie biodisponibilitatea redusă a oxidului nitric, stresul oxidativ crescut, inflamația cronică de grad scăzut, tonusul simpatic crescut și modificările tipului sau structurii elastinei și / sau a colagenului din peretele arterial. Stresul oxidativ crescut și inflamația sunt strâns legate între ele

și ambele contribuie la disfuncția endotelială microvasculară din DZ, care se consideră factor trigger inițial al bolii vaselor mici [162].

Într-o meta-analiză, riscul relativ ajustat pentru orice tip de accident vascular cerebral asociat diabetului zaharat a fost de 2.28 (95% IÎ: 1.93–2.69) la femei și de 1.83 (95% IÎ: 1.60–2.08) la bărbați, în comparație cu indivizii fără DZ [163]. În plus, majoritatea studiilor au arătat că persoanele cu AVC plus DZ, au rezultate post-AVC mai proaste, în comparație cu cei cu AVC, dar fără diabet [163], [164]. De asemenea, și ratele de externare prin mortalitate sunt mai mari la persoanele cu accident vascular cerebral ischemic și diabet, comparativ cu cei cu accident vascular cerebral ischemic fără diabet [163].

Disbioza intestinală joacă un rol important în multe boli extra-intestinale, inclusiv boli metabolice și neurodegenerative [165]. În DZ tip 1 și 2 au fost constatate niveluri intestinale scăzute de acizi grași cu lanț scurt, cum ar fi acetatul, propionatul și butiratul, care sunt metaboliți ai microbiotei intestinale sănătoase, niveluri reduse de bacterii producătoare de butirat și niveluri crescute de bacterii implicate în inflamația cronică [166]. Atât pacienții cu DZ tip 2, cât și pacienții cu BP au niveluri reduse de bacterii producătoare de butirat, (Bifidobacterium, Akkermansia, Faecalibacterium, Firmicutes, etc.) și niveluri crescute de bacterii implicate în inflamația cronică (Dorea, Oscillospira, etc.) [161].

Posibil, că factori genetici și de mediu (practici alimentare necorespunzătoare), pot declanșa o cascadă de evenimene (perturbarea reglării insulinei, inflamația, stresul reticolului endoplasmatic și disfuncția mitocondrială), care pot duce la sindrom metabolic și rezistență la insulină, ceia ce conferă unor persoane un risc crescut de BP [156].

Într-un studiu recent care a implicat pacienți cu BP în stadiu incipient, a fost identificată o "semnătură moleculară" în sânge compusă din 13 variante de combinare, care distinge persoanele cu BP de martorii control [167]. Șapte dintre markerii de risc ai BP - mpp1, slc14a1, pkm2, copz1, map4k1, macf1 și znf160 - pot juca un rol în diabetul zaharat și în rezistența la insulină [156].

Deficitul de vitamina D este asociat cu un risc mai mare de DZ tip 2, rezistență la insulină, și progresia BP. Unele polimorfisme ale receptorilor de vitamina D sunt asociate cu BP. În studiile clinice, aportul de vitamina D a îmbunătățit simptomele motorii asociate cu parkinsonismul. Nu este clar rolul pe care îl joacă vitamina D în etiologia și / sau progresia BP și DZ, dar se presupune că vitamina D are efecte imunomodulatoare în creier și reglează expresia factorului neurotrofic al liniei celulare gliale (GDNF), care îmbunătățește simptomele motorii ale pacienților cu BP [156].

Relația DZ-Stroke și DZ-Infarct Miocardic. Prevalența diabetului la persoanele cu toate tipurile de accident vascular cerebral este de 28%[168], fiind mai mare la cei cu AVC ischemic

(33%) comparativ cu cei cu AVC hemoragic (26%) [168]. Printre persoanele cu AVC ischemic, cei cu diabet zaharat sunt relativ mai tineri și au mai multe comorbidități decât cei fără diabet .

Aderența la tratamentul antidiabetic. O parte din pacienții cu DZ, la nivel mondial, nu sunt aderenți la terapia antidiabetică, motive fiind – limitarea / lipsa accesului la îngrijire adecvată, lipsa de conștientizare a consecințelor neconformării, costul, stigma legată de utilizarea insulinei - 40% la sută dintre pacienții cu DZ de tip 2 refuză terapia cu insulină, atunci când ea este recomandă [144].

O revizuire sistematică și meta-analiză a 156 de studii (cu 10 041 928 pacienți) a constatat o proporție de 54% (95% IÎ: 51-58%) pacienți cu DZ tip 2 aderenți la terapia antidiabetică orală [169].

Aderența slabă la terapia antidiabetică orală reprezintă o barieră majoră în calea gestionării adecvate a DZ și contribuie puternic la povara economică, consecința fiind riscul sporit de complicații ale diabetului, spitalizări pentru tulburări majore și deces [170].

Dislipidemia. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 39% din populația adultă mondială este afectată de colesterolul seric crescut, cu o prevalență relativ mai mare în rândul femeilor (40%) decât în rândul bărbaților (37%) [171], în 2008 afectate fiind 54% din populația europeană [172]. Studiile privind relația dintre lipidele serice sau colesterol și riscul de BP sunt inconsecvente. Mai multe cercetări recente au sugerat că niveluri mai ridicate de colesterol pot avea efectul de a proteja de BP [7, 8]. A fost determinată o relație inversă între nivelurile de lipide și riscul de BP la pacienții cu DZ, aceasta fiind influențată de utilizarea statinelor [173].

Expunerea la niveluri serice mai ridicate de LDL-C pot scădea riscul viitor de BP (0.73 ori (95% IÎ: 0.57-0.93)). A fost constatată, de asemenea, o relație liniară inversă dintre doză și risc: fiecare creștere cu 3.6 mg/dL (1 mmol/L) a LDL-C seric a fost asociată cu o reducere relativă de 7% a riscului de BP [174].

Există mai multe dovezi biologice ale legăturii inverse dintre colesterolul seric și riscul de BP. Unele experimente cu rozătoare au sugerat rolul protector al precursorilor de colesterol în patogeneza BP: squalena ar putea salva neuronii striatali de efectele toxice cauzate de 6-hidroxidopamină [175], iar lanosterolul ar putea proteja neuronii dopaminergici din substanța nigra de moartea indusă de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6–tetrahidropiridină [176]. Colesterolul plasmatic ridicat ar putea fi un marker al coenzimei Q10 (antioxidant endogen esențial) și acceptor de electroni ai complexelor I și II ale lanțului respirator mitocondrial [177].

Nivelurile scăzute ale colesterolului seric au fost identificate ca markeri potențiali ai mai multor simptome prodromale ale BP (înainte de diagnosticarea acesteia), precum constipația, disfuncția olfactiva, depresia și activitatea redusă [174].

Există și argumente pentru susținerea unei relații pozitive între nivelul colesterolului seric și riscul de BP. Colesterolul seric crescut ar putea accelera procesul patologic de agregare al α-sinucleinei, care are un rol etiologic în apariția și dezvoltarea BP. Colesterolul pare să fie implicat în acumularea și agregarea α-sinucleinei și agregarea, precum și în inducerea α-sinucleinei de a forma pori [174], [178].

În ceea ce privește rolul potențial al statinelor asupra neuropatologiei BP, există păreri despre efecte controverse: fie - protector împotriva dezvoltării BP, fie - dăunător prin creșterea riscului de dezvoltare a BP. Rolul protector al statinelor împotriva riscului de BP este realizat prin modularea proceselor inflamatorii, căilor de semnalizare lizozomală și activarea microgliei. Cu toate acestea, terapia pe termen lung cu statine pentru prevenirea primară sau secundară a bolilor cardiovasculare poate crește riscul de BP prin diferite mecanisme, inclusiv prin reducerea CoQ10 [179].

Colesterolul cerebral este biosintetizat exclusiv în creier în, celule gliale și astrocite, în mod independent de colesterolul plasmatic [180]. Prin urmare, nivelurile de lipide plasmatice nu reflectă concentrația de lipide din creier. Metabolismul colesterolului cerebral este foarte perturbat în BP [181]. Metabolitul colesterolului derivat din creier - 24-OH-colesterolul - este elevat în lichidul cefalorahidian (LCR) al pacienților cu BP și DA. De asemenea, nivelul LCR al 24-OH-colesterolul este corelat cu severitatea și durata BP [182].

Relația D-DZ, D-IM, D-Stroke, D-HTA. Prevalența dislipidemiei este mai mare la femeile diabetice (87.5%) decât la bărbați (75.8%) [183]. Studii recente au constat o prevalență de 53.16 – 62.1% a dislipidemiei la pacienții cu AVC ischemic [184]. Prevalența generală a dislipidemiei, cuprinzând, cel puțin, o anomalie lipidică, printre pacienții cardiaci adulți, a fost estimată la 80.3% [185]. Prevalența dislipidemiei a fost estimată la 91.1% printre pacienții cu hipertensiune arterială ai unui studiu [186].

Aderența la tratamentul cu statine. Un studiu retrospectiv de cohortă a adulților care: (1) au început tratamentul după un infarct miocardic (n=201 573), (2) au avut diabet zaharat, dar fără boală coronariană (n=610 049) sau (3) nu au avut boală coronariană sau diabet zaharat (n=2 244 868), a demonstrat o aderență bună la tratamentul cu statine în 36.8-63.8% cazuri [187]. Întrun studiu mai mic, 42.31% pacienți au avut aderență bună, 23.07% - moderată, iar 34.62% - aderență slabă [188].

Infarctul miocardic. Potrivit Asociației Americane a Inimii pentru Bolile Cardiace și Statistica Accidentului vascular cerebral [189], riscul de boli cardiovasculare crește de la 35 la 40% la grupul de vârstă 40-60 de ani – la 75–78% în grupul de vârstă 60–80 de ani: și depășește

85% printre persoanele de peste 80 de ani. Prevalența globală a IM la indivizii <60 de ani a fost de 3.8% și de 9.5 % la subiecți > 60 de ani (eșantion de 5 071 185 persoane) [189].

O revizuire sistematică și meta-analiză de ultimă oră, oferă dovezi convingătoare, că BP este asociată cu un risc redus de IM. Deși mecanismul exact, care stă la baza acestei asocieri, rămâne a fi elucidat, este clar, că anumiți factori de risc pentru evenimente cardiace par să fie mai puțin prezenți la pacienții cu BP, ceea ce poate servi drept factor de protecție. Rata cumulată estimată a riscului pentru IM la pacienții cu BP în comparație cu martorii a fost de 0.80 (95% IÎ: 0.56-1.05), ceea ce indică faptul că nu există asociere. Prevalența combinată a IM a fost de 5% (95% IÎ: 3-7%) cu un interval de 1–20% în rândul pacienților cu BP. Bărbații (6% (95% IÎ: 1-13%)) și femeile (6% (95% IÎ: 1-14%) au avut o prevalență similară a IM [173]. O altă cercetare a constatat că IM a fost asociat cu o scădere cu 20% a riscului de boală Parkinson [190].

În același timp, există dovezi de risc crescut pentru evenimente cerebrovasculare la pacienții cu BP. Deci, este posibil ca factorii de risc majori pentru IM și accidente cardiovasculare la această populație să fie diferite. Doar un studiu de cohortă a demonstrat un risc crescut de IM (36%) și de mortalitate cardiovasculară (22%) la pacientii cu BP [191].

Mecanisme care cresc riscul de accident vascular cerebral, cresc și riscul de IM la pacienții cu BP. Hipotensiunea ortostatică este asociată cu un risc crescut de boală coronariană, insuficiență cardiacă și mortalitate de orice cauză. Pacienții cu BP suferă de o disfuncție baroreflexă, care crește activitatea simpatică și scade activitatea parasimpatică, reducând presiunea de perfuzie diastolică și fluxul sanguin miocardic. Hipotensiunea ortostatică activează mecanisme neuroendocrine compensatorii - endotelina-1 și vasopresina pot crește riscul de aterotromboză pe termen lung. În plus, nivelurile mai ridicate de homocisteină la pacienții cu BP duc la hipercoagulabilitate ce crește riscul de tromboză coronariană și evenimente cardiovasculare. Inflamația ar putea fi un factor de risc comun pentru BP și IM - neuroinflamația cronică provoacă activarea microgliei și niveluri crescute de mediatori proinflamatori. Stresul oxidativ și inflamația sistemică sunt, de asemenea, factori de risc cunoscuți pentru ateroscleroză și boala coronariană. Deci, putem presupune, că inflamația sistemică inițială care este mai mare la pacienții cu BP, poate contribui la creșterea riscului de IM [192], [193].

Referitor la epidemiologia comparativă a accidentului vascular cerebral și a infarctului miocardic acut, "The Dijon Vascular project (Diva)", pe parcursul anilor 2001-2006 a înregistrat 1660 de evenimente vasculare: 1020 accidente vasculare cerebrale și 640 infarcte acute de miocard – o incidența brută a AVC semnificativ mai mare decât a IM (112 vs. 70.2/100 000/an; p=0.001) [194].

Accidentul vascular cerebral ischemic și IM au profiluri de factori de risc similare. Amploarea diferită a asocierii acestor factori de risc vascular cu AVC și IM, reflectă biologia distinctă a aterogenezei în diferite teritorii vasculare [195] – cele mai frecvente subtipuri ale AVC ischemic fiind cauzate de cardioembolism şi de ocluzia vaselor mici, și, mai rar - de afectarea vaselor mari [196]. Hipertensiunea arterială pare să fie un factor de risc mai puternic asociat cu accidentul vascular cerebral, în timp ce hipercolesterolemia - un factor de risc mai puternic asociat cu IM [194], [195], [197]. În plus, vârsta a fost asociată mai puternic cu AVC ischemic, în timp ce fumatul curent, sexul masculin și nivelul de educație - cu IM [195]. Mai mult, studiile au arătat că pacienții cu AVC au un risc mai mare pentru IM, iar pacienții cu IM (comparativ cu subiecți fără antecedente de IM) au un risc semnificativ crescut pentru accident vascular cerebral după suportarea infarctului miocardic [195].

Referitor la relația FA-IM și FA-AVC, s-a stabilit că, infarctul miocardic este un factor de risc stabilit pentru fibrilația atrială - FA apare la 6 - 21% dintre pacienții cu IM; pe de altă parte, FA este asociată independent cu un risc crescut de IM, în special la femei [195].

Boala coronariană. Aproximativ 5% din adulții cu vârsta de peste 20 de ani au boală coronariană [198]; în populația vârstnică prevalența atingând 29% [199]. Conform actualizării din 2019 a Asociației Americane a Inimii, 31% dintre pacienții bărbați și 25.4% dintre pacienții femei cu vârsta ≥ 80 de ani au boală coronariană [200]. Prevalența bolii coronare diferă, în funcție de sex și vârstă: (1) vârsta 20-39 ani: bărbați 0.6%, femei 0.6%; (2) vârsta 40-59 ani: bărbați 6.3%, femei 5.6%; (3) vărsta 60-79 ani: bărbați 16.9%, femei 9.7%; (4) vârsta 80+ani: bărbați 32.2%, femei 18.8% [201]. O meta-analiză a studiilor cu includerea a 35 237 pacienți cu BP și 650 866 subuecți control, a constatat o asociere mai mare a bolii coronariene cu BP: risc relativ de 1.45 (95% IÎ: 1.31-1.60) în studiile de cohortă și raport al șanselor de 1.47 (95% IÎ: 0.84-2.56) în studiile caz-control [199].

Istoricul familial de accident vascular cerebral este un factor de risc important pentru dezvoltarea bolii cerebrovasculare. S-a dovedit, că accidentul vascular cerebral are și o bază ereditară care poate interacționa cu factorii de mediu. În special, istoricul familial al unui accident vascular cerebral prematur este un factor de risc independent pentru moștenirea accidentului vascular cerebral, cu o probabilitate mai mare la subiecții între 25 și 49 de ani. Cercetările la nivelul genomului au scos în evidență mai multe gene asociate cu accidentul vascular cerebral, dar, din cauza complexității interacțiunilor genă-genă și genă-mediu, acestea nu sunt aplicate în practica clinică. Din perspectiva factorilor de risc modificabili, constatarea unui istoric familial pozitiv de accident vascular cerebral este importantă pentru un management precoce și proactiv al factorilor de risc vascular la persoanele vizate [202]. Riscul crescut de AVC în rândul persoanelor cu

antecedente familiale pozitive de AVC, în comparație cu cele fără antecedente familiale de AVC, este în concordanță cu exprimarea susceptibilității genetice, a unor factori de mediu comuni sau a ambelor.

Un studiu mai timpuriu al istoricului personal și familial de accident vascular cerebral, prin evaluarea a 3168 de persoane (probanzi) și al 29 325 dintre rudele lor de gradul I, cu ajutorul unui chestionar standardizat, a constatat că ratele de șanse ajustate în funcție de vârstă, etnie și sex pentru accidentul vascular cerebral au fost: 2.00 (95% IÎ: 1.13-3.54) pentru un istoric patern pozitiv și 1.41 (95% IÎ: 0.80-2.50) pentru un istoric matern pozitiv de accident vascular cerebral [203].

O revizuire sistematică a 140 de articole a constatat o prevalență a antecedentelor familiale de AVC de 37% la persoanele fără AVC și de 52% la pacienții cu AVC ischemic. În această cercetare, istoricul familial pozitiv de accident vascular cerebral, a fost asociat cu risc crescut de accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, factori de risc de accident vascular cerebral și simptome asemănătoare accidentului vascular cerebral; la pacienții cu AVC ischemic, acesta a fost asociat mai frecvent cu boala vaselor mici și mari, dar nu cu o etiologie cardioembolică. Autorii menționează, că istoricul familial pozitiv de accident vascular cerebral nu a influențat rezultatele funcționale pe termen lung după reabilitare, dar s-a asociat cu simptome neurologice de focar mai severe și cu un risc sporit pentru un al doilea accident vascular cerebral [204].

Istoricul familial de infarct miocardic. Studiul a 4.4 millioane persoane, a constat un risc de incidență a IM crescut la persoanele cu rude de gradul I afectate prin IM; acest risc a fost în creștere, în funcție de numărul de rude afectate: o rudă - 1.46 (95% IÎ: 1.42-1.49), două rude – 2.38 (95% IÎ: 2.22-2.56), trei și mai multe rude afectate – 3.58 (95% IÎ: 2.66-4.81) [205].

Obezitatea. În 2022, aproximativ 16% dintre adulții cu vârsta de 18 ani și peste, din întreaga lume, erau obezi (OMS). Un studiu a constatat că 46.9% dintre pacienții cu BP erau supraponderali, iar 19.2% - obezi [206]. O meta-analiză a arătat că excesul de greutate ar putea fi un potențial factor de risc al BP: riscul de dezvoltare a BP a fost de 1.17 în grupul cu IMC [25-29] și de 1.16 în cel cu IMC ≥30, comparativ cu 0.8 în grupul cu IMC <25) (p=0.03) [205].

Parkinsonismul vascular. Parkinsonismul vascular (PVasc) este un grup clinic heterogen care se manifestă prin semne parkinsoniene, presupuse a fi de origine vasculară. PVasc poate fi datorat unei singure sau mai multor leziuni vasculare [207]. Deoarece, PVasc se dezvoltă ca urmare a bolii cerebrovasculare, din punct de vedere etiologic, este clasificat ca și parkinsonism secundar. Acesta a avut denumiri variabile în literatura de specialitate – parkinsonism arteriosclerotic, pseudo-parkinsonism vascular și parkinsonism de tip inferior. La un pacient, ce are caracteristici clinice sugestive pentru PVasc, diagnosticul poate fi susținut prin demonstrarea

leziunilor difuze ale substanței albe și / sau infarctelor subcorticale strategice prin examen neuroimagistic [208].

PVasc este, de obicei, bilateral, non-tremorigen și, frecvent, se asociază cu semne piramidale, paralizie pseudobulbară, incontinență urinară, demență, diabet și hipertensiune arterială. PVasc clasic este descris ca un parkinsonism de tip inferior ce afectează predominant picioarele, producând mers cu baza lată, freezing frecvent și instabilitate posturală. Afectarea predominant inferioară a fost descrisă în 60-73.7%, iar afectarea predominant superioară - în 0-4% cazuri [209]. Conform studiilor morfopatologice, PVasc reprezintă 4.4-12% din toate cazurile de parkinsonism [59].

Criteriile propuse de Zijlmans et al. pentru diagnosticul clinic al PVasc posibil sunt următoarele: (a) parkinsonism, definit prin: bradikinezie, și cel puțin unul dintre următoarele: tremor de repaos, rigiditate sau instabilitate posturală; (b) boală cerebrovasculară, dovedită prin imagistica cerebrală sau prezența semnelor / simptomelor de focar compatibile unui accident vascular cerebral; și (c) o relație între (a) și (b) [59]. Sunt decrise două variante de PVasc: PVasc cu debut acut progresiv sau întârziat progresiv (Pvasc_a) și PVasc cu debut insidios (PVasc_i).

PVasc cu debut acut progresiv sau întârziat progresiv se dezvoltă în asociere cu infarcte cerebrale plasate în / în apropierea ariilor cerebrale care: cresc eferențele din ganglionii bazali (GPe, SNpc); sau descresc în mod direct activitatea talamocorticală (VL al talamusului sau infarct frontal extins), iar sindromul parkinsonian constă din bradikinezie și rigiditate contralaterale, plus mers cu pași mici, apărut în decursul unui an după un accident vascular (PVasc_a).

PVasc cu debut insidios se dezvoltă în asociere cu leziuni extinse ale materiei albe subcorticale, iar sindromul parkinsonian se manifestă cu simptome bilaterale de la debut, cu apariția precoce a tulburărilor de mers sau a tulburărilor cognitive (PVasc_i).

Deci, PVasc este rezultatul unor factori de risc vascular convenționali (în special hipertensiune arterială), care duc la infarcte strategice ale nucleilor subcorticali și leziuni ischemice difuze ale substanței albe profunde, și, cel mai rar – infarcte în teritoriile vaselor mari [210]. De obicei, la un pacient concret, aceste tipuri de leziuni ischemice se întâlnesc în combinație.

Prin studii clinicoradiologice şi clinicopatologice s-a demonstrat, că pacienții cu PVasc au avut statistic mai frecvent infarcte cerebrale decât subiecţii-control sau pacienţii cu BP [208]. Un studiu a constatat un istoric de accident vascular cerebral la 43.5% dintre pacienții cu PVasc, comparativ cu 2.9% dintre pacienții cu BP [211]. Analizați altfel, 11% dintre pacienții cu AVC, urmăriți timp de 3 ani, au dezvoltat un parkinsonism clinic diferit de cel din BP [212]. Mai frecvent

PVasc a aparut în rezultatul lacunelor asociate cu leziuni extinse ale substanței albe, decât în rezultatul infarctelor corticale [212].

În cadrul BP, mecanismul care stă la baza bradikineziei parkinsoniene a fost bine stabilit: reducerea nivelului de dopamină stimulează calea indirectă și are ca și rezultat o inhibare puternică a neuronilor din Gpe; aceste evenimente duc la inhibarea tonică a STN și exercită un efect excitator puternic asupra neuronilor eferenți ai ganglionilor bazali. Astfel, mișcările hipokinetice din boala Parkinson sunt atribuite inhibării puternice a producției ganglionilor bazali. Afectarea vasculară ischemică nu este asociată cu pierderea de dopamină la nivelul substanței negre. Patofiziologia parkinsonismului vascular care apare în rezultatul unui accident vascular cerebral nu este pe deplin clară, dar se consideră că leziunea ischemică poate întrerupe circuitul pallido-/nigro-talamic, perturbând astfel eferențele ganglionilor bazali către nucleii talamici VL și VA [213].

Teoretic, infarctele lacunare ale substanței negre (SN), striatului sau nucleilor ventroanterior/ventrolateral (VA/VL) ai talamusului pot scădea conexiunea talamocorticală și provoca parkinsonism. Dar, deși s-a raportat, că infarctele striatale, lenticulare, talamice, mezencefalice și ale lobului frontal provoacă PVasc, nu toate infarctele cu astfel de localizare conduc la PVasc, deoarece au fost constatate într-o proporție mare infarcte asimptomatice ale ganglionilor bazali precum și hiperintensitățile substanței albe asimptomatice. Infarctele silențioase au fost constatate la 5.84 – 40.2% subiecți sănătoși cu vârste cuprinse între 20 și 83 ani; cele mai frecvente fiind raportate în ganglionii bazali (46/121), substanța albă periventriculară, talamus, punte și cerebel [208].

Infarctele lacunare ale ganglionilor bazali, inclusiv ale talamusului, GPe și putamenului, care se extind în capsula caudată și internă, pot imita caracteristicile BP idiopatice [213]. Leziunile unilaterale pot induce semne parkinsoniene pe partea opusă a corpului, sugerând existența unei relații cauzale între infarctul din ganglionii bazali și parkinsonismul constatat clinic. În cazul unui presupus PVasc, asociat unei ischemii acute, vizibile prin imagistică convențională, aceasta va fi responsabilă de simptomele parkinsoniene de pe partea contralaterală a corpului. În același timp, leziuni mai vechi, care nu sunt vizibile prin imagistică convențională, pot contribui la simptome parkinsoniene mai puțin exprimate de pe partea opusă a corpului [213]. Simptomele clinice ale parkinsonismului vascular (bradikinezia, tulburările de mers), apar în decursul primului an după infarctul din ganglionii bazali [59]. Tremorul poate apare mai târziu – el are cea mai mare latență a debutului (dintre toate sindroamele extrapiramidale de origine vasculară), deși au fost raportate câteva cazuri de tremor acut (de la 1 lună - la 4 ani) [213]. Tulburările de mers ca și simptom inițial, au fost raportate de 90% dintre pacienții cu PVasc, comparativ cu 7% dintre pacienţii cu BP. Tremorul ca și simptom inițial, a fost observat doar la 4% din pacienții cu PVasc, comparativ

cu 47% dintre pacienții cu BP. În PVasc, cel mai frecvent, tremorul este de tip postural, iar tremorul de repaos nu este sub formă de numărare a monedelor. În mod variabil se asociază disfagia și dizartria (paralizie pseudobulbară). Într-un studiu clinicopatologic, 38% din pacienții cu PVasc aveau hemipareză, iar 63% - semne de afectare ale tractului piramidal, acestea fiind absente la pacienții cu BP ai acestui studiu.

Stabilirea unui diagnostic de PVasc și diferențierea lui de BP au implicații pentru prognostic și considerații terapeutice [214]. PVasc poate apare la diferite vârste (decada a 4-a – a 8-a a vieții), mai frecvent la o vârstă mai înaintată, evoluiază mai rapid și durează mai puțin. Opțiunile terapeutice în PVasc sunt limitate la levodopa, răspunsul la ea fiind modest și / sau temporar [208].

1.4 Neuroimagistica în ischemia cerebrală acută și cronică și în neurodegenerarea din boala Parkinson

Imagistica ponderată prin difuzie. Imagistica ponderată prin difuzie (DWI) este o formă de imagistică prin rezonanță magnetică bazată pe măsurarea mișcării brouniene aleatorii a moleculelor de apă într-un voxel de țesut. Țesuturile foarte celulare sau cele cu edem celular prezintă coeficienți de difuzie mai mici. Semnalul DWI crescut în țesutul cerebral ischemic este, de obicei, observat în câteva minute după ocluzia arterială și se datorează, în primul rând, edemului citotoxic rezultat dintr-o cascadă care începe cu epuizarea adenozin trifosfat și eșecul pompei transmembranare sodiu-potasiu [215]. Imagistica ponderată prin difuzie DWI este o metodă de generare a contrastului semnalului bazată pe diferențele de mișcare brouniană. DWI este o metodă de evaluare a funcției moleculare și a micro-arhitecturii corpului uman. De ce este folosit DWI pentru accident vascular cerebral? DWI facilitează determinarea tipului, localizării și extinderii ischemiei cerebrale într-un stadiu incipient. Acest lucru ar putea ajuta la prezicerea rezultatului clinic al pacienților cu AVC. Imagistica prin rezonanță magnetică ponderată prin difuzie DWI este cea mai sensibilă tehnică utilizată în prezent în diagnosticul precoce al accidentului vascular cerebral ischemic acut. De obicei, hiperintensitățile semnalului DWI corespunzătoare zonelor ischemice, apar în câteva minute de la debutul simptomelor și rămân hiperintense în primele săptămâni după accidentul vascular cerebral [216]. Imagistica ponderată prin difuzie DWI este o secvență RMN esențială în protocoalele de imagistică a accidentelor vasculare cerebrale, datorită sensibilității și specificității sale ridicate în detectarea infarctelor hiperacute și acute [217].

AVC ischemic acut cu difuzie negativă, se referă la un accident vascular cerebral ischemic acut diagnosticat clinic fără difuzie restricționată cerebrală pe DWI la RMN cerebral. Deși DWI este foarte sensibil pentru accidentele vasculare cerebrale ischemice acute, eșuează într-o minoritate de cazuri în detectarea sa [218]. DWI este remarcabil de sensibil în detectarea și

localizarea leziunilor cerebrale ischemice acute și permite diferențierea regiunilor acute de ischemie de cele cronice.

Imagistica ponderată prin difuzie DWI este o nouă tehnică de imagistică prin rezonanță magnetică care detectează mișcările aleatorii minuscule ale moleculelor de apă (difuzie) în țesuturi. Această tehnică permite să fie calculată o hartă a coeficientului mediu de difuzie aparentă (ADC). La scurt timp după debutul unui accident vascular cerebral ischemic, ADC-ul țesutului cerebral este redus semnificativ din cauza edemului citotoxic. Pe parcursul mai multor zile, scăderea inițială rapidă a ADC este urmată de o revenire la valorile „pseudonormale" la aproximativ 1 săptămână. Ulterior, valorile ADC crescute sunt observate în infarctele cronice [219].

Secvențele RMN standard sunt foarte utile pentru obiectivizarea cauzelor secundare ale parkinsonismului [220], cum ar fi leziuni structurale ale ganglionilor bazali, inclusiv leziunile vasculare [221]. În BP, scanările RMN convenționale cu secvențe T1 ponderate și T2 ponderate, sunt, de obicei, normale. Subțierea semnificativă a substanței negre pars compacta, care se vede în secvențele axiale ponderate T2 și secvențele bazate pe susceptibilitate, are specificitate ridicată, dar sensibilitate scăzută și se găsește doar în stadiile avansate ale bolii [222]. Odată cu apariția unor tehnici mai noi, cum ar fi imagistica ponderată prin difuzie DWI, imagistica cu tensor de difuzie DTI, au apărut posibilități noi de studiere a suferinței cerebrale din cadrul BP și a altor patologii. RMN-ul de difuzie (dMRI) este o metodă RMN care măsoară difuzia moleculară în țesuturile biologice. Deoarece moleculele interacționează cu multe obstacole diferite pe măsură ce difuzează prin țesuturi, dMRI oferă o perspectivă asupra detaliilor microscopice despre compoziția țesuturilor, microstructură și organizarea arhitecturală. Acest tip de investigație și-a demonstrat capacitatea de a descrie anatomia tracturilor substanței albe din creier. Metoda constă din două abordări în ceea ce privește reconstrucția și evaluarea imaginilor obținute prin aplicarea gradienților de sensibilizare a difuziei la o secvență de imagistică planară ecou. Imaginile izotrope sau ponderate prin difuzie, sunt evaluate subiectiv pentru posibile zone de semnal crescut (hiperintensități) sau scăzut (hipointensități), reflectând difuzia restricționată sau facilitată, respectiv. În timp ce reconstrucția hărților de imagine ale coeficientului aparent de difuzie (ADC), permite o evaluare cantitativă și reproductibilă a modificărilor de difuzie nu numai în zonele care prezintă anomalii de semnal în imaginile de rezonanță magnetică convenționale, ci și în zonele cu semnal normal. Imagistica ponderată prin difuzie este complementară imagisticii RM convenționale în evaluarea diferitor leziuni și îmbunătățește specificitatea RM în caracterizarea diferitelor substraturi patologice care stau la baza aspectului leziunii destul de uniform pe imaginile convenționale și permite detectarea modificărilor din substanța albă și cenușie cu aspect

normal la RM convențional. Îmbătrânirea este asociată cu o creștere ușoară, dar semnificativă, a ADC creierului, care se datorează în principal modificărilor substanței albe. Studiile de regiune de interes și histogramă au demonstrat că ADC sunt crescute în zonele de leucoaraioză, dar și în substanța albă cu aspect normal la pacienții cu arteriopatie cerebrală autosomal dominantă moștenită cu infarcte subcorticale și accident vascular cerebral sau leucoencefalopatie ischemică sporadică [223]. Modificările de difuzie sunt un marker mai sensibil pentru progresia / evoluția bolii decât constatările imagistice convenționale. În bolile neurodegenerative ale sistemului nervos central RM prin difuzie cantitativă demonstrează afectarea substanței cenușii corticale și subcorticale, care se reflectă printr-o creștere regională a difuziei, dar relevă și modificările concomitente ale substanței albe, care sunt asociate cu creșterea difuziei sau ADC și scăderea anizotropiei fracționate. Modificările de difuzie corelează cu deficitele clinice și sunt potențial utile pentru diagnosticul precoce și evaluarea longitudinală [223].

Tehnicile DWI și DTI permit analiza cantitativă a modificărilor microstructurale în bolile neurodegenerative, chiar și atunci când încă nu se observă anomalii pe secvențele RMN convenționale, deoarece acestea sunt capabile să identifice modificări ale integrității țesutului cerebral. Aceste modificări ale integrității țesutului cerebral se caracterizează printr-o scădere în numărul de bariere care restricționează mișcarea apei (membrane celulare, fibre de mielină), determinând, astfel, creșterea ADC în zonele creierului unde are loc neurodegenerarea. Acest lucru a dus la o creștere a utilizării DWI în investigația diagnostică a sindroamelor parkinsoniene neurodegenerative. Au fost făcute încercări de a utiliza DTI a substanței nigra ca marker de diagnostic pentru boala Parkinson, dar, în timp ce unele studii au constatat o reducere foarte semnificativă a AF în substanța nigra [81], altele au concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru parametrii DTI ai substanței nigra pentru a servi ca și biomarkeri pentru boala Parkinson [82]. Valorile ADC ale putamenului au fost folosite pentru a discrimina între boala Parkinson și parkinsonismul atipic, inclusiv fenotipul clasic de paralizie supranucleară progresivă și sindromul corticobazal. Valorile ADC putaminale au fost semnificativ mai mari în ambele sindroame de parkinsonism atipic comparativ cu cele din boala Parkinson [83].

Constatările RMN difuzie în boala Parkinson. Constatările RMN difuzie în boala Parkinson se referă la: anizotropia fracționată (AF) (considerată o măsurătoare a „integrității materiei albe”) este redusă în *substanța nigra*, mai evidentă în porțiunea caudală. Acest indice posedă specificitate și sensibilitate ridicate, chiar și în stadiile incipiente ale bolii [224], [225]. Constatările RMN difuzie în BP se referă la:

- AF redusă în *lobii frontali* (cortexul motor, cortexul premotor și cortexul motor suplimentar (18, 21, 27), dar cu specificitate și sensibilitate scăzute [226],

- Mai rar a fost raportată AF redusă în *striat* și *emisferele cerebeloase*, dar se poate asocia cu anumite semne clinice ale bolii [227],
- AF redusă în: *genunchiul corpului calos, girus cingular, hipocamp, fasciculii longitudinali superior/inferior și inferior/uncinat, fronto-occipitali* pare să fie asociată cu demența din BP [228].
- AF redusă la nivelul *talamusului dorsomedial* și *girus cingular anterior*, posibil, poate fi în relație cu depresia din BP [229],
- AF redusă în *bulbii olfactivi*, substanța albă adiacentă cortexului olfactiv primar și gyrus rectus. Modificarea indicilor AF cu această localizare a fost constatată și la persoane cu teste olfactive alterate, deci are un potențialul de a identifica pacienții în faza premotorie a BP [230].

Constatările RMN difuzie în AMS-P se referă la:

- AF redusă și ADC crescut în *putamen*. Acești indicatori posedă sensibilitate și specificitate ridicate pentru AMS-P, dar pot apărea și în PSP [231],
- AF redusă și ADC crescut în *punte, cerebel și pedunculii cerebeloși medii*, cu sensibilitate și specificitate ridicate, mai ales în AMS-C. Asocierea acestora cu modificărle putamenului, cresc considerabil specificitatea pentru AMS [232].

Măsurările de difuzie, luate împreună cu măsurările RMN convenționale, cresc precizia în diagnosticul diferenţial al AMS cu BP [233].

Astfel, difuzivitatea putaminală oferă sensibilitate și specificitate ridicate pentru a distinge pacienții diagnosticați clinic cu AMS-P de BP. În AMS, creșterea ADC mult mai pronunţată în porţiunea posterioară a putamenului decât în cea anterioară, ar putea fi un biomarker precoce a bolii; la fel un ADC crescut se găsește, de obicei, în punte, pedunculii cerebelosi medii și emisferele cerebeloase. Astfel de schimbări în emisferele cerebeloase, putamen și punte au o precizie mare în diferențierea între AMS și BP, chiar și la pacienții fără semnele clasice la RMN convențional (70% sensibilitate și 100% specificitate) [234].

Pacienții cu paralizie supranucleară progresivă prezintă modificări ale difuzivitatii apei în anumite regiuni ale creierului.

- AF redusă la nivelul *mezencefalului* și *pedunculilor cerebeloși superiori* posedă sensibilitate și specificitate ridicate pentru PSP,
- AF redusă în *globul pallidus* și *nucleul caudat* ar putea facilita diagnosticul diferențial, dar nu au fost studiate pe scară largă.

Conform unor studii, cea mai bună fiabilitate în diagnosticul diferențial dintre boala Parkinson și paralizia supranucleară progresivă o au indicii ADC ai pedunculilor cerebelari superiori, cu o precizie de 100% în diferențierea pacientilor cu paralizie supranucleara progresivă de cei cu boala

Parkinson și de pacienții control, precum și o sensibilitate de 96,4% și o specificitate de 93,3% în diferențierea între paralizia supranucleară progresivă și atrofia multisistemică [235]. Pacienții cu paralizie supranucleară progresivă mai pot prezinta modificari ale difuzivității la nivelul mesenencefalului, nucleului caudat și globus pallidus, care, luate la un loc, pot facilita diferențierea cu boala Parkinson și AMS [235].

Pentru degenerarea cortico-bazală prin IRM difuzie sunt determinate:

- AF redusă și ADC crescut în *corpul calos* și *lobii frontali,* în principal în tractul corticospinal, contralateral părții afectate a corpului. Acești indicatori pot fi constatați chiar și în stadiile incipiente ale bolii în absența atrofiei la IRM conventional, dar posedă sensibilitate și specificitate scăzute,
- ADC crescut în *talamusul motor, girusul precentral și girusul postcentral* ar putea facilita diagnosticul diferențial cu PSP, mai ales dacă este asimetric.

RMN cu difuzie în suferința cronică a substanței albe. Sensibilitatea deosebită a RMN difuzie către modificările microstructurale, permite detectarea anomaliilor cu mult înainte de apariția modificărior pe imaginile convenționale. În materia albă, orice modificare a modelelor de orientare a țesuturilor în interiorul voxelului RMN are ca rezultat o modificare a gradului de anizotropie. Studiile clinice efectuate pe pacienți cu patologii ale substanței albe, au arătat sensibilitatea DWI pentru detectarea modificărilor într-un stadiu incipient și obiectivizarea anomaliilor microstructurale în diferite boli ale substanței albe. Interesul pentru patologia substanței albe a crescut odată cu dezvoltarea metodelor moderne de neuroimagistică. Modificările vasculare din regiunile subcorticale ale creierului sunt recunoscute ca un contributor major pentru demență, ducând la o creștere dramatică a interesului față de afectarea vasculară. Modalitățile optime de imagerie a substanței albe prin difuzie care determină integritatea substanței albe in vivo, conduce la progrese în înțelegerea patofiziologiei subiacente a bolii vasculare.

Ischemia cerebrală acută duce la variații în spațiul intra- și extracelular, datorită eșecului Na+/K+ ATPazei și altor pompe ionice. Mișcarea apei în interiorul celulei devine mai limitată, rezultând edem citotoxic, mediul intracelular devine mai vâscos, conducând la restricţionarea difuziei şi scăderea coeficientului aparent de difuzie (ADC). Ulterior, după eliberarea mediatorilor inflamației, se afectează integritatea barierei hematoencefalice, ceia ce duce la extravazarea apei și edem vasogenic cu expansiune în spațiul interstițial și o creștere a conținutului total de apă a țesutului, iar valorile ADC revin treptat către nivelul lor de bază. În ischemia cronică se dezvoltă, în cele din urmă, gliază, care nu are ca rezultat difuzie restrânsă. Totuși, la pacienții cu leucoaraiază, zonele cu intensitate crescută a semnalului periventricular pe imaginile ponderate în T2 au prezentat o difuzivitate semnificativ mai mare ($p < 0.001$) (valori medii 124.7 +/- 21.3 x

10(-5) mm2/s) în comparație cu subiecții-control (valori medii 85 +/- 7 x 10(-5) mm2/s) [236], [237]. Difuzivitatea crescută observată în zonele de leucoaraioză reflectă leziuni ischemice acute subclinice, care pot fi detectate prin imagini ponderate prin difuzie și nu pot fi detectate prin RMN standard, DWI având superioritate în identificarea leziunilor vasculare. S-a constatat că, cu cât leucoaraioza a fost mai severă, cu atât valorile ADC ale regiunilor leucoaraiotice au devenit mai mari. Valorile ADC ale regiunilor leucoaraiotice au fost semnificativ mai mari decât cele ale substanței albe normale și cele ale accidentelor vasculare ischemice acute (la 6 ore -1 săptămână), similare cu cele din AVC cu vechime de 1 lună și semnificativ mai mici decât în infarctele cronice (mai vechi de 3 luni).

În substanța albă deteriorată, din cauza leziunii axonilor și a acumulării de lichid, indicii difuziei se modifică. Dar, diverse studii arată că și în substanța alba care nu apare afectată la IRM convențională, se întregistrează imagini de difuzie patologic modificate [238].

În studii transversale s-a constatat că valorile crescute ale ADC corelează cu: severitatea hiperintensităților substanței albe, scorul visual IRM de afectare vasculară, precum și cu prezența hipertensiunii arteriale, scorurile de afectare motorie și scorurile neuropsihologice de afectare cognitivă. Vârsta, prezența hipertensiunii arteriale și scorurile vizuale IRM de afectare vasculară, au corelat pozitiv cu valorile ADC din hiperintensități, dar și cu cele din substanța alba intactă la IRM convențională; și negativ - cu scorurile de afectare motorie și ale atenției. Studiile longitudinale au constatat că afectarea difuziei a crescut odată cu creșterea severității hiperintensităților substanței albe. Modificările valorilor ADC au mai corelat cu modificările indicilor volumului cerebral, scorurile motorii și scorurile neuropsihologice cognitive; ADC a corelat cu declinul cognitiv, obiectivizat prin scorurile neuropsihologice în domeniile: viteză și control motor, funcții executive, memorie. La pacienții cu leucoaraioză, scorurile mari ADC au corelat cu scorurile cognitive mici pentru inteligență, atenție, memorie și funcții executive [238], [239].

Într-un studiu amplu recent, difuzia din substanța alba neafectată la IRM convențională a fost examinată pentru asocieri cu: nivelurile serice de glucoză, trigliceride, colesterol total, colesterol HDL și colesterol LDL; TA sistolică și TA diastolică; diabet zaharat și boli cardiovasculare; folosind linii de regresie separate, ajustate pentru vârstă, sex, nivelul de educație, indicele de masă corporală (IMC), etnie, istoricul de fumat și consum de alcool, volumul total a hiperintensităților substanței albe. Dintre toți parametrii studiați, modificarea valorilor de difuzivitate, semnificativ a corelat cu prezența hipertensiunii arteriale [240].

Unii autori au demonstrat că leziunile ischemice identificate prin IRM difuzie, se pot transforma peste un timp în hiperintensități ale substanței albe sau lacune ischemice vizibile la IRM convențională, contribuind la creșterea severității bolii vaselor mici [241].

O analiză recentă a difuziei, bază de Fixel, a evidențiat, pe lângă modificările macrostructurale caracteristice bolii vaselor mici, și modificari microstructurale axonale cu implicarea tracturilor albe lungi, precum cele din corpul calos și fascicul longitudinal superior. La indivizii cu hiperintensități extinse ale substanței albe, s-au detectat: densitate axonală semnificativ redusă și atrofie mai mare a tracturilor transcalozale, fasciculului longitudinal superior bilateral și tracturile corticospinale, în comparație cu subiecții cu hiperintensități mai puțin extinse ale substanței albe. Analizând valorile de difuzie semnificativ diferite între pacienții, cu extindere scăzută și cu extindere mare a hiperintensităților substanței albe, s-au identificat tracturi specifice de substanță albă care au fost afectate în mod preferențial: corpul calos, fasciculul longitudinal inferior și superior; indicii de difuzie sugerând pierdere și atrofie a tracturilor albe în zone intacte la IRM convențională. Corpul calos a părut afectat în mod specific de pierderea și atrofia axonală [242].

Doar ADC poate fi considerat un biomarker al ischemiei cerebrale, deoarece permite diferențierea între cele două cauze principale ale semnalului DWI crescut în accidentul vascular cerebral [15]: restricția adevărată de difuzie și alungirea semnalului T2. Valorile ADC oferă informație despre durata ischemiei [16]: acestea încep să scadă la 1 oră, ating valoarea minimă în jurul a 24 ore, apoi valorile ADC cresc după a 3-a zi, atingând valori mai mari decât parenchimul sănătos după a 10-a zi de ischemie acută.

Studiul, care și-a propus să determine, valorile medii ADC din diferitele regiuni ale creierului, întru stabilirea valorilor de referință ale ADC absolut pentru studii ulterioare [243], a constatat că valorile ADC ale țesutului cerebral nemodificat sunt cele mai mari în substanța cenușie corticală ([0.89 ± 0.04] × 10−3 mm2/s; interval, 0.78–1.09 × 10−3), mai mici în substanța cenușie profundă ([0.75 ± 0.03] × 10−3) mm2/s; interval, 0.64–0.83 × 10−3) și cele mai mici în substanța albă ([0,70 ± 0,03] × 10−3 mm2/s; interval, 0.62–0.79 × 10−3). Valorile ADC din substanța albă a diferitor regiuni ale creierului și a substanței cenușii din diferite regiuni corticale au fost similare. Nu au fost constatate diferențe ale valorilor ADC între femei / bărbați sau între emisfere. Valorile ADC s-au modificat semnificativ odată cu îmbătrânirea în ambii ventriculi laterali (în legătură cu dilatarea ventriculară asociată vârstei, ce duce la o mișcare mai pulsatilă a LCR și crește turbulența fluxului de LCR), în talamus bilateral (în legătură cu modificări structurale și / sau funcționale) și în substanța cenușie corticală (grupul de vârstă 65-85 ani) [243].

Imagistica ponderată în funcție de susceptibilitate. Imagistica ponderată în funcție de susceptibilitate (SWI) este o tehnică care exploatează proprietățile magnetice ale țesuturilor, cum ar fi conținutul de sânge sau fier [244].

Imagistica ponderată în funcție de susceptibilitate (SWI) utilizează diferențele de susceptibilitate magnetică a țesuturilor. Imaginea SW combină o imagine de fază cu o imagine de magnitudine la intensitate ridicată a câmpului magnetic, crează imagini anatomice mai bune ale mezencefalului, cu un contrast mai evident decât în secvențele convenționale ponderate T1 sau T2. SWI are o sensibilitate rafinată pentru vascularizația venoasă, produse din sânge și modificări ale conținutului de fier [244].

Depunerea anormală de fier în nucleele profunde ale creierului în parkinsonism a fost descrisă pentru prima dată de Lhermitte și colab. în 1924 [10]. Cele mai multe studii au descoperit că fierul crește constant în substatia nigra în BP, iar conținutul de fier este asociat cu severitatea bolii [245].

La indivizii sănătoși, în treimea posterioară a substanței nigra, este localizat un semnal liniar sau sub formă de virgulă, cu intensitate mare și care seamănă cu coada despicată a vrăbiilor numit Nigrosome-1. La pacienţii cu Boala Parkinson, semnalul intens SWI din nigrozomul-1 se micșorează și, cu timpul, semnul normal al "cozii de rândunică” nu mai poate fi văzut [245].

Valorile de susceptibilitate arată o corelație cu deficiența motrică clinică, durata și severitatea bolii. Există o corelație semnificativă a valorilor mai mari de susceptibilitate din nucleul roșu și nucleul dințat, cu severitatea tremorului la pacienții cu BP [246]. Mai mult, valorile de susceptibilitate în nucleul caudat sunt corelate cu aspectele motorii ale vieții de zi cu zi, în timp ce susceptibilitatea în SN este corelată semnificativ cu doza de levodopa și stadiile bolii [246].

1.5 Studiile CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) – metodologie și utilitate pentru domeniul bolii Parkinson

Studiul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) este un studiu reprezentativ al unei populații specifice, în scopul colectării informațiilor despre ceea ce se cunoaște, se crede și se face în legătură cu un anumit subiect – în acest caz, bola Parkinson. Majoritatea studiilor CAP utilizează date colectate prin intermediul un chestionar structurat, standardizat, datele fiind apoi analizate cantitativ și / sau calitativ, în funcție de obiectivele și design-ul studiului [247].

Rezultatele studiilor CAP sunt esențiale pentru a ajuta evaluarea, planificarea și implementarea intervențiilor de ameliorare a asistenței medicale în domeniile cercetate [248], [249], [250]. Studiile CAP colectează informații despre cunoștințele și comportamenele respondenților [251], [252], [253], [254] și, astfel, se identifică lacunele din cunoștințe, convingeri

culturale sau modele de comportament, care pot influența înțelegerea și acțiunea, sau pot crea bariere pentru eforturile de management adecvat al nozologiei respective. Sondajele CAP pot fi utilizate pentru identificarea necesităților și barierelor în livrarea serviciilor, precum și a soluțiilor pentru îmbunătățirea calității și accesibilității la aceste servicii. Ele pot explora modalitățile de implicare a tuturor furnizorilor de servicii de sănătate, pentru un control integrat multidisciplinar al diferitor patologii.

Studierea cunoștințelor și atitudinilor despre BP este foarte importantă, pentru că ele pot juca un rol mare în întârzierile sau erorile de diagnostic și disparitățile de tratament ale BP. O serie de studii anterioare despre cunoștințele și atitudinile referitoare la BP din comunitate, au arătat că cunoștințele raportate despre BP sunt scăzute [255], iar boala se asociază cu stigmatizare [256]. Cunoștințele, stigmele și atitudinile comunității, pacienților și medicilor sunt bariere suplimentare în calea îngrijirii. Eforturile de sensibilizare și educație a publicului vizat, trebuie să includă informații despre natura bolii și despre modalitățile de abordare terapeutică și îngrijirea ei. Drept rezultat, ameliorarea procesului de diagnosticare și tratament poate duce la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu BP, care se știe, că este una scăzută [257]. Înțelegerea barierelor din calea asistenței medicale, joacă un rol esențial în identificarea intervențiilor pentru ameliorarea ei. Studiile CAP sunt surse de informații obținute despre convingerile de sănătate, care pot sta la baza procedeelor de educație în domeniul sănătății și formare a competențelor culturale și științifice. Modelul de convingeri în sănătate este un cadru care evaluează convingerile [258]. Acesta este utilizat pentru a explica comportamentele legate de sănătate și pentru a ghida intervențiile privind comportamentul de sănătate. Astfel, convingerile de sănătate cuprind: susceptibilitatea percepută (convingerea pacientului că este susceptibil de a dezvolta o boală / afecțiune), severitatea percepută (convingerea pacientului în gravitatea afecțiuni / boli), beneficiile percepute (convingerea pacientului, că luarea de măsuri ar reduce o afecțiune sau amenințare / risc de boală), barierele percepute (aspectele negative potențiale, pe care le întâlnește pacientul legate de anumite acțiuni de asistență în sănătate), motivația de acțiune (strategiile care cresc disponibilitatea unui subiect de a acționa) și autoeficacitatea (încrederea individului că prin adoptarea unui anumit comportament de sănătate s-ar produce rezultatele scontate). În așa mod, convingerile de sensibilitate percepută scăzută, severitate percepută scăzută, beneficii percepute scăzute, bariere percepute ridicate și motivațiile de acțiune precare, se asociază cu diminuarea comportamentul de căutare, antrenare și aderență la procedeele de promovare a sănătății – diagnostic și tratament.

Studiile au raportat, că pacienții cu BP utilizează mai multe servicii de asistență medicală (spitalizări de urgență, consultații), comparativ cu populația generală, iar accesul la serviciile de sănătate pentru persoanele cu BP nu este întotdeauna ușor [39]. Din cercetările existente, reiese că

cele mai frecvente bariere în asistența medicală acordată pacienților cu BP sunt: diagnosticarea întârziată, lipsa serviciilor de asistență medicală adecvate, listele extinse de așteptare pentru serviciile de specialitate și costul îngrijirii. De asemenea, rămân lacune în cunoștințele pacienților despre boală, ceia ce influiențează accesul la asistența medicală pentru pacienții cu BP. Mai există și câteva aspecte de acces la seviciile medicale legate de furnizorul de sănătate: accesibilitatea, acceptabilitatea și disponibilitatea. Aceste aspecte legate de furnizor interacționează cu aspectele corespunzătoare legate de pacient: capacitatea de a percepe, de a căuta, de a ajunge, de a plăti și capacitatea de a se angaja în asistența medicală. Barierele în calea accesului la serviciile de asistență medicală pentru persoanele cu BP pot apărea în cadrul oricărui aspect prezentat mai sus - singure sau în combinație [39].

Rezultatele unui reviu, au arătat, că barierele pentru accesarea serviciilor de sănătate apar la două niveluri: bariere la nivel de persoană și bariere la nivel de sistem [39]. La nivel de persoană, pacienții cu BP întâmpină bariere în majoritatea aspectelor de acces, menționate anterior [8]. Aceste bariere includ capacitatea lor de a căuta servicii de îngrijire a sănătății și de a se angaja în asistența medicală.

În încheierea acestui capitol, este necesar de menționat, că rămân aspecte nerezolvate în relația BP–BCV. Astfel, teoria de patogenie comună este incertă - nu este clar în ce măsură BCV contribuie la inițierea sau accelerarea neurodegenerării din BP, iar mecanismele interacțiunii între ischemia subclinică și degenerarea dopaminergică rămân insuficient elucidate. Diagnosticul diferențial are și el limitări, distincția clinică și imagistică între BP pură și parkinsonismul vascular (PVasc), fiind adesea dificilă, în lipsa unor biomarkeri specifici pentru fenotipuri mixte degenerativ-vasculare. Iar rolul factorilor de risc vascular rămâne controversat, deoarece contribuția HTA, diabetului, dislipidemiei la progresia BP nu este complet definită și lipsește un consens privind impactul tratamentului vascular asupra evoluției BP. Implicarea leziunilor cerebrovasculare poate fi considerată deocamdată a fi una nespecifică, deoarece leziunile vasculare sunt frecvent întâlnite la vârstnici, iar corelația lor cu severitatea BP este variabilă și chiar contradictorie în studii. De asemeni, nu există criterii standardizate pentru cuantificarea impactului leziunilor vasculare asupra simptomatologiei bolii Parkinson. Cât privește tratamentul integrat, acesta este insuficient ghidat - nu există protocoale clare privind abordarea combinată a BP și comorbiditatății cardio- și cerebrovasculare vasculară, managementul cardiovascular, rămânând suboptimal în rândul pacienților cu boală Parkinson.

Sinteza capitolului 1

Boala Parkinson este cea mai frecventă tulburare de mișcare, ce are o prevalență crescută la persoanele în vârstă, dar poate afecta și subiecți de vârstă productivă. Este o boală progresivă și invalidizantă, cu impact asupra persoanei afectate, familiei și societății. Patogeneza bolii include mecanismele genetice care interacționează cu factorii biologici și de mediu. Contactul cu noxe de mediu, implicate în patogenia bolii Parkinson, este o actualitate a regiunilor preponderent rurale, agrare și a celor înalt industrializate. Relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară este complexă: ambele sunt înalt prevalente în populația vârstnică, ceea ce le face comorbide cu un potential de agravare a manifestărilor clinice și evoluției bolii. Relația dintre boala cerebrovasculară și boala Parkinson este mediată prin factorii de risc vascular, nu doar prin complicații cerebrovasculare, ci și prin mecanisme distincte. În eventualitatea plasării leziunilor vasculare în structurile cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkisonismului; și cu respectarea anumitor criterii predefinite pentru succesiunea în timp a evenimentului vascular cerebral și a debutului clinic al parkinsonismului – se conturează parkinsonismul secundar de origine vasculară. Neuroimagistic, comorbiditatea cerebrovasculară a bolii Parkinson este reprezentată foarte variat: de la focare ischemice teritoriale sau lacunare - clinic manifeste, la leziuni hiperintense ale substanței albe, dilatări perivasculare și microhemoragii – clinic silențioase. Suferința ischemică cronică invizibilă prin tehnici neuoimagistice convenționale, poate fi pusă în evidență prin tehnici de difuzie – DWI (diffusion weighted imaging). Pacienții cu boală Parkinson și membrii familiilor lor întâmpină bariere în accesarea serviciilor medicale, sunt stigmatizați, au cunoștințe, atitudini și practici deficiente. Studiile CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) sunt instrumente utile în evaluarea nesităților și barierelor, atât la nivel de beneficiari, cât și la nivel de prestatori de servicii medicale dedicate.

Totuși, relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară rămâne incomplet elucidată. Ipoteza unei patogenii comune este încă incertă, nefiind clar în ce măsură BCV contribuie la inițierea sau accelerarea neurodegenerării dopaminergice. Diagnosticul diferențial între BP și parkinsonismul vascular este limitat de absența biomarkerilor specifici pentru formele mixte. Rolul factorilor de risc vascular în progresia BP rămâne controversat, iar abordarea lor terapeutică în contextul bolii Parkinson nu este bine definit. Leziunile cerebrovasculare, frecvente la vârstnici, au o valoare predictivă variabilă pentru dezvoltarea și evoluția bolii Parkinson, în lipsa unor criterii standardizate de cuantificare. De asemenea, tratamentul integrat al acestor două entități, este insuficient conturat, neexistând protocoale clare pentru abordarea combinată a patologiei neurodegenerative și vasculare.

2. MATERIAL ȘI METODE

2.1 Caracteristica generală a cercetării

Cercetarea a fost realizată în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” și constă din câteva studii - componente:

Cercetarea a fost realizată în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „ Diomid Gherman” și constă din câteva studii - componente:

1. *Studiul aspectelor epidemiologice și medico-sociale ale pacienților cu boală Parkinson (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=1741) (studiul 1)* - a avut scopul de a analiza datele epidemiologice și medico – sociale ale cohortei de pacienți reprezentative pentru Republica Moldova.
2. *Studiul particularităților clinice ale pacienților cu parkinsonism și modificări cerebro-vasculare (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=409) (studiul 2)* - a avut scopul de a prezenta manifestările clinice și evolutive ale pacienților cu parkinsonism asociat cu modificări cerebrovasculare, fenotiparea parkinsonismului vascular, precum și fenotiparea pacienților în funcție de sindromul clinic dominant.
3. *Studiul particularităților clinice ale pacienților cu boală Parkinson asociată cu diferite tipuri de modificări cerebrovasculare (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=397) (studiul 3)* - a avut scopul de a prezenta manifestările clinice și evolutive ale pacienților cu boală Parkinson asociată cu modificări cerebrovasculare, comparativ cu pacienții cu boală Parkinson fără modificări cerebrovasculare.
4. *Studiul factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson (L1=397, L0=306) (studiul 4)* - a avut scopul de a analiza frecvența factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson versus control.
5. *Studiul modificărilor neuroimagistice ale pacienților cu boală Parkinson (L1=160, L0=555) (studiul 5)* - a avut scopul de a analiza modificările neuroimagistice cerebrovasculare (macrostructurale și microstructurale (difuzie)) și neurodegenerative la pacienții cu boală Parkinson versus control.
6. *Studiul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) al medicilor (L1=105) și al pacienților (L2=103) referitor la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova (studiul 6)* - a avut scopul de a analiza cunoștințele, atitudinile și practicile pacienților și medicilor referitor la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova, pentru depistarea necesităților și barierelor pe care ei le întâmpină în sistemul de sănătate al Republicii Moldova.

Întru determinarea numărului necesar de unități de observație, pentru fiecare studiu în parte, au fost utilizate formule de calcul. Ele sunt prezentate în cadrul fiecărui capitol.

De asemenea, fiecare studiu - component al cercetării a avut criterii separate de includere și de excludere. Studiile-componente ale cercetării sunt prezentate în figura 2.1.

Figura 2.1. Design-ul cercetării

2.2 Metodele de cercetare

Metodele clinice:

Pentru evaluarea clinică desfășurată au fost ulilizate o serie de chestionare: chestionarul semistructurat al pacienților cu boală Parkinson, scala UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) 1, 2, 3 și 4, Scala NMS (Non-Motor Symptome Scale), scala SCOPA-PS (Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychosocial Functioning), chestionarul PDQ39 (The Parkinson's Disease Questionnaire), scala MoCA (Montreal Cognitive Assesment Scale), chestionarul pentru depresie Beck, chestionarul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) pentru medici și pacienți referitor la managementul bolii Parkinson.

Chestionarul semistructurat al pacientului cu boală Parkinson oferă informații despre: date demografice (anul nașterii, vârsta la înrolarea în studiu, sexul, statutul matrimonial, mediul de trai, încadrarea profesională, studiile pacientului), prezența factorilor de risc vascular (HTA, dislipidemie, DZ, obezitate, fibrilație atrială, istoric familial de boală cerebro - sau cardio-vasculară, statutul de fumător, migrenă, boală cronică de rinichi, artrită reumatoidă / LES / utilizare de medicamente steroide, boală mentală severă / utilizarea de antipsihotice atipice) [116], markerii de risc ai BP (expunerea la factori toxici de mediu, DZ tip II) [259], vârsta la debutul bolii, durata bolii, particularități ale debutului bolii: rapiditatea debutului (acut progresiv, întârziat progresiv,

insidios, în trepte), simptomul dominant al debutului (tremor / bradikinezie sau mixt), localizarea simptomului de debut (membre superioare / inferioare, hemicorpul drept / stâng), prezența / absența complicațiilor motorii (diskinezii, fluctuații motorii), latența dezvoltării lor în raport cu durata bolii și durata administrării levodopei, medicația (medicamentele dopaminergice utilizate, doza diurnă echivalentă de levodopa (LEDD – Levodopa Equivalent Daily Dose), calculată în baza factorilor de conversie [260], medicația non-dopaminergică.

Scala UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) este o scală specializată de evaluare a pacienților cu boală Parkinson, care cuprinde chestionare administrate de către medic, chestionare auto - administrate de către pacient și formular pentru examinarea obiectivă de către medic a diferitor parametri motori pe segmente specifice ale corpului (ex: mâna dreaptă, mâna stângă, piciorul drept, piciorul stâng, etc.). Subscalele UPDRS sunt: UPDRS_1 (Aspecte non-motorii ale activităților cotidiene), UPDRS_2 (Aspecte motorii ale activităților cotidiene), UPDRS_3 (Examinarea motorie obiectivă, realizată de către medic), UPDRS_4 (Complicațiile motorii). Subscala UPDRS_3 permite determinarea fenotipului dominant al bolii în baza scorurilor derivate: tremor-scor (TrScor), akinetic-rigid-scor (ARScor). Raportul tremor-scor / akinetic-rigid-scor (TrScor/ARScor) indică un fenotip tremor-dominant dacă TrScor/ARScor este > 1.16, un fenotip intermediar dacă TrScor/ARScor este de 0.9-1.15 și un fenotip akinetic-rigid, dacă TrScor/ARScor este < 0.8 [261]. Scorul UPDRS_3 permite determinarea severității parkinsonismului: UPDRS_3 ≥ 32 semnifică un parkinsonism ușor exprimat, UPDRS_3 egal cu 33–58 – semnifică un parkinsonism moderat exprimat, iar UPDRS_3 ≥ 59 semnifică un parkinsonism sever exprimat [262]. (Anexa 2.1).

Scala Simptomelor Non Motorii NMS (Non-Motor Symptome Scale) are câteva componente: NMS 1- Simptome cardiovasculare inclusiv căderi, NMS 2 - Tulburări de somn / fatigabilitate, NMS 3 - Tulburări de dispoziție / apatie, NMS 4 - Tulburări de percepție / halucinații, NMS 5 - Tulburări de atenție / memorie, NMS 6 - Simptome gastrointestinale, NMS 7 - Simptome urinare, NMS 8 - Disfuncție sexuală, NMS 9 - Diverse (durere, transpirație, pierdere ponderlă, etc.). Un scor NMS total egal cu 0 – indică absența simptomelor non motorii (SNM); NMS total 1–20 – indică SNM ușoare; un scor NMS total 21–40 indică SNM moderate; un scor NMS 41–70 – indică SNM severe; iar un scor NMS total ≥71 – indică SNM foarte severe [263]. (Anexa 2.2).

Chestionarul PDQ39 (The Parkinson's Disease Questionnaire). Acest chestionar evaluează cât de des persoanele cu BP întâmpină dificultăți în diferite domenii ale vieții cotidiene, inclusiv relațiile, situațiile sociale și comunicarea. Scorul total (între 0 și 156) reprezintă suma scorurilor pentru cele 39 întrebări (cuantificate între 0 și 4). Rezultatul poate fi utilizat ca și scor total, cifra mai mare indicând o afectare a calității vieții mai exprimată, sau ca și cifră procentuală

care indică cota parte de calitate a vieții afectată (0-100%), cifra mai mare indicând o afectare a calității vieții mai exprimată [264], [264], [265] (Anexa 2.3).

Chestionarul SCOPA PS (Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychosocial Functioning) determină povara psiho-socială a bolii. Poate avea un punctaj maxim de 33 de puncte, cifra mai mare indicând o funcționare psihosocială mai proastă [266] (Anexa 2.4).

Chestionarul MoCA (Montreal Cognitive Assesment Scale) servește pentru evaluarea prezenței și a gradului tulburărilor cognitive. Scala MoCA are câteva sub-scale: MoCA vizuo-spațial, MoCA denumire, MoCA atenție, MoCA limbaj, MoCA abstractizare, MoCA reamintire, MoCA orientare. Un scor MoCA total între 27 și 30 puncte indică absența tulburărilor cognitive, un scor MoCA total 18-26 – indică o tulburare cognitivă minoră, un scor MoCA total 11-17 – indică o demență ușoară, un scor MoCA total 6-10 – indică o demență moderată, iar un scor MoCA total ≤ 5 – indică o demență severă [267] (Anexa 2.5).

Chestionarul Beck permite cuantificarea depresiei. Un scor Beck de 0 - 13 – indică o depresie minimă; un scor 14 - 19 – indică o depresie ușoară; un scor 20 - 28 – indică o depresie moderată, iar un scor 29 - 63 – indică o depresie severă [268] (Anexa 2.6).

Scala de apatie. Apatia este un sentiment de indiferență, lipsă de interes sau motivație pentru activități, care nu poate fi atribuită nivelului scăzut de conștiență, deficienței cognitive sau suferinței emoționale. Scala de apatie are un punctaj maxim de 44 puncte, cifra mai mare indicând un grad mai mare de apatie [269] (Anexa 2.7).

Scala vizuală analogică pentru durere. Scala vizuală analogică măsoară intensitatea durerii. Instrumentul este o linie de 10 cm cu două puncte finale, reprezentând: 0 - fără durere, iar 10 - durere maximal de severă. Pacientului își evaluează nivelul de durere, punând un semn pe linie [270].

Chestionarul-calculator QRISK3. Utilizând datele introduse (vârstă, sex, etnie, statutul de fumător, prezența sau absența diabetului zaharat, prezența infarctului miocardic la o rudă de gradul I la o vârstă <60 ani, prezența bolii renale cronice stadiul II, IV sau V, prezența fibrilației atriale, utilizarea tratamentului antihipertensiv, prezența migrenei, artritei reumatoide, lupusului eritematos, bolii mentale severe, utilizarea medicamentelor antipsihotice atipice, utilizarea medicamentelor steroide, prezența disfuncției erectile cu tratament, rata cholesterol total / colesterol LDL, valoarea tensiunii arteriale, înălțime și masa corporală) chestionarul-calculator QRISK3 determină riscul relativ de evenimente cardio- sau cerebro-vasculare [88].

Chestionarul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) pentru medici și pacienți referitor la managementul bolii Parkinson a fost elaborat de către autorul acestei cercetări, fiind validat anterior [251], [252], [248], [271]. Chestionarul pentru pacienți cuprinde întrebări închise și

deschise, cu complement simplu și multiplu, care reflectă cunoștințele pacientului cu BP despre natura bolii Parkinson și tratamentul acesteia, atitudinile lui față de boală și managementul ei, practicile referitoare la tratament, barierele pe care le întâmpină în managementul bolii sale, sugestiile propuse de pacient pentru contracararea barierelor din cadrul managementului bolii Parkinson în Republica Moldova. Chestionarul pentru medici constă din întrebări închise și deschise, cu complement simplu și multiplu, care se referă la cunoștințele medicului legate de diagnosticul, evoluția și tratamentul bolii Parkinson, atitudinile sale referitoare la managementul pacienților, practicile de tratament și evidență a pacienților cu BP, barierele medicilor întâlnite în managementul pacienților cu BP în Republica Moldova, necesitățile acestora pentru depășirea barierelor și sugestiile pe care le au pentru contracararea barierelor existente (Anexa 2.8, Anexa 2.9).

Metodele instrumentale:

Doplerografia duplex a vaselor extra-craniene a permis localizarea stenozei – determinarea vasului afectat și determinarea gradului stenozei conform criteriilor ECST (European Carotid Surgery Trial): în care o stenoză locală ≤ 64 % - este interpretată drept stenoză ușoară, o stenoză locală de 65% - 81% – este calificată drept stenoză moderată, iar o stenoză locală de 82% - 99% - este calificată drept stenoză severă [272].

Rezonanța magnetică cerebrală 1.5Tesla, a permis identificarea, localizarea și cuantificarea severității leziunilor vasculare cerebrale – focare gliotice, infarcte lacunare, accidente vasculare ischemice, dilatarea spațiilor perivasculare, adâncirea fisurilor cerebrale, dilatarea sistemului ventricular, microhemoragii. Metoda IRM difuzie a permis cuantificarea indicatorilor ischemiei cronice non-vizibile la imageria tradițională – coeficintul de difuzie DWI și coeficientul aparent de difuzie ADC.

2.3 Metodele matematice

Metodele statistice utilizate în cercetare au fost corelaționate scopului și metodologiei de cercetare pentru fiecare studiu separat. Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului soft-ware Epi Info Stat, utilizînd: media, eroarea standard, testul student pentru diferențele dintre grupe, luând în consideraţie valorile $p<0.05$ și coeficientul Person pentru stabilirea gradului de corelaţie. Toate variabilele continui au fost evaluate pentru a determina normalitatea distribuţiei, în lipsa unei distribuții normale a valiabilelor, au fost aplicate teste neparametrice (U Man – Whitney).

Diferenţele între două şi mai multe grupe de variabile continui au fost analizate cu ajutorul metodei ANOVA cu ajustarea pentru multiple comparaţii Bonferoni, iar pentru evaluarea posibililor factori cu influenţă asupra rezultatului final (covariabile) testul ANCOVA, pentru

variabile multiple testul MANOVA şi respectiv MANCOVA. Analiza statistică s-a efectuat în câteva etape conform design-ului cercetării. Rezultatele obținute sunt prezentate în continuare în tabele, grafice, diagrame.

Sinteza capitolului 2:

Pentru atingerea obiectivelor cercetării au fost concepute și realizate șase sub-studii, întru evaluarea aspectelor epidemiologice și medico-sociale, clinice, neuroimagistice și de evoluție ale pacienților cu boală Parkinson și modificări cerebrovasculare. Aplicarea metodelor clinice a permis elucidarea aspectelor demografice generale și a particularităților clinice ale bolii. Metoda neuroimagistică a permis evaluarea leziunilor vasculare macrostructurale și a markerilor ischemiei cronice non-vizibile prin imageria tradițională. Aplicarea chestionarelor CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) a permis evaluarea cunoștințelor, atitudinilor, practicilor, necesităților și barierelor pacienților și medicilor în primirea și acordarea, respectiv, a serviciilor medicale referitoare la boala Parkinson.

3. STUDIUL ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ȘI MEDICO – SOCIALE ALE BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Se cunoaște că boala Parkinson manifestă variații mari în funcție de areal, etnie, vârstă, sex, etc. La nivel internațional, prevalența bolii este în creștere [38]. În multe țări cu venituri mici și mijlocii, există o lipsă de date epidemiologico-demografice. În interiorul țărilor, există diferențe (etnice sau de altă natură), în ceea ce privește riscul de îmbolnăvire. Dar, aceste diferențe ar putea reflecta și accesul diferențiat la serviciile de sănătate și îngrijire. Pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a unor tipuri de cancer există deja stabilite strategii de sănătate publică. În acest context, bolile neurodegenerative cronice, precum boala Parkinson, ar trebui să capete o prioritate tot mai mare și bine meritată pentru sistemele de sănătate. Strategiile de prevenire ar trebui să abordeze prevenirea primară în populație, prevenirea secundară la persoanele cu risc ridicat de boală și prevenirea terțiară la persoane care au făcut deja boala, prin terapii de modificare a cursului bolii Parkinson.

Astfel, în privința geografiei bolii Parkinson, se cunoaște că există variații marcante în prevalența bolii între țări cu venituri mari și medii / mici; dar nu este clar, în ce măsură aceste diferențe pot fi atribuite factorilor genetici, de mediu sau celor metodologici; nu se cunoaște dacă există diferențe etnice ale patologiei cu corpi Lewy între țările cu venituri mari și medii / mici; deci, sunt necesare studii privind diferite populații cu ajustare pentru vârstă, sex și factori ocupaționali [273].

Cât privește sexul biologic, se cunoaște că bărbații au o incidență și o prevalență mai mare a bolii Parkinson; dar nu este clar ce ar putea explica diferența de sex – ea este de ordin biologic (factori genetici sau patofiziologie determinată de mediu) sau este rezultatul erorilor de măsurare (diferențe de acces sau de utilizare a asistenței medicale).

Studiile sugerează, că ar exista diferențe în riscul de boala Parkinson în funcție de rasă și etnie, dar nu se cunoaște cât de mult această diferență reflectă variaţiile geografice ale mediului, accesul sau utilizarea serviciilor de îngrijire și sănătate [274].

Este cunoscut că Boala Parkinson crește odată cu avansarea în vârstă; nu este clar dacă această asociere este liniară sau exponenţială și nu se cunoaşe care aspecte ale îmbătrânirii stau la baza acestui fapt - factori dependenți de timp sau vulnerabilitatea neuronală legată de vârstă; deaceea sunt necesare studii epidemiologice, clinice și patologice care compară pacienții tineri cu cei vârstnici, pentru a identifica diferențele în expuneri, comportamente și genotip, precum și studii de laborator ale bolii Parkinson pe modele animale, pentru compararea modelelor mai în vârstă cu cele mai tinere pentru a determina efectele legate de vârstă.

Cu privire la statutul socio-economic, nu se cunoaște dacă acesta ar avea vreun efect asupra riscului de boală Parkinson – în studii, statutul socio-economic nu a fost constant asociat cu boala Parkinson. Nu este clar, de ce nu există o influența certă a statutului socio-economic, în ciuda patternului social clar pentru expunerea la fumat sau alte toxice. Deaceia, sunt necesare studii internaționale cu protocoale uniforme pentru a evalua rolul statutului socio-economic în boala Parkinson și a examina diferite asocieri ale acestui statut cu alți factori de risc [275].

În privința factorilor de risc non-genetici, se cunosc factori extrinseci direct asociați cu boala Parkinson - pesticide și solvenți clorurați. Ocupații asociate cu expunerea la substanțe toxice (agricultură sau sudare), se asociază cu un risc mai mare de boală Parkinson. În același timp, starea hipo-estrogenică la femei (menopauză chirurgicală precoce), uratul seric crescut, consumul sporit de lactate, consumul de cafea, fumatul, activitate fizică se asociază cu un risc redus de boală Parkinson, sugerând efectele lor protectoare. Interacțiunile complexe ale predispoziției genetice cu vârsta, sexul, rasa și etnia nu sunt clare, deci sunt necesare studii ale caracteristicilor prodromale ale bolii Parkinson, ale condițiilor comorbide și de mediu, studii ale factorilor genetici și non-genetici ai bolii Parkinson, care ar permite elucidarea mecanismelor leziunii neuronale.

Studiul aspectelor epidemiologice și medico – sociale ale pacienților cu boală Parkinson din actuala cercetare a fost realizat în baza analizei cohortei naționale de pacienți cu boală Parkinson. Cohorta națională a fost constituită din pacienții cu boală Parkinson incluși în Registrul Instituțional al pacienților cu tulburări de mișcare - pacienții cu adresare de sinestătătoare sau direcționați din teritoriu către cabinetul specializat în tulburări de mișcare al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Acest studiu și-a propus, cercetarea aspectelor demografice ale pacienților cu boală Parkinson, studiul stărilor comorbide ale acestor pacienți – neuropsihiatrice și cardiovasculare, precum și studiul încadrării în sistemul de sănătate prin beneficierea de tratament specific bolii Parkinson și tratament al comorbidităților studiate.

3.1 Metodologia de cercetare

Cei 1741 subiecți, au fost selectați în baza criteriilor de includere și excludere

Criterii de includere:

1. Pacient cu parkinsonism (bradikinezie plus tremor de repaos și / sau rigiditate)
2. Pacient cooperant
3. Acord informat

Criterii de excludere:

1. Pacient cu parkinsonism atipic și parkinsonism secundar non-vascular
2. Pacient necooperant

3. Lipsa acordului informat

Includerea pacienților în cohorta națională de cercetare a fost efectuată în două etape: prima etapă - identificarea și evaluarea corespunderii cu criteriile de includere în studiu; a doua etapă - examinarea pacienților și aplicarea chestionarelor de evaluare. Pentru înrolarea în studiu, pacienții au fost identificați din diferite surse: Registrul Instituțional INN al pacienților cu tulburări de mișcare (pacienți care au fost anterior consultați în cadrul cabinetului specializat în tulburări de mișcare al INN), Sistemul Informațional Spitalicesc INN Hipocrate (pacienți consultați ambulator în alte cabinete specializate sau spitalizați în secțiile Institutului de Neurologie și Neurochirurgie cu cod diagnostic primar sau secundar de tulburări de mișcare). Înrolarea pacienților a fost efectuată prin metoda activă (pacienți telefonați și invitați pentru cercetare) și pasivă (pacienții cu adresare de sinestătătoare sau direcționați de către neurologii din teritoriu pentru examinare, confirmarea diagnosticului sau ajustarea tratamentului). Pentru corespunderea cu criteriile de includere în studiu au fost analizați 2345 subiecți, dintre care, în cercetare au fost incluși doar cei care au avut diagnosticul confirmat, au dat acordul informat pentru cercetare, au avut completate chestionarele de evaluare și fișa statistică.

Metode de studiu:

A fost utilizată ***metoda clinică*** - aplicarea chestionarului semistructurat pentru pacienții cu BP și evaluarea obiectivă neurologică pentru a determina:

- Datele demografice: anul nașterii, vârsta intrării în studiu, sexul, statutul matrimonial, mediul de reședință, contactul cu substanțe toxice, tipul studiilor, încadrarea profesională, capacitatea declarată de muncă / activități;
- Durata bolii, vârsta la debutul bolii;
- Tipul bolii: în baza scalei UPDRS_3_OFF, secțiunea motorie la prima adresare, prin raportul tremor-scor / akinetic-rigid-scor (TrScor/ARScor), cu determinarea tipului parkinsonismului (tremor-dominant (TrScor/ARScor ≥ 1.16), intermediar (TrScor/ARScor 0.9-1.15), akinetic-rigid (TrScor/ARScor ≤ 0.8) [261];
- Severitatea bolii: în baza scorului UPDRS_3_OFF secțiunea motorie la prima adresare în fază OFF (≥ 32 – parkinsonism ușor exprimat, [33–58] – parkinsonism moderat exprimat, ≥ 59 parkinsonism sever exprimat) [262];
- Complicații motorii: diskinezii, fluctuații motorii (prezența lor);
- Medicația dopaminergică utilizată;
- Gradul de certitudine al diagnosticului de BP: certă sau probabilă, utilizând criteriile absolute ale bolii Parkinson, criteriile de susținere, steguleţele roșii, criteriile de excludere [276];

- Istoricul familial de boală Parkinson sau altă tulburare de mișcare;
- Prezența factorilor de risc vascular / comorbidităților vasculare (HTA, dislipidemie, DZ, obezitate, fibrilație atrială, istoric familial de boală cerebro- sau cardio-vasculară, statutul de fumător);
- Prezența comorbidităților neuropsihiatrice: depresa, axietatea (autoraportate);
- Administrarea / non-administrarea tratamentului pentru co-morbiditățile vasculare și neuropsihiatrice.

Calculul numărului minim de pacienți necesari:

Prevalența BP standartizată pe vârste în România este de 0.4% (0.3 – 0.5%) [43]. n = 1.962 X 0.004 (1 – 0.004) / $0{,}002^2$ = 957p.; deci, acesta ar fi numărul minim de pacienți pentru cohorta națională a pacienților cu boală Parkinson.

3.2 Caracteristica generală a pacienților lotului de studiu

Pentru studiul aspectelor epidemiologice și medico-sociale au fost incluși 1741 pacienți dintre care 45.1% (786) femei și 54.9% (955) bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 69.33±7.62 ani; 11.3% (197) dintre ei mai tineri de 60 ani (<60ani), iar 88.7% (1544) mai în vârstă de 60 ani (>60ani) (Anexa 3.1, Anexa 3.2).

În mediu debutul bolii pacienților din acest studiu s-a produs la vârsta de 60.31±5.54 ani. La 6.8% (119) pacienți debutul bolii s-a produs până la vârsta de 50 ani, iar 93.2% (1622) – după vârsta de 50 ani. Rezidenți ai mediului urban au fost 53.9% (939) pacienți, iar ai mediului rural – 46.1% (802) pacienți.

Conform statutului matrimonial: căsătoriți au fost 45.7% (796), divorțați – 29.2% (509), văduvi – 20% (349), celibatari – 5% (87) pacienți.

Majoritatea pacienților au avut studii medii speciale – 68.3% (1189); studii medii au avut 7% (121) pacienți, iar studii superioare – 24.8% (431) pacienți. Numărul mediu de ani de educație a constituit 11.82±2.27 ani.

Conform statutului ocupațional, cei mai mulți pacienți au fost pensionari – 76.9% (1339); angajați au fost 10.3% (180), neangajați – 4.8% (84), șomeri – 0.4% (7) pacienți; deținători de grad de dizabilitate – 7.5% (131) pacienți.

La 18.9% (329) dintre pacienții acestui lot de studiu a fost constatat contactul cu substanțe toxice. Acesta a fost semnalat semnificativ mai frecvent la pacienții rezidenți ai mediului rural comparativ cu pacienții rezidenți ai mediului urban (24.69% (197) vs. 13.95% (130), $p<0.05$). Caracteristicile demografice ale lotului de studiu sunt prezentate în Figura 3.1.

Figura 3.1. Caracteristicile demografice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale* (%).

A fost studiată capacitatea de muncă sau activități zilnice auto-declarată (de către pacient). Cei mai mulți (41% (714)) pacienți au declarat că sunt inapți de muncă pe motivul patologei studiate.

Conform duratei bolii, pacienții au fost divizați în trei grupuri: durata bolii <5 ani – 32.2% (560), durata bolii 5 - 10 ani – 31.5% (549) și durata bolii >10 ani – 36.3% (632) pacienți. Durata medie a bolii a pacienților din acest studiu a fost de 9.02±5.58 ani.

Conform severității bolii (în baza scorului UPDRS_3_OFF), pacienții s-au divizat în pacienți cu formă ușoară – 21.7% (378), formă moderată – 31% (540) și formă severă de boală – 47.3% (823) pacienți. După cum se vede din figură s-a stabilit că cei mai mulți subiecți din cohorta națională au prezentat formă severă de boală Parkinson.

Fenotipul akinetic-rigid al bolii a fost cel mai frecvent în acest lot de studiu – 53.2% (927) pacienți; fenotip tremorigen au avut 23% (400), iar intermediar – 23.8% (414) pacienți. Fluctuații motorii au avut 43.7% (760) pacienți, iar diskinezii – 39.6% (689) pacienți.

Caracteristicile clinice ale pacienților lotului de studiu sunt prezentate în Figura 3.2.

Figura 3.2. Caracteristicile clinice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* (%).

Conform Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova, la începutul anului 2023 locuiau 598,3 mii de persoane în vârstă de peste 60 ani [277]. Din datele literaturii de specialitate cunoaștem că boala Parkinson afectează cca 1 % din populația de peste 65 ani [278]. Deci, cei 1741 pacienți care s-au adresat pentru consultații în centrul de nivel terțiar Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, și care au format acest lot de studiu, reprezintă cca o treime din numărul estimativ de pacienți cu boală Parkinson din Republica Moldova – un lot suficient de reprezentativ. Studiile anterioare stipulează că riscul bărbaților de a dezvolta BP este de două ori mai mare decât cel al femeilor [49]. În cadrul actualului studiu s-a constatat un raport de afectare bărbați : femei de 1.22 : 1 – o rată similară cu cea descrisă în literatura de specialitate și care variază între 1.2:1 – 1.5:1 și 2:1 [279]. Majoritatea persoanelor cu boală Parkinson dezvoltă boala după vârsta de 60 de ani [280], deși aproximativ 5 - 10% pacienți au un debut al bolii înainte de vârsta de 50 de ani.

Rezultatele studiului curent, în acest sens, reproduc rezultatele existente, pacienții, având un debut al bolii în jurul vârstei de 60 ani (60.31±5.54 ani), iar cota parte a celor cu debut al bolii până la vârsta de 50 ani, fiind de 6.8%. În mod firesc, majoritatea pacienților acestui studiu au fost de vârstă pensionară (76.9%), iar 7.5% pacienți au deținut grad de dizabilitate. Doar 23.8% din pacienți nu au menționat restricții pentru muncă sau activități, or cunoaștem, că boala Parkinson are ca și rezultat rate înalte de dizabilitate și, respectiv - nevoie de îngrijire. Inapți de activități s-au declarat 41% din pacienții acestui lot de studiu – o cotă semnificativă a pacienților cu boală Parkinson – ceea ce indică necesitatea alocării resurselor financiare și umane (asistenți personali) pentru pacienții cu BP. La nivel global (2019) s-a estimat că boala a dus la 5.8 milioane de ani de viață ajustați pentru dizabilități (DALY) [44]. În studiul curent, cotele parte ale pacienților proveniți din mediile urban și rural au fost similare (53.9% și 46.1%, respectiv), indicând un acces echilibrat pentru rezidenții mediului urban și rural la serviciul de sănătate. Ținând cont de specificul economiei țării (agrară), dar și de datele literaturii despre markeri de risc ai bolii Parkinson [259], a fost studiat contactul pacienților cu substanțe nocive. Acesta a fost raportat aproape dublu de către rezidenții mediului rural (24.69%), comparativ cu rezidenții mediului urban (13.95%) și preponderent la bărbați (24.4%) comparativ cu femeile studiului (12.2%). Acest lucru indică necesitatea de măsuri de informare suplimentare în această populație specifică – bărbați-rezidenți ai mediului rural – referitor la riscurile contactării cu substanțe nocive, dar și oferirea de mijloace de protecție din partea angajatorilor pentru protejarea de noxele profesionale, atunci când ocupația persoanei presupune un astfel de contact. Unele cercetări din domeniu constată incidențe crescute ale BP în țările înalt industrializate [55], în timp ce altele raportează impactul practicării agriculturii și contactului cu ierbicide și pesticide asupra incidenței BP din astfel de țări / localități [56].

Boala Parkinson poate dura 20 - 25 ani (a fost raportat chiar și un caz cu supraviețuire la 49 ani de boală) [281], oricum la cca 10 ani de evoluție, majoritatea pacienților vor avea deja cel puțin o problemă majoră, precum demență sau o dizabilitate fizică. Din acest punct de vedere, pacienții acestui lot de studiu, pentru care a fost stabilită o durată medie a bolii de 9.02±5.58 ani, pot fi considerați reprezentativi pentru toate manifestările și complicațiile bolii Parkinson. În plus, cca jumătate dintre pacienții examinați (47.3%) au avut boală severă în baza scorului UPDRS motor.

Conform datelor literaturii, cel mai frecvent fenotip întâlnit este cel akinetic – rigid (59 – 75%), celelalte fenotipuri întâlnindu-se mai rar (tremorigen – 5 - 32%, iar intermediar – 9-31%), cu modificarea coraporturilor în timp [282]. Cercetarea curentă a stabilit o pondere a fenotipului akinetic de 53.2% printre pacienții lotului de studiu, și cote similare între ele pentru fenotipurile

tremorigen și intermediar (23% și 23.8%, respectiv). Din totalitatea pacienților examinați, 43.7% s-au prezentat cu complicații motorii, iar 39.6% - cu diskinezii. Datele literaturii de specialitate sugerează că la 4-6 ani de la inițierea tratamentului 40% dintre pacienți vor dezvolta deja aceste complicații, autoraportarea complicațiilor motorii fiind încă mai frecventă – până la 67% dintre pacienți [283].

Rata înaltă de boală severă din acest studiu și prevalarea fenotipului akinetic, care se asociază, de obicei, cu o evoluție mai malignă, s-ar putea să reflecte specificul de referire a acestor pacienți către un centru terțiar, dar, în același timp semnifică necesitatea alocării mai multor resurse unui număr substanțial de pacienți pentru un management adecvat al bolii lor.

Un nivel ridicat de inteligență sau instruire a fost raportat drept factor de risc pentru BP [51], posibil prin stitul de viață, complexitatea ocupațională și nivelul de stres. În studiul curent, doar 24.8% dintre pacienții examinați au avut studii superioare; majoritatea au avut studii medii speciale, iar o minoritate de pacienți (7%) au avut doar studii medii. Nivelul de instruire corelează, de obicei, cu gradul de înțelegere a bolii, căutarea activă a serviciilor medicale și complianță. Rata joasă de studii, probabil, că poate fi considerat drept unul dintre factorii care a influențat rata joasă a administrării unor tratamente. Ratele de anxietate și depresie au fost înalte (39.2% și 54.1%, respectiv), doar o mică parte dintre pacienți (30%), recurgând la remedii medicamentoase pentru tratamentul acestora. Din datele literaturii cunoaștem că, simptomele neuropsihiatrice de anxietate și depresie sunt cele mai răspândite simptome non-motorii ale bolii Parkinson, cu prevalențe raportate de 45 și 56%, respectiv [117].

În lotul de cercetare, diagnostic de *boală Parkinson certă* au primit 98.2% (1709) pacienți, de *boală Parkinson probabilă* – 0.6% (11) pacienți și de *parkinsonism vascular* (PVasc) – 1.2% (21) pacienți.

Tratamentul administrat de pacienți a fost dominat de levodopa, urmată de trihexyphenidyl, apoi de agoniști de dopamină și amantadină, după cum este prezentat în continuare: *levodopa* - 99% (1723) pacienți; t*rihexyphenidyl* -19.2% (335) pacienți, a*gonişti de dopamină* -16.1% (280 pacienți, a*mantadină* -13.1% (228) pacienți. Efectele negative ale administrării trihexyphenidylului au fost publicate anterior [284].

Pentru toate medicamente dopaminergice utilizate, au fost calculate dozele medii diurne, obținându-se următoarele date: *doza medie unică de levodopa* -208.51±52.79 mg, d*oza maximă diurnă de levodopa* - 1045.69±574.06 mg/zi, n*umărul mediu de prize de levodopa în zi* - 4.76±2.04 prize/zi, d*oza maximă diurnă de agonist* (Pramipexol cu eliberare prelungită) - .84±0.75 mg/zi, d*oza maximă diurnă de amantadină* -226.99±84.73 mg/zi, d*oza echivalentă diurnă de levodopa* (LEDD) - 1072.48±575.98 mg/zi.

În lotul de cercetare au fost evaluate *comorbidităţile neuro-psihiatrice.* Depresie au prezentat 54.1% (942), iar anxietate – 39.2% (683) pacienţi. A fost stabilită o discrepanţă între frecvenţa tulburării neuro-psihiatrice prezente la pacienţi şi frecvenţa administrării tratamentului specific anxiolitic-antidepresiv. Astfel, numai 30% (522) pacienţi din acest lot de studiu au raportat management medicamentos al acestor comorbidităţi (Figura 3.3).

Figura 3.3. Comorbiditatea neuro-psihiatrică şi tratamentul acesteia la pacienţii lotului *Aspecte epidemiologice şi medico-sociale* (%).

Management medicamentos al constipaţiilor au raportat o proporţie mare dintre pacienţi - 61.4% (1069), constipaţiile fiind implicate în farmakocinetica levodopei, cu efect de diminuare a biodisponibilităţii acesteia.

După cum se vede din Figura 3.4 managementul medicamentos dopaminergic al pacienţilor a fost insuficient. Fenotip tremorigen al bolii au avut 23% (400), dar tratament cu agonişti de dopamină au administrat doar 16.1% (280) dintre ei; diskinezii au avut 39.6% (689) pacienţi dar tratament antidiskinetic au administrat doar 13.1% (228) pacienţi.

Figura 3.4. Frecvenţa tratamentelor dopaminergice specifice la pacienţii lotului *Aspecte epidemiologice şi medico-sociale* (%).

Motivele pentru discrepanța dintre fenomenul constatat și farmacoterapia acestuia, ar putea fi diferite - legate de pacient (aderență la tratament, cunoștințe insuficiente despre boală și tratament) sau medici (ne-indicare) și sistem medical (disponibilitatea medicamentelor și procedurilor în țară).

Factorii ereditari sunt importanți în boala Parkinson. La o parte din pacienții lotului cercetat a fost constatat istoric familial de boală Parkinson sau de altă boală extrapiramidală, după cum urmează: i*storic familial de boală Parkinson* - 11.7% (204) pacienți, i*storic familial de altă boală extrapiramidală* - 4.9% (85) pacienți.

Factorii de risc vascular au fost prezenți la 72.6% (1264) dintre pacienții acestui lot de studiu. În ordine descrescătoare ei au fost reprezentați de: hipertensiune arterială (HTA), dislipidemie, boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral (AVC), diabet zaharat (DZ), fibrilație atrială (FA), infarct de miocard (IM), fumat și istoric familial de AVC (Figura 3.5).

Figura 3.5. Frecvența factorilor de risc vascular prezenți la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale* (%).

Managementul medicamentos al factorilor de risc vascular s-a constatat a fi insuficient. În timp ce suferinzi de HTA au fost 60.7% (1057) pacienți, tratament hipotensiv au administrat doar 29.6% (516). Pacienți cu dislipidemie au fost 43% (749), dar tratament hipolipemiant au administrat doar 14.1% (245). Pacienți cu FA au fost 10.9% (190), însă tratament anticoagulant au administrat doar 8.5% (148) pacienți (Figura 3.6).

Figura 3.6. Comorbiditățile cardiovasculare și tratamentul acestora la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* (%).

Comorbiditatea cardiovasculară este frecvent prezentă în populația vârstnică, iar pacienții cu boală Parkinson fac parte din această categorie. În studiul curent, factorii de risc vascular au fost constatați la 72.6% dintre pacienții studiați. Frecvența înaltă a factorilor de risc vascular la pacienții cu BP din acest studiu, indică necesitatea unei vigilențe sporite pentru diagnosticarea activă a lor la acest contingent de pacienți pentru un management corespunzător. Mulți factori de risc vascular au fost studiați în relație cu boala Parkinson, dar numai diabetul zaharat de tip 2 a fost identificat ca un posibil factor de risc pentru dezvoltarea bolii Parkinson și, care, deasemenea, pare să fie asociat cu o progresie mai rapidă a bolii [285]. În același timp, pentru majoritatea factorilor de risc vascular (hipertensiune, dislipidemie, obezitate) în studii au fost raportate riscuri mai mari de boală Parkinson, decât în populația generală. Studiul curent demonstrează o rată scăzută de administrare a tratamentelor cardiovasculare, ceea ce semnalează despre necesitatea educării populației pentru sănătate, promovarea tratamentului factorilor de risc vascular și monitorizarea strictă a acestuia. Neaderarea la medicamente este o problemă critică în managementul factorilor de risc vascular. În literatura de specialitate, administrarea a 80% sau mai multe din medicamentele prescrise, este considerată drept o aderență bună [286]. O cercetare a 4783 pacienţii cu hipertensiune arterială, a constatat că 2% dintre pacienți nu au acceptat deloc tratamentul, iar circa jumătate pacienți au abandonat tratamentul până la sfârșitul unui an, în pofida recomandării de administrare a lui pentru o durată nelimitată, iar aproximativ 50% pacienți au avut minim o "vacanță terapeutică" în an [286]. Conform mai multor studii, persistența în tratament a pacienților cu HTA, la un an de la inițierea acestuia, a variat între 48 și 68% [286]. Potrivit OMS, factorii care influențează aderența la medicamente țin de bariere sociodemografice; bariere legate de sistemul de sănătate; bariere de terapie: alegerea regimurilor prea complexe, modificări frecvente ale tratamentului, efecte adverse, frecvența prescrierii; bariere legate de afecțiune:

comorbidități multiple, inclusiv depresie, psihoze, abuz de droguri sau alcool, demență, handicap major; bariere legate de pacient: neînțelegerea sau lipsa de cunoștințe a pacientului, percepția slabă a bolii și eficacității tratamentului, refularea diagnosticului, teama de dependență sau de efecte adverse, neâncadrarea în monitorizare dinamică [287].

Varianta extremă de asociere a parkinsonismului cu boala cerebro-vasculară este parkinsonismul vascular. Cazurile de parkinsonism vascular din acest studiu, în care caracteristicile parkinsoniene au fost atribuite originii vasculare, au constituit 1.2% din totalitatea cazurilor studiate. Acest diagnostic a fost stabilit la pacienții care aveau manifestări clinice de parkinsonism, manifestat prin bradikinezie, însoțită de tremor sau rigiditate, sau instabilitate posturală, pacienți la care imagistic era prezentă boala cerebrovasculară; și la care a fost stabilită o relație temporală între parkinsonism și boala cerebrovasculară - în conformitate cu criteriile Zijlmans [59]. De menționat, că rata de eroare diagnostică BP asociată cu BCV versus PVasc, raportată în literatura de specialitate reprezintă aproximativ 15% - 30% din cazuri [288]. În studiile morfopatologice parkinsonismul vascular reprezintă 4.4-12% dintre toate cazurile de parkinsonism [59].

Deci, pacienții cohortei naționale de pacienți cu boală Parkinson, au avut vârsta medie de 69 ani, preponderent bărbați din mediul urban, căsătoriți, cu studii medii speciale, iar la momentul studiului erau în majoritate pensionari; o parte considerabilă din pacienți s-au declarat inapți pentru muncă sau activități zilnice. În jur de jumătate dintre pacienți au avut forma severă și fenotipul akinetic al bolii, iar jumătate din ei au avut complicații ale bolii. S-a constatat o discrepanță între durata și severitatea bolii – pentru o durată a bolii de doar 9 ani, frecvent au fost constatate formele severe ale ei. De asemeni, s-a constatat o discrepanță între frecvența comorbidităților psihoafective și cardiovasculare și tratamentul acestora. Ponderea pacienților cu parkinsonism vascular din acest lot de studiu a fost de 1.2%.

3.3 Analiza lotului de cercetare stratificat după sex

Analiza lotului de pacienți cu boala Parkinson stratificat după sex (Anexa 3.3) a permis elucidarea particularităților socio-demografice ale bărbaților comparativ cu femeile.

Astfel, *vârsta medie* a bărbaților a fost de 69.01±7.68 ani, iar a femeilor - 69.73±7.53 ani, (p=0.050), fără diferențe statistic semnificative între grupuri. Atât bărbații, cât și femeile, au fost mai mulți din *categoria de vârstă* de după 60 ani ($_{B>60\ ani}$: 86.9% (830) vs. $_{B<60ani}$: 13.1% (125) și $_{F>60\ ani}$: 90.8% (714) vs. $_{F<60ani}$: 9.2% (72); Df=1, p=0.012, această categorie de vârstă fiind statistic semnificativ mai frecventă la ambele sexe.

Bărbații și femeile acestui lot de studiu s-au distribuit uniform conform *mediului de reședință*: 54% (516) barbați au provenit din mediul urban, iar 46% (439) – din mediul rural; 53.8% (423) femei au provenit din mediul urban, iar 46.2% (363) – din mediul rural; Df=1, p=0.961.

Atunci când a fost studiat *contactul cu substanțe toxice*, s-a constatat că bărbații, semnificativ mai frecvent decât femeile acestui lot de studiu, au contactat cu substanțe nocive ($_B$: 24.4% (233) vs. $_F$: 12.2% (96), Df=1, p=0.001). Aceasta poate fi explicat de particularitățile ocupaționale ale bărbaților din Republica Moldova care mai frecvent contactează cu substanțe toxice.

Conform *statutului matrimonial*, cei mai mulți pacienți din cadrul acestei stratificări au fost căsătoriți: 46.7% (446) dintre bărbații și 44.5% (350) dintre femeile acestui lot de studiu, Df=3, p=0.000.

Cei mai mulți pacienți din cadrul acestei stratificări și în proporții egale între sexe, au avut *studii* medii speciale ($_B$: 68.1% (650) și $_F$: 68.6% (539); sudii superioare au avut 25.2% (241) bărbați și 24.2% (190) femei; iar o minoritate de pacienți au avut doar studii medii ($_B$: 6.7% (64) și $_F$: 7.3% (57), Df=2, p=0.5310) Numărul mediu de ani de instruire a fost similar ($_B$: 11.83±2.11 vs. $_F$: 11.82±2.46, p>0.05).

Conform *statutului ocupațional*, o proporție semnificativă dintre bărbații cercetați (75.9% (725) și o proporție semnificativă dintre femei (78.1% (614) au fost pensionari, Df=4, p=0.000. Deținători de grade de invaliditate au fost 6.2% (59) bărbați și 9.2% (72) femei, p>0.05.

Capacitate de muncă sau activitate fără restricții au declarat doar 25.2% (241) dintre bărbații cercetați și 22.1% (174) dintre femeile cercetate; cu restricții pentru muncă sau activități s-au prezentat 17.2% (164) bărbați și 17.7% (139) femei; cu restricții considerabile – 19% (181) bărbați și 16.3% (128) femei; inapți pentru muncă sau activități s-au declarat o proporție considerabilă dintre pacienții studiați - 38.6% (369) bărbați și 43.9% (345) femei, Df=3, p=0.062.

Deci, în cadrul acestei stratificări, nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între sexe pentru parametrii demografici: categoria de vârsta, mediul de reședință, nivelul de instruire, numărul mediu de ani de studii, încadrarea profesională și capacitatea de muncă. Au fost constatate diferențe statistic semnificative între sexe pentru contactul cu substanțe toxice, acesta fiind mai frecvent la bărbații cercetați.

Debutul bolii după vârsta de 50 ani s-a produs la 92.8% (886) dintre bărbații acestui lot de studiu și la 93.6% (736) dintre femeile acestuia. *Vârsta medie de debut* a bolii a fost de 60.31±5.57 ani pentru bărbați și 60.30±5.50 ani pentru femei, p>0.05.

Durata bolii la femeile acestui studiu a fost semnificativ mai mare decât cea a bărbaților ($_B$: 8.69±5.42 ani vs. $_F$: 9.43±5.75 ani, p=0.006). Câte o treime dintre bărbații și femeile acestui lot de studiu s-au repartizat pe cele trei categorii de durată a bolii ($_{B\ (<5\ ani)}$: 33.6% (321), $_{B\ (5\text{-}10\ ani)}$: 32% (306), $_{B\ (>10ani)}$: 34.3% (328); $_{F\ (<5ani)}$: 30.4% (239), $_{F\ (5\text{-}10ani)}$: 30.9% (243), $_{F(>10ani)}$: 38.7% (304); Df=2, p=0.058).

Repartizarea bărbați / femei pe *fenotipuri* ale bolii a fost similară, cel mai frecvent la ambele sexe fiind fenotipul akinetic-rigid. Astfel, fenotipul tremorigen a fost constatat la 22.9% (219) bărbați și 23% (181) femei; fenotipul intermediar – la 24.5% (234) bărbați și 22.9% (180) femei; iar fenotipul akinetic-rigid – la 52.6% (502) bărbați și 54.1% (425) femei; Df=2, p=0.722.

De asemeni, între sexe, nu au fost constatate diferențe statistic semnificative pentru *categoriile de severitate a bolii* (ușoară, moderată, severă), cel mai frecvent, atât bărbații cât și femeile acestui lot de studiu, suferind de forma severă a bolii. Astfel, boală ușoară au avut 22.9% (219) bărbați și 20.2% (159) femei; boală moderată – 30.2% (288) bărbați și 32.1% (252) femei; iar boală severă – 46.9% (448) bărbați și 47.7% (375) femei; Df= 2, p=0.366.

Caracteristicile clinice ale pacienților acestui lot de studiu stratificate pe sex sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Caracteristica clinică a pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* stratificați după criteriul *sexe*

Parametru	***Bărbați (nr = 955)***	***Femei (nr = 786)***	***Df, p***
	Vârsta de debut		
Vârsta de debut a bolii (ani, media±DS)	60.31±5.57	60.30±5.50	
	Categorii de vârstă de debut		
Până la 50 ani (% (nr))	7.2% (69)	6.4% (50)	
După 50 ani (% (nr))	92.8% (886)	93.6% (736)	1, 0.505
	Durata bolii		
Durata bolii (ani, media±DS)	8.69±5.42	9.43±5.75	0.006
	Categorii de durată a bolii		
Până la 5 ani (% (nr))	33.6% (321)	30.4% (239)	
5- 10 ani (% (nr))	32% (306)	30.9% (243)	
Mai mult de 10 ani (% (nr))	34.3% (328)	38.7% (304)	2, 0.058
	Fenotipul predominant al bolii		
Tremorigen (% (nr))	22.9% (219)	23% (181)	
Intermediar (% (nr))	24.5% (234)	22.9% (180)	
Akinetic – rigid (% (nr))	52.6% (502)	54.1% (425)	2, 0.722
	Severitatea bolii		
Ușoară (% (nr))	22.9% (219)	20.2% (159)	
Medie (% (nr))	30.2% (288)	32.1% (252)	
Severă (% (nr))	46.9% (448)	47.7% (375)	2, 0.366

În cadrul acestei stratificări s-au determinat diferențe statistic semnificative în funcție de sex pentru frecvența *complicațiilor motorii* și tratamentul lor. Au fost constatate diferențe statistic

semnificative pentru frecvența *fluctuațiilor* ($_B$: 33.4% (319) vs. $_F$: 56.1% (441), Df=1, p=0.000) și a *diskineziilo*r ($_B$: 31.1% (297) vs. $_F$: 50% (393), Df=1, p=0.000) – femeile au suferit semnificativ mai frecvent de fluctuații motorii și diskinezii. Respectiv, femeile semnificativ mai frecvent au administrat *tratament anti-diskinetic* ($_B$: 9.3% (89) vs. $_F$: 17.7% (139), Df=1, p=0.000).

Depresia s-a constatat în mod similar la ambele sexe: $_B$: 54.6%(521) vs. $_F$: 53.6%(421), Df=1, p=0.699. În cadrul acestui lot de studiu, bărbații au suferit de *anxietate* semnificativ mai frecvent decât femeile ($_B$: 42.3% (404) vs. $_F$: 35.5% (279), Df=D, p=0.004) și, respectiv, mai frecvent au administrat remedii anxiolitice ($_B$: 32% (306) vs. $_F$: 27.5% (216), Df=1, p=0.040).

Tratamentul dopaminergic și non-dopaminergic administrat de către bărbații și femeile acestui lot de studiu, este prezentat în Tabelul 3.2. Levodopa au administrat 99.2% (947) bărbați și 98.7% (776) femei, Df=1, p=0.477. Dozele diurne de levodopa (1030.94±562.12 vs. 1063.62±588.1, p>0.05), dozele unice de levodopa (208.24±52.5 vs. 208.84±53.17, p>0.05), precum și numărul de prize de levodopa (4.72±1.99 vs. 4.82±2.11, p>0.05) administrate de către bărbații și femeile acestui lot de studiu au fost similare. Ponderea bărbaților și femeilor, care au administrat agoniști de dopamină nu a fost statistic diferită (17% (162) vs. 15% (118), Df=1, p=0.294); cu doze de agoniști semnificativ mai mari la bărbați decât la femei (2.02±0.67 doze vs. 1.73±0.78 doze, p=0.008). Amantadina a fost administrată semnificativ mai frecvent de către femeile (17.7% (139)) decât de bărbații (9.3% (89)) acestui lot de studiu (Df=1, p=0.000), dar în doze similare ($_B$: 225.56±89.07 vs. $_F$: 227.94±82.04; p>0.05). O cotă semnificativ mai mare de bărbați decât de femei a administrat trihexyphenidyl ($_B$: 21.3% (203) vs. $_F$: 16.8% (132), Df=1, p=0.020). Sumarizând, doza diurnă echivalentă de levodopa (LEDD) administrată a fost similară la cele două sexe (1049.15±568.08 vs. 1100.83±584.54, p>0.05). O proporție similară de bărbați și femei au utilizat remedii laxative (63% (602) vs. 59.4% (467), Df=1, p=0.125).

Tabelul 3.2. Tratamentul dopaminergic și non-dopaminergic al pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* stratificați pe criteriul *sexe*.

Parametru	***Bărbați (nr = 955)***	***Femei (nr = 786)***	***Df, p***
Au administrat Levodopa (% (nr))	99.2% (947)	98.7% (776)	Df=1, p=0.477
Doza diurnă de levodopa (mg/zi, media±ES)	1030.94±562.12	1063.62±588.1	p>0.05
Doza unica de levodopa (mg, media±ES)	208.24±52.5	208.84±53.17	p>0.05
Numărul de prize de levodopa (nr±ES)	4.72±1.99	4.82±2.11	p>0.05
Au administrat agoniști de dopamină (% (nr))	17% (162)	15% (118)	Df=1, p=0.294
Doza diurnă de agonist (mg/zi, media±ES)	2.02±0.67	1.73±0.78	**p=0.008**
Au administrat amantadină (% (nr))	9.3% (89)	17.7% (139)	**Df=1, p=0.000**
Doza diurnă de amantadină (mg/zi, media±ES)	225.56±89.07	227.94±82.04	p>0.05
Au administrat trihexyphenidyl (% (nr))	21.3% (203)	16.8% (132)	**Df=1, p=0.020**
LEDD (mg/zi, media±ES)	1049.15±568.08	1100.83±584.54	p>0.05
Au administrat anxiolitic / antidepresiv (% (nr))	32% (306)	27.5% (216)	Df=1, p=0.040
Au administrat tratament constipații (% (nr))	63% (602)	59.4% (467)	Df=1, p=0.125

Factorii de risc vascular ca și prezență, au fost identificați în mod similar la bărbații și femeile acestui lot de studiu (B: 73.3% (700) vs. F: 71.8% (564), Df=1, p=0.483). Semnificativ mai frecvent decât femeile, bărbații au suferit de: boală coronariană (B: 26.9% (257) vs. F: 15% (118), Df=1, p=0.000); HTA (B: 70.3% (671) vs. F: 49.1% (386), Df=1, p=0.000); IM (B: 8.5% (81) vs. F: (2.2% (17), Df=1, p=0.000) și fumat (B: 4.4% (42) vs. F: 0.1% (1), Df=1, p=0.000). Ceilalți factori de risc vascular examinați – FA (B: 12% (115) vs. F: 9.5% (75), Df=1, p=0.105); DZ (B: 12.1% (116) vs. F: 12.1 % (95), Df=1, p=1.000); dislipidemie (B: 44.9% (429) vs. F: 40.7% (320), Df=1, p=0.080); AVC (B: 17.3% (165) vs. F: 18.2% (143), Df=1, p=0.659) - s-au întâlnit în mod similar la ambele sexe.

Ponderea *parkinsonismului vascular* a fost similară între sexe (B: 1.3% (12) vs. F: 1.1% (9), Df=1, p=0.978). Istoricul familial de boală Parkinson a fost raportat semnificativ mai frecvent de către bărbații acestui lot de studiu (B: 14% (134) vs. F: 8.9% (70), Df=1, p=0.001).

Diferențele relaționate de sex sunt prezentate în Figura 3.7.

Figura 3.7. Diferențele relaționate de sex ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale* (%).

Există dovezi despre diferențele de sex în boala Parkinson, pornind de la mecanisme patofiziologice, până la diferențe clinice ale bolii [49]. Bărbați afectați de boala Parkinson, în acest

studiu, au fost mai mulți decât femei – în acord cu datele literaturii [49]. Se raportează că la femei manifestările motorii ale bolii apar mai târziu decât la bărbați. În studiul curent vârstele de debut a bolii, la femei au fost, totuși, aproape egale cu cele ale bărbaților (60.30±5.50 versus 60.31.73±5.75, p=0.050). De asemeni, la femei este raportată o rată de progresie a simptomelor motorii mai rapidă. În același timp, în studiul actual, la durate similare ale bolii pentru femei și bărbați, ponderea pacienților-femei cu forme severe ale bolii a fost și ea similară cu ponderea pacienților-bărbați cu forme severe. Fenotipul akinetic al bolii a fost cel mai frecvent la ambele sexe, fără diferențe de pondere inter-sex, de fapt – fără diferențe pentru toate fenotipurile. Capacitatea de muncă / activități a femeilor a fost nesemnificativ mai afectată – 43.9% au remarcat că nu sunt apte de muncă / activități (versus 38.6% bărbați). Cu referire la simptomele non-motorii ale bolii, acestea sunt raportate a fi mai frecvente și mai severe la femei [289], [49]. Afectarea frecventă a femeilor a actualului studiu prin forme severe ale bolii, ar putea fi atribuită specificului de referire a cazurilor mai grave către centrul terțiar, sau s-ar putea datora unui specific biologic legat de areal. În mod paradoxal, în acest studiu bărbații au fost cei, care semnificativ mai frecvent au suferit de anxietate (42.3% vs. 35.5%), iar depresia s-a întâlnit la cote similar de înalte de bărbați și femei (54.6% vs. 53.6%). Depresia, în acest studiu, la ambele sexe, s-a întâlnit aproape dublu față de datele raportate pentru populația adultă – 24.8-35.1% și comparabil cu datele literaturii despre prevalența depresiei la pacienții ambulatori și internați cu BP – 35-54.3% [290]. Afectarea neuropsihiatrică atât de frecventă din actualul studiu, contrastează cu ratele mici de administrare a tratamentelor specifice, ceea ce sugerează necesitatea de educare în acest sens, atât a pacienților, cât și a medicilor, pentru diagnosticarea și managementul medicamentos corespunzător al comorbidităților psihoafective. Judecând după frecvența aministrării remediilor laxative, frecvența și / sau severitatea constipațiilor la femei și la bărbați a fost similară, deși, se cunoaște că femeile au o predispoziție mai mare către disfuncții gastro-intestinale [291]. În concordanță cu datele literaturii [279], complicațiile motorii s-au întâlnit semnificativ mai frecvent la femeile acestui studiu comparativ cu bărbații cercetați – în mod normal, ganglionii bazali umani și în particular sistemul dopaminergic, sunt dimorfi sexual ceia ce poate influența atât debutul, cât și evoluția BP [50]. Complicațiile motorii au fost mai frecvente la femei, în pofida faptului că nu au existat diferențe inter-sex în tipul sau dozele medicamentelor dopaminergice, care, în alte circumstanțe, ar putea explica aceste fenomene, ceea ce indică suplimentar asupra rolului biologic pentru această diferență. Factorii de risc vascular au fost prezenți la aceleași cote de femei și bărbați în acest studiu, cu diferențe de sex pentru unii factori de risc particulari – bărbații au suferit mai frecvent de boală coronariană, hipertensiune arterială și infarct miocardic – în acord cu datele pentru populația generală, iar ponderea parkinsonismului vascular a fost și ea similară între sexe. Din

punct de vedere demografic, nu au fost diferențe inter-sex pentru mediul de reședință. Femeile au beneficiat în aceiași măsură cu bărbații de studii superioare, medii speciale și medii, cu un număr mediu similar de ani de instruire. Ele au fost încadrate profesional în măsură comparabilă cu bărbații actualei cercetări.

Deci, femeile acestui lot de studiu au suferit semnificativ mai frecvent de fluctuații motorii și diskinezii și semnificativ mai frecvent au administrat tratament anti-diskinetic, dar acest tratament a fost semnificativ mai rar, comparativ cu frecvența acesteti complicații motorii. Bărbații acestui lot de studiu, semnificativ mai frecvent decât femeile, au contactat cu substanțe nocive; ei au suferit de anxietate semnificativ mai frecvent decât femeile și mai frecvent au administrat remedii anxiolitice. Factorii de risc vascular au fost prezenți în mod similar la bărbații și femeile acestui lot de studiu. Semnificativ mai frecvent decât femeile, bărbații au suferit de: boală coronariană, HTA, IM și fumat; și au raportat istoric familial de BP. Ceilalți factori de risc vascular examinați – FA, DZ, dislipidemie, AVC - s-au întâlnit în mod similar la ambele sexe. Ponderea parkinsonismului vascular a fost de 1.3% la bărbați și de 1.1% la femei.

3.4 Analiza lotului de studiu stratificat după categorii de vârstă

Pacienții au fost stratificați în două *categorii de vârstă* (Anexa 3.4), cei cu vârsta până la 60 ani (**V<60**, n=197) și cei cu vârsta peste 60 ani (**V>60**, n=1544). În mod firesc, *vârsta medie de debut* ($_{V<60}$: 50.49±6.04 ani vs. $_{V>60}$: 61.56±4.01 ani, p=0.000) și *durata bolii* ($_{V<60}$: 5.16±4.19 vs. $_{V>60}$: 9.52±5.54 ani, p=0.000) au fost semnificativ mai mari la pacienții cu vârsta de peste 60 ani.

Conform *sex*elor, în categoria de vârstă de până la 60 ani au predominat bărbații ($_{B}$: 63.5% (125); $_{F}$: 36.5% (72)); în categoria de vârstă de peste 60 ani au fost mai multe femei ($_{B}$: 53.8% (830); $_{F}$: 46.2% (714)), (Df=1, p=0.006).

Conform *mediului de reședință* pacienții V<60 și V>60 au fost distribuiți în mod similar ($_{Urban\ V<60}$: 51.8% vs. $_{Urban\ V>60}$: 54.2%; $_{Rural\ V<60}$: 48.2% vs. $_{Rural\ V>60}$: 45.8%; Df=1, p=0.544).

Conform *severității bolii*, boala ușoară s-a constatat semnificativ mai frecvent la pacienții mai tineri de 60 ani ($_{Ușoară\ V<60}$: 45.2% (89) vs. $_{Ușoară\ V>60}$: 18.7% (289)), iar boala severă – semnificativ mai frecvent la pacienții mai în vârstă de 60ani ($_{Severă\ V<60}$: 22.8% vs. $_{Severă\ V>60}$: 50.4%, Df=2, p=0.000); boala moderată s-a constatat în mod similar la pacienții din ambele caterogii de vârstă.

În funcție de *fenotipul bolii*, fenotipul tremorigen s-a determinat semnificativ mai frecvent la pacienții mai tineri de 60 ani ($_{Tremorigen\ V<60}$: 44.7%% (88) vs. $_{Tremorigen\ V>60}$: 20.2% (312)), iar fenotipul akinetic-rigid – semnificativ mai frecvent la pacienții după 60 ani ($_{Akinetic\text{-}rigid\ V<60}$: 25.9% (51) vs. $_{Akinetic\text{-}rigid\ V>60}$: 56.7% (876)) (Df=2, p=0.000); fenotipul intermediar s-a constatat în mod

similar la pacienții mai tineri de 60 ani ($_{\text{Intermediar V<60}}$: 29.4% (58)) și la cei mai vârstnici de 60ani ($_{\text{Intermediar V<60}}$: 23.1% (356)) (Figura 3.8).

Figura 3.8. Particularitățile severității și fenotipului bolii, în funcție de categoria de vârstă, ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale* (%).

Fluctuațiile motorii ($_{\text{Fluctuații V<60}}$: 53.3% vs. $_{\text{Fluctuații V>60}}$: 42.4% (655)) și diskineziile ($_{\text{Diskinezii V<60}}$: 52.3% (103) vs. $_{\text{Diskinezii V>60}}$: 38% (587)) au fost semnificativ mai frecvente la pacienții mai tineri de 60 ani (Df=1, p=0.000).

De asemeni, pacienții mai tineri de 60 ani, semnificativ mai frecvent au suferit de *anxietate* ($_{\text{V<60}}$: 88.8% (175) vs. $_{\text{V>60}}$: 32.9% (508), Df=1, p=0.000)) și au consumat remedii anxiolitice ($_{\text{V<60}}$: 58.4% (115) vs. $_{\text{V>60}}$: 26.4% (407), Df=1, p=0.000); *depresia* a fost constatată în mod similar la pacienții mai tineri de 60 ani (59.4% (117)) și la cei mai vârstnici de 60 ani (53.4% (825)), (Df=1, p=0.129).

Factorii de risc vascular s-au înregistrat semnificativ mai frecvent la pacienții după 60 ani ($_{\text{V<60}}$: 58.9% (116) vs. $_{\text{V>60}}$: 74.4% (1148), Df=1, p=0.000). Pacienții după 60 ani semnificativ mai frecvent au suferit de: boală coronariană ischemică, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fibrilație atrială, dislipidemie și accident vascular cerebral în anamnestic, comparativ cu pacienții mai tineri de 60 ani, care au fumat mai frecvent.

Pacienții în vârstă de peste 60 ani, au fost consumatori semnificativ mai frecvenți de levodopa și remedii laxative, comparativ cu pacienții mai tineri de 60 ani, care au fost consumatori semnificativ mai frecvenți de agoniști ai dopaminei, amantadină și trihexyphenidyl.

Sumarul diferențelor clinico-farmacologice relaționate cu categoria de vârstă ale pacienților lotului de cercetare sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Diferențele clinico-farmacologice relaționate cu categoria de vârstă ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*

	Până la 60 ani (nr=197)	***Peste 60 ani (nr=1544)***	***Df, p***
Vârsta (ani, media±ES)	55.65±5.04	**71.08±5.94**	0.000
Vârsta de debut a bolii (ani, media±ES)	50.49±6.04	**61.56±4.01**	0.000
Durata bolii (ani, media±ES)	5.16± 4.19	**9.52± 5.54**	0.000
Levodopa (% (nr))	91.4% (180)	**99.9% (1543)**	1, 0.000
Agoniști de dopamină (% (nr))	**43.7% (86)**	12.6% (194)	1, 0.000
Amantadină (% (nr))	**52.3% (103)**	8.1% (125)	1, 0.000
Tratament constipatii (% (nr))	34% (67)	**64.9% (1002)**	1, 0.000
Doza diurnă de levodopa (mg/zi, media±ES))	529.88±373.11	**1111.51±561.81**	0.000
Doza unica de levodopa (mg, media±ES))	138.83±64.95	**217.40±43.68**	0.000
Numărul de prize de levodopa (nr, media±ES))	3.30±1.68	**4.95±2.01**	0.000
Doza diurnă de amantadină (mg/zi, media±ES))	205.10±86.89	**243.75±79.36**	0.001
LEDD(mg/zi, media±ES))	632.78±439.64	**1128.59±567.2**	0.000
Factori de risc vasculari prezenți (nr, media±ES))	58.9% (116)	**74.4% (1148)**	1, 0.000
Istoric familial de BP (% (nr))	**44.7% (88)**	7.5% (116)	1, 0.000

Cu parkinsonism vascular au fost diagnosticați doar pacienți din categoria de vârstă mai mare de 60 ani, ponderea acestui diagnostic fiind de 1.2% (21 pacienți).

În funcție de categoria de vârstă, boala Parkinson se poate manifesta diferit. Adultului vârstic îi sunt mai comune formele mai severe, cu evoluție mai rapidă și cu implicare axială mai pronunțată și care necesită mai mult efort terapeutic [47]. De asemeni, adulții vârstnici au multi-morbidități, inclusiv tulburări cognitive și patologii cardiovasculare asociate [47]. În actualul studiu, similar datelor literaturii, pacienții cu vârste de peste 60 ani, au avut semnificativ mai frecvent forme akinetice - 56.7% (comparativ cu pacienții mai tineri – 25.9%) și forme severe ale bolii – 50.4% (comparativ cu pacienții mai tineri – 22.8%). Inapți pentru muncă și activități zilnice s-au declarat aproape jumătate dintre pacienții cu vârste de peste 60 ani și semnificativ mai frecvent decât cei mai tineri. Pacienții mai vârstnici au utilizat pentru managementul bolii doze echivalente de levodopa semnificativ mai mari. Într-o proporție semnificativ mai mare pacienții mai vârstnici au avut disfuncție gastrointestinală manifestată prin constipații și au recurs la remedii medicamentoase pentru combaterea lor. Deși dozele dopaminergicelor au fost semnificativ mai mari, rata complicațiilor motorii sub formă de diskinezii a fost semnificativ mai mică – 38 % (comparativ cu pacienții mai tineri – 52.3%) – similar celor raportate în literatura de specialitate

[283]. Depresia comorbidă a atins rate comparabile la pacienții mai vârstnici și mai tineri, iar comorbiditățile cardiovasculare au fost semnificativ mai frecvente. Pentru cazurile de boală Parkinson la persoane mai vârstnice este recomandată o vigilență sporită pentru forme mai severe ale bolii, forme akinetice, cu implicare axială, comorbidități cardiovasculare masive, comorbidități neuro-psihiatrice frecvente, care implică mai multă dizabilitate, deci – și resurse mai multe, inclusiv abordare multidisciplinară.

Deci, pacienții din categoria de vârstă de peste 60 ani, semnificativ mai frecvent au avut boală severă și fenotipul akinetic-rigid al bolii. Pacienții după 60 de ani, semnificativ mai frecvent au avut factori de risc vascular; și semnificativ mai frecvent au suferit de boală coronariană, HTA, DZ, dislipidemie și AVC. Pacienții în vârstă de peste 60 ani, semnificativ mai frecvent au administrat levodopa și remedii pentru gestionarea constipațiilor. Ei au utilizat doze mai mari și prize mai multe de levodopa. Diagnostic de parkinsonism vascular a fost stabilit doar pacienților din categoria de vârstă de peste 60 ani (1.2%). Pacienții mai tineri de 60 ani ai acestui au avut semnificativ mai frecvent boală ușoară și fenotipul tremorigen al bolii, mai frecvent au suferit de fluctuații motorii și diskinezii și au utilizat semnificativ mai frecvent agoniști de dopamină și amantadină. Ei au suferit semnificativ mai frecvent de anxietate și au utilizat semnificativ mai frecvent remedii anxiolitice. Factorii de risc vasculari s-au întâlnit mai rar, dar ei au fumat semnificativ mai frecvent. Toate aceste rezultate coroborează cu datele de literatură care au prezentat date demografice din alte cohorte de pacienți cu boală Parkinson, cu excepția frecvenței complicațiilor motorii care, în actualul studiu, au fost mai frecvente la pacienții din categoria de vârstă de până la 60 ani, ceea ce ar putea fi relaționat cu particularitățile de management al bolii Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova.

3.5 Analiza lotului de studiu stratificat după vârsta de debut

Lotul de cercetare a fost stratificat după vărsta de debut a bolii (Anexa 3.5), fiind analizate două subgrupuri: pacienți cu debutul bolii până la vârsta de 50 ani (**Debut <50**, n=119) și pacienți cu debutul bolii după vârsta de 50 ani (**Debut >50**, n=1622), pentru a evidenția care sunt diferențele clinice și evolutive asociate vârstei de debut. *Vârstele medii de debut* ale bolii au fost de 45.93±4.16 și de 61.36±3.92 ani (p=0.000), respectiv. *Duratele medii ale bolii* din cadrul celor două subgrupuri au fost similare (9.64±6.03 vs. 8.98±5.54, p>0.05). Conform *categoriilor de durată a bolii*, în ambele grupuri au predominat pacienții cu durată bolii mai mare de 10 ani, dar fără diferență statistică între subgrupuri.

Pacienții cu debutul bolii până la vârsta de 50 ani (debut precoce), comparativ cu cei cu debutul bolii după vârsta de 50 ani, nu au prezentat diferență statistică conform distribuției după

sex (58% (69) bărbați și 42% (50) femei, Df=1, p=0.505). Din *mediul de reședință* urban au provenit 60.5% (72) dintre pacienții cu $_{\text{Debut <50 ani}}$, iar din mediul rural – 39.5% (47) pacienți, similar celor cu debutul bolii după 50 ani (Df=1, p=0.153). Între pacienții cu $_{\text{Debut<50 ani}}$ și pacienții cu $_{\text{Debut>50 ani}}$ au fost constatate diferențe statistic semnificative conform *statutului ocupațional* – semnificativ mai mulți pacienți cu debutul precoce al bolii au avut grad de dizabilitate ($_{\text{Debut<50 ani}}$: 4.7% (77) vs. $_{\text{Debut>50 ani}}$: 45.4% (54), Df=4, p=0.000) (Figura 3.9).

Figura 3.9. Frecvența dizabilității pacienților *lotului Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut a bolii, (%).

Conform *severității bolii*, în ambele categorii de debut examinate, cei mai mulți pacienți au avut forma gravă a bolii, urmată de forma medie și ușoară a bolii fară diferențe statistice între ele (ușoară: $_{\text{Debut <50 ani}}$ 20.2% (24) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 21.8% (354); medie: $_{\text{Debut <50 ani}}$ 23.5% (28) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 31.6% (512); severă: $_{\text{Debut <50 ani}}$ 56.3% (67) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 46.6% (756); Df=2, p=0.131).

Fluctuațiile motorii ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 91.6% (109) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 40.1% (651), Df=1, p=0.000) și diskineziile ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 89.1% (106) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 36% (584), Df=1, p=0.000) au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu debutul bolii înainte de vârsta de 50 ani. Analizând *tratamentul dopaminergic și non-dopaminergic*, s-a constatat că, pacienții cu debutul bolii până la vârsta de 50 ani, semnificativ mai rar au administrat levodopa ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 89.9% (107) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 99.6% (1616), df=1, p=0.000) și remedii laxative ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 47.1% (56) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 62.5% (1013), Df=1, p=0.001); și semnificativ mai frecvent au administrat agoniști de dopamină ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 38.7% (46) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 14.4% (234), Df=1, p=0.000) și amandatină ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 84% (100) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 7.9% (128), Df=1, p=0.000).

Dozele diurne de levodopa ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 815.02±555.49 mg vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 1062±62 mg, p=0.000) și dozele unice de levodopa ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 160.29±76.00 mg vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 212.05±48.84 mg) la pacienții cu debutul bolii până la 50 ani au fost semnificativ mai mici, iar dozele de agoniști de dopamină – semnificativ mai mari ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 1.96±0.69 mg vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 1.75±0.79 mg, p=0.048).

Pacienții cu debutul bolii până la 50 ani semnificativ mai rar au avut *factori de risc vascular* ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 57.1% (68) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 73.7% (1196), Df=1, p=0.000), au suferit semnificativ mai rar de: boală coronară ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 10.9% (13) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 22.3% (362), Df=1, p=0.003), HTA ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 21.8% (26) vs. $_{\text{Debut > 50 ani}}$ 63.6% (1031), Df=1, 0.000), DZ ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 2.5% (3) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 12.8% (208), Df=1, p=0.000) și AVC ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 5% (6) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 18.6% (302), Df=1, p=0.000); dar au fumat mai frecvent ($_{\text{Debut <50 ani}}$ 5.9% (7) vs. $_{\text{Debut >50 ani}}$ 2.2% (36), Df=1, p=0.024). Tot la acești pacienți semnificativ mai frecvent a fost constatat *istoricul familial* pozitiv pentru boala Parkinson (81.5% (97) vs. 6.6% (107), Df=1, p=0.000) sau altă boală extrapiramidală / tremor (10.9% (13) vs. 4.4% (72), Df=1, p=0.006) (Figura 3.10).

Figura 3.10. Istoricul familial pozitiv pentru boală extrapiramidală al pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut a bolii, (%).

Toți pacienții cu debut precoce (până la 50 ani) au primit diagnosticul de BP certă 100% (119), nici un pacient din acest subgrup nu a primit diagnosticul de parkinsonism vascular.

Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților lotului de cercetare, în funcție de vârsta de debut, este prezentată în Tabelul 3.4.

Boala Parkinson cu debut la vârstă tânără are și ea particularități. Aici, dimpotrivă, predomină formele tremorigene și ușoare, evoluția bolii este mai îndelungată și mai benignă, iar managementul medicamentos poate fi realizat cu dopaminergice mai puține și în doze mai mici; și sunt incriminați factori genetici [45]. În actualul studiu frecvența fenotipurilor bolii și a categoriilor de severitate a bolii, la pacienții cu debut al bolii până la 50 ani, au fost similare cu cele ale pacienților cu debut al bolii după vârsta de 50 ani, ceia ce ar putea fi legat de adresabilitate (forme mai grave direcționate către un centru terțiar). Rata semnificativ mai mare de dizabilitate printre pacienții cu debut al bolii până la 50 ani, poate fi explicată prin specificul de acordare a lui (persoanelor ne-pensionate). Dacă analizăm capacitatea de muncă și activități în paralel cu durata bolii, constatăm că la durate mai mari ale bolii (pentru pcienții cu debut până la vârsta de 50 ani) categoriile de afectare a capacității de muncă / activități sunt similare cu cele ale pacienților cu

debut după 50 ani, care au durate semnificativ mai mici ale bolii Parkinson. Conform datelor literaturii, pacienții cu debut precoce și cu debut tardiv al bolii, ajung în stadiul final al bolii la aproximativ aceleași vârste, deci au un tempou de progresare diferit, acesta fiind mai rapid la bărbați, la pacienții cu debut la vârstă mai avansată și la pacienții care debutează prin rigiditate și akinezie [292]. Deci, putem deduce o evoluție relativ îndelungată și benignă a bolii la pacienții cu debut mai timpuriu. Specific, pacienții cu debut mai tânăr din actualul studiu, au avut complicații motorii semnificativ mai frecvent. Ei au utilizat mai frecvent alte clase de dopaminergice, decât levodopa. Acest lucru indică necesitatea creșterii accesului pacienților cu BP din Republica Moldova, în special al celor tineri sau a celor cu debut mai tânăr al bolii, către alte clase de dopaminergice decât levodopa – în particular, către agoniștii de dopamină, momentan indisponibili în sistemul de asigurare al RM. Pacienții cu debut al bolii Parkinson până la vârsta de 50 ani au suferit semnificativ mai frecvent de anxietate și depresie. Deși, depresia este mai frecvent asociată vârstei mai înaintate, se cunosc corelații între depresie și factori genetici implicați în boala Parkinson [290]. În cadrul acestui studiu, 81.5% dintre pacienții cu debut al bolii până la vârsta de 50 ani, au menționat istoric familial de boală Parkinson.

Tabelul 3.4. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, în funcție de vârsta de debut

	Până la 50 ani (nr=119)	***După 50 ani (nr=1622)***	***Df, p***
Vârsta (ani, media±ES)	55.57±7.5	**70.34±6.58**	0.000
Vârsta de debut a bolii (ani, media±ES)	45.93±4.16	**61.36±3.92**	0.000
Durata bolii (ani, media±ES)	**9.64±6.03**	8.98±5.54	
Fluctuații motorii (% (nr))	**91.6% (109)**	40.1% (651)	1, 0.000
Diskinezii (% (nr))	**89.1% (106)**	36% (584)	1, 0.000
Anxietate (% (nr))	**89.9% (107)**	35.5% (576)	1, 0.000
Depresie (% (nr))	**82.4% (98)**	52% (844)	1, 0.000
Administrează anxiolitice / antidepresive (% (nr))	**77.3% (92)**	26.5% (430)	1, 0.000
Levodopa (% (nr))	**89.9% (107)**	99.6% (1616)	1, 0.000
Agoniști de dopamină (% (nr))	**38.7% (46)**	14.4% (234)	1, 0.000
Amantadină (% (nr))	**84% (100)**	7.9% (128)	1, 0.000
Tratament constipatii (% (nr))	47.1% (56)	**62.5% (1013)**	1, 0.001
Doza diurnă de levodopa (mg/zi, media±ES)	815.02±555.49	**1062.62±571.9**	0.000
Doza unica de levodopa (mg, media±ES)	160.29±76.	**212.05±48.84**	0.000
Numărul de prize de levodopa (nr, media±ES)	4.29±2.39	**4.8±2.01**	0.008
Doza diurnă de agonist (mg/zi, media±ES)	**1.96±0.69**	1.75±0.79	0.048
LEDD (mg/zi, media±ES)	995.9±604.4	1078.1±573.6	
Factori de risc vasculari prezenți (% (nr))	57.1% (68)	**73.7% (1196)**	1, 0.000
Istoric familial de BP (% (nr))	**81.5% (97)**	6.6% (107)	1, 0.000
Istoric familial alte boli extrapiramidale (% (nr))	**10.9% (13)**	4.4% (72)	1, 0.006

Deci, pacienții cu debut precoce (până la 50 ani) au fost semnificativ mai tineri, majoritatea – cu studii medii speciale, semnificativ mai frecvent au avut grad de dizabilitate, cel mai frecvent

– inapți de muncă, cel mai frecvent au avut fenotipul akinetic-rigid și forma gravă a bolii. În comparație cu pacienții cu debutul după 50 ani, cei cu debut precoce semnificativ mai frecvent au avut fluctuații motorii și diskinezii și au administrat semnificativ mai frecvent amantadina; ei au administrat semnificativ mai rar și mai puțină levodopa și semnificativ mai frecvent și doze mai mari de agoniști de dopamină; la ei, semnificativ mai frecvent a fost constatat istoricul familial pozitiv pentru boala Parkinson sau altă boală extrapiramidală / tremor.

3.6 Analiza lotului de studiu stratificat după prezența fluctuațiilor motorii

Analiza lotului de cercetare stratificată după prezența (**F+,** n=760) și absența (**F–,** n=981) fluctuațiilor motorii (Anexa 3.6) a identificat diferențe între aceste subgrupuri. S-a constatat că pacienții cu fluctuații motorii au fost semnificativ mai *vârst*nici (71.16 ± 8.97 ani vs. 67.92 ± 6.01 ani, p=0.000); majoritatea fiind din *categoria de vârstă* după 60 ani (86.2% (655)). La ei boala a debutat la vârste mai tinere (58.38±6.42 ani vs. 61.81±4.17 ani, p=0.000) - cei mai mulți cu debutul bolii după vârsta de 50 ani (85.7% (651). Pacienții cu fluctuații motorii au avut o *durată a bolii* semnificativ mai mare (12.78±5.02 ani vs. 6.12±4.04 ani, p=0.000), cea mai mare parte din ei - cu o durată a bolii de peste 10 ani (70.5% (536)) (Figura 3.11.) – semnificativ mai mulți decât din categoria diagnostică fără fluctuații motorii (9.8% (96), Df=2, p=0.000), ceea ce corespunde datelor de literatură și cunoștințelor existente despre evoluția bolii Parkinson.

Figura 3.11. Prezența fluctuațiilor motorii, în funcție de durata bolii, la pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* (%).

Conform *sex*elor, femeile au fost semnificativ mai multe în categoria diagnosticată cu fluctuații motorii, decât în categoria fără fluctuații motorii (58% (441) vs. 35.2% (345), Df=1, p=0.000) (Figura 3.12).

Figura 3.12. Repartizarea pe sexe a pacienților cu fluctuații motorii din cadrul lotului de studiu *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* (%).

Semnificativ mai mulți pacienți cu fluctuații motorii au avut grad de dizabilitate (14.9% (113) vs. 1.8% (18)), fără diferențe statistice pentru alte categorii de *statut ocupațional* (Df=4, p=0.000).

De asemeni, conform *capacității de muncă / activități*, cea mai mare parte dintre pacienții cu fluctuații motorii au declarat că sunt inapți de muncă sau activități (70.9%(539)), urmată de pacienții cu restricții considerabile (12.5%(95)), pacienții cu careva restricții (9.7%(74)) și cei fără restricții în activitatea zilnică (6.8%(52)) (Figura 3.13)

Figura 3.13. Capacitatea de muncă / activități a pacienților cu fluctuați motorii din lotul de studiu *Aspecte epidemiologice și medico-sociale,* (%).

Semnificativ mai mulți pacienți cu fluctuații motorii s-au declarat inapți de muncă (70.9% (539) vs. 17.8% (175)), în timp ce semnificativ mai mulți pacienți fără fluctuații motorii au declarat că pot munci / activa fără restricții ($_{F+}$: 6.8% (52) vs. $_{F-}$: 37% (363), Df=3, p=0.000).

Analiza conform criteriului de *severitate a bolii*, a constatat, că pacienți cu fluctuații motorii cel mai frecvent au suferit de forma severă a bolii ($_{Ușoară}$: 5.1% (39) vs. 34.6% (339), $_{Moderată}$: 17.8% (135) vs. 41.3% (405), $_{Severă}$: 77.1% (586) vs. 24.2% (237); Df=2, p=0.000).

De asemeni, conform *fenotipului bolii*, semnificativ mai frecvent decât pacienții fără fluctuații motorii, pacienți cu fluctuații motorii au avut fenotipul akinetic-rigid al bolii ($_{Tremorigen}$:

8.2% (62) vs. 50.5% (495), $_{Intermediar}$: 14.6% (111) vs. 30.9% (303), $_{Akinetic\text{-}rigid}$: 77.2% (587) vs. 34.7% (340), Df=2, p=0.000). Pacienți cu fluctuații motorii semnificativ mai frecvent decât pacienții fără fluctuații motorii au suferit de *depresie* (65.8% (500) vs. 45.1% (442), Df=1, p=0.000) și semnificativ mai rar de *anxietate* (30.7% (233) vs. 45.9% (450), Df=1, p=0.000). Analizând *tratamentul dopaminergic și non-dopaminergic*, pacienți cu fluctuații motorii ai acestui lot de studiu, semnificativ mai frecvent au avut constipații care au necesitat management medicamentos (78.9% (600) vs. 47.8% (469), Df=1, p=0.000). Doar pacienți cu fluctuații motorii ai acestui lot de studiu au administrat amantadina. Pacienții cu fluctuații motorii au necesitat doze diurne de levodopa (1371.59±606.89 vs. 793.22±392.02, p=0.000), doze unice de levodopa (218.76±55.58 vs. 200.57±49.09, p=0.000) și doze echivalente diurne de levodopa (1437.87±566.58 vs. 793.22±392.02, p=0.000), semnificativ mai mari în comparație cu pacienții fără fluctuații motorii. Numărul de prize diurne de levodopa, la pacienți cu fluctuații motorii, a fost semnificativ mai mare decât al celor fără fluctuații motorii (5.96±2.22 vs. 3.84±1.28, p=0.000).

Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților lotului de cercetare, conform criteriului de prezență a fluctuațiilor motorii, este reprezentat în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale*, conform criteriului de prezență a fluctuațiilor motorii

	Cu fluctuații (nr = 760)	***Fără fluctuații (nr=981)***	***Df, p***
Vârsta (ani, media±ES)	**71.16±8.97**	67.92±6.01	0.000
Vârsta de debut a bolii, ani (ani, media±ES)	58.38±6.42	**61.81±4.17**	0.000
Durata bolii (ani, media±ES)	**12.78±5.02**	6.12±4.04	0.000
Doza diurnă de levodopa (mg/zi, media±ES)	**1371.59±606.89**	793.22±392.02	0.000
Doza unica de levodopa (mg, media±ES)	**218.76±55.58**	200.57±49.09	0.000
Numărul de prize de levodopa (nr, media±ES)	**5.96±2.22**	3.84±1.28	0.000
LEDD (mg/zi, media±ES)	**1437.87±566.58**	789.41±395.79	0.000

Fenomenul de sfârșit de doză (o manifestare a fluctuațiilor motorii), care complică terapia cu levodopa a bolii Parkinson, a fost atribuit unei reduceri a capacității de stocare a dopaminei striatale din cauza degenerării progresive a terminațiunilor dopaminergice presinaptice, dar și modificării plasticității postsinaptice [293]. Stimularea dopaminergică continuă (rotigotina transdermică – în stadiile timpurii; perfuzia subcutanată de apomorfină și gelul intestinal de levodopa-carbidopa – în stadiile avansate) a fost concepută pentru a controla fluctuațiile motorii și non-motorii, pornind de la ipoteza că stimularea intermitentă a ganglionilor bazali ar fi responsabilă pentru apariția complicațiilor motorii. Totuși, strategiile de stimulare dopaminergică continuă nu previn perioadele OFF în stadiile medii și avansate ale BP. Nu este cunoscut de ce

apar aceste perioade OFF pe fundalul unei astfel de terapii, dar se presupune că modificările mecanismelor dopaminergice și non-dopaminergice din ganglionii bazali ar putea face ca aceste perioade persistente OFF să nu răspundă la terapia dopaminergică furnizată continuu [294]. Vârsta mai tânără la debutul bolii, tratamentul cu levodopa și doza zilnică mare de levodopa au fost identificați ca și factori de risc pentru fenomenul de sfârșit de doză la pacienții cu BP [295]. În studiul curent, profilul pacientului cu complicații motorii a fost: femeie, cu debut la vârstă mai tânără, durată mai mare a bolii, severitate mai mare a bolii, doze mai mari de dopaminergice. Iată de ce, toți medicii trebuie să cunoască factorii de risc pentru apariția fluctuațiilor motorii - vârsta mai tânără de debut al bolii, tratamentul cu levodopa, doza diurnă mare de levodopa – pentru a prescrie prudent levodopa și alte medicamente antiparkinsoniene și a reduce incidența fenomenului de sfârșit de doză. De asemenea, pacienții cu complicații motorii din acest studiu, au fost mai dizabilitați și au avut comorbidități psihoafective mai frecvente, or astfel de pacienți necesită mai multe resurse și suport.

Deci, pacienți cu fluctuații motorii ai acestui lot de studiu au fost preponderent femei, semnificativ mai vârstnici, majoritatea fiind din categoria de vârstă de peste 60 ani, boala a debutat la vârste mai tinere, dar în majoritate cu debut după vârsta de 50 ani (85.7% (651), au avut o durată a bolii semnificativ mai mare, cea mai mare parte din ei - cu o durată a bolii de peste 10 ani, au avut grad de dizabilitate și s-au declarat inapți de muncă / activități, au suferit de forma severă a bolii și au avut fenotipul akinetic-rigid, au suferit de depresie și de constipații, care au necesitat management medicamentos, au utilizat doze de levodopa și echivalente diurne de levodopa, precum și număr diurn de prize de levodopa semnificativ mai mari în comparație cu pacienții fără fluctuații motorii.

Sinteza capitolului 3:

Pacienții lotului *Aspecte epidemiologice și medico-sociale* ai acestui studiu, au avut, în majoritate, vârste de peste 60 ani și debut al bolii la vârste de peste 50 ani; în mod similar bărbați / femei și rezidenți ai mediului urban / rural. O pătrime din pacienții mediului rural au raportat contactul anterior cu substanțe toxice. Cei mai mulți pacienți au avut studii medii speciale, iar la momentul cercetării erau în majoritate pensionari. O parte considerabilă dintre pacienți s-au declarat inapți pentru muncă sau activități zilnice. În jur de jumătate dintre pacienți au avut boală severă și fenotip akinetic-rigid al bolii. Frecvența administrării tratamentelor specifice a fost mai mică decât frecvența fenotipului tremorigen, frecvența diskineziilor și frecvența depresiei, constatate în lotul de studiu. Mai rar decât frecvența factorului de risc vascular respectiv, au fost

administrate tratamentele hipotensiv, hipolipemiant, anticoagulant. Ponderea pacienților cu parkinsonism vascular din acest lot de studiu a constituit 1.2%.

Femeile acestui lot de studiu au suferit semnificativ mai frecvent de fluctuații motorii și diskinezii și semnificativ mai frecvent au administrat tratament anti-diskinetic, totuși acest tratament a fost semnificativ mai rar, comparativ cu frecvența acestei complicații motorii; iar bărbații – semnificativ mai frecvent au contactat cu substanțe nocive, au suferit semnificativ mai frecvent de anxietate și au administrat remedii anxiolitice. Factori de risc vascular au fost prezenți în mod similar la bărbații și femeile acestui lot de studiu. Semnificativ mai frecvent decât femeile, bărbații au suferit de boală coronariană, hipertensiune arterială, infarct miocardic și fumat. Fibrilația atrială, diabetul zaharat, dislipidemia și AVC s-au întâlnit în mod similar la ambele sexe. Ponderea parkinsonismului vascular a fost de 1.3% la bărbați și de 1.1% la femei.

În comparație cu pacienții mai tineri (<60ani), pacienții mai în vârstă (>60ani) ai acestui lot de studiu, semnificativ mai frecvent au avut boală severă și fenotip akinetic-rigid al bolii, mai frecvent au avut factori de risc vascular; și semnificativ mai frecvent au administrat levodopa și remedii pentru gestionarea constipațiilor. Ei au utilizat doze mai mari și prize mai multe de levodopa. Diagnosticul de parkinsonism vascular a fost stabilit doar în categoriia de vârstă după 60 ani (1.2%).

Pacienții mai tineri (<60ani) (în comparație cu pacienții >60ani) ai acestui lot de studiu, semnificativ mai frecvent au fost angajați și au declarat că pot lucra fără restricții. Ei au avut semnificativ mai frecvent boală ușoară și fenotip tremorigen al bolii, mai frecvent au suferit de fluctuații motorii și diskinezii și au utilizat semnificativ mai frecvent agoniști de dopamină și amantadină. Ei au suferit semnificativ mai frecvent de anxietate și au utilizat remedii anxiolitice. Factorii de risc vasculari s-au întâlnit mai rar, dar ei au fumat semnificativ mai frecvent.

Pacienții cu debutul bolii până la vârsta de 50 ani au deținut semnificativ mai frecvent grad de dizabilitate și cel mai frecvent au fost inapți de muncă / activități, au avut fenotipul akinetic-rigid și forma gravă a bolii, semnificativ mai frecvent au avut fluctuații motorii și diskinezii și au administrat semnificativ mai frecvent amantadina; ei au consumat semnificativ mai rar și mai puțină levodopa și semnificativ mai frecvent și în doze mai mari - agoniști de dopamină.

Pacienții cu fluctuații motorii ai acestui lot de studiu au fost semnificativ mai vârstnici decât pacienții fără fluctuații motorii, majoritatea fiind din categoria de vârstă după 60 ani. La ei boala a debutat la vârste mai tinere, dar în majoritate - după vârsta de 50 ani. Ei au avut o durată a bolii semnificativ mai mare, decât pacienții fără fluctuații motorii, cea mai mare parte din ei - de peste 10 ani. Au fost preponderent femei, au avut grad de dizabilitate și au fost inapți de muncă, au suferit de forma severă a bolii și au avut fenotipul akinetic-rigid al ei, au suferit de depresie și

de constipații ce au necesitat management medicamentos, au necesitat doze de levodopa și doze echivalente diurne de levodopa, pecum și număr diurn de prize de levodopa semnificativ mai mari, în comparație cu pacienții fără complicații motorii.

4. FENOTIPAREA PARKINSONISMULUI ÎN FUNCȚIE DE RELAȚIA DE ASOCIERE CU BOALA CEREBROVASCULARĂ ȘI SINDROMUL CLINIC DOMINANT

Relația dintre boala Parkinson și modificările cerebrovasculare ce reprezintă boala cerebrovasculară este multidimensională. Rezultatul unei legături directe este reprezentat prin parkinsonismul vascular. Cel mai frecvent, însă, boala Parkinson și boala cerebrovasculară sunt comorbide, sau boala cerebrovasculară coexistă subclinic. Pentru elucidarea acestor relații complexe a fost analizat un lot de pacienți cu parkinsonism, cu și fără modificări cerebrovasculare. Au fost analizate fenotipurile clinice și de tratament ale acestor pacienți. Fenotipul este ansamblul de trăsături observabile ale unui organism sau condiții. Fenotiparea clinică a BP se bazează, în principal, pe istoric și pe examenul fizic obiectiv. Aceste evaluări sunt valoroase atât pentru diagnostic, cât și pentru determinarea necesităților de îngrijire. Pornind de la fenotiparea BP, în baza diferitor criterii biologice și clinice, putem obține informații care stau la baza unei gestionări optimale a bolii, întru ameliorarea calității vieții pacienților, prin abordare individualizată și personalizată.

4.1 Metodologia studiului

A fost efectuat un studiu observațional, descriptiv, transversal, selectiv, care a inclus 409 pacienți, selectați în baza criteriilor de includere / excludere și a acordului la cercetare.

Metodele de cercetare:

Metoda clinică a presupus aplicarea chestionarului semistructurat pentru pacienții cu BP și evaluarea obiectivă neurologică, cu determinarea:

- *Datelor demografice*: anul nașterii, vârsta intrării în studiu, sexul, încadrarea profesională, studiile (durata, tipul), statutul matrimonial, mediul de trai;
- Prezența *factorilor de risc vascular* în baza scorului QRISK3 (HTA, dislipidemie, DZ, obezitate, fibrilație atrială, istoric familial de boală cerebro- sau cardio-vasculară, statutul de fumător, migrenă, boală cronică de rinichi, artrită reumatoidă / LES / utilizare medicamente steroide, boală mentală severă / utilizarea antipsihotice atipice) cu determinarea *riscului relativ de boală cerebro-/cardio-vasculară* [116];
- *Markeri de risc ai BP*: expunerea la pesticide / solvenți organici, istoricul familial pozitiv de BP, sex masculin, non-fumători, DZ tip II [259];
- Durata bolii, vârsta la debutul bolii;

- Particularități ale debutului bolii: rapiditatea debutului (acut progresiv, întârziat progresiv, insidios, în trepte), simptomul dominant al debutului (tremor / bradikinezie / mixt), localizarea simptomului de debut (membre superioare/membre inferioare, dreapta / stânga);
- Tipul bolii: în baza scalei UPDRS_3_OFF, secțiunea motorie la debutul cercetării au fost determinate: tremor-scor (TrScor), akinetic-rigid-scor (ARScor), raportul tremor-scor / akinetic-rigid-scor (TrScor/ARScor), cu determinarea tipului parkinsonismului (tremor-dominant (TrScor/ARScor > 1.16), intermediar (TrScor/ARScor 0.9-1.15), akinetic-rigid (TrScor/ARScor < 0.8) [261];
- Severitatea bolii: în baza scorului UPDRS_3_OFF, secțiunea motorie la debutul cercetării (≥ 32 – parkinsonism ușor exprimat, [33–58] – parkinsonism moderat exprimat, ≥ 59 parkinsonism sever exprimat) [262];
- Asimetria afectării membrelor: parkinsonism simetric/asimetric, preponderent dreapta/preponderent stânga, în baza indicelui de asimetrie dreapta/stânga ($IA_{D/S}$), preponderent superior/preponderent inferior, în baza indicelui de asimetrie superior/inferior ($IA_{S/I}$); pentru calcularea $IA_{D/S}$ au fost utilizați itemii scalei UPDRS secțiunea motorie pentru membrele drepte (3.3b, 3.3d, 3.4a, 3.5a, 3.6a, 3.7a, 3.8a, 3.15a, 3.16a, 3.17a, 3.17c) și stângi (3.3c, 3.3e, 3.4b, 3.5b, 3.6b, 3.7b, 3.8b, 3.15b, 3.16b, 3.17b, 3.17b); pentru calcularea ($IA_{S/I}$) au fost utilizați itemii UPDRS secțiunea motorie pentru membrele superioare (3.3b, 3.3c, 3.4a, 3.4b, 3.5a, 3.5b, 3.17a, 3.17b) și cele inferioare (3.3d, 3.3e, 3.7a, 3.7b, 3.8a, 3.8b, 3.17c, 3.17d); diferența sumelor indicilor motorii pentru membrele din dreapta și din stânga; și diferența sumelor indicilor motorii pentru membrele superioare și inferioare au constituit $IA_{D/S}$ și $IA_{S/I}$ respectiv; indicele de asimetrie (IA) cuprins în intervalul [-1; 1] a definit parkinsonismul simetric, IA ≤ -2 a definit parkinsonismul asimetric preponderant din stânga, IA ≥ 2 a definit parkinsonismul asimetric preponderant din dreapta [296];
- Complicații motorii: diskinezii, fluctuații motorii (prezența lor, latența dezvoltării lor în raport cu durata bolii și durata administrării levodopei și doza acesteia);
- Medicația anterioară și curentă: medicamentele dopaminergice utilizate, doza diurnă echivalentă de levodopa (LEDD), calculată în baza factorilor de conversie [260];
- Scorul OFF/on de ameliorare a simptomelor motorii în rezultatul administrării dozei de dopaminergic;
- Levodopa sensibilitatea;
- Simptome neuropsihiatrice: *depresia*, utilizând chestionarul Beck ((0-3] – nici o depresie, [4-7] – depresie ușoară, [8-15] – depresie moderată, ≥16 – depresie severă) [297]; *tulburări cognitive/demență*, utilizând scala MoCA (30-27] – nici o afectare cognitivă, [18-26] –

tulburare cognitivă minoră (TCM), [11-17] – demență ușoară, [6-10] – demență moderată, ≤ 5 – demență severă) [267], apatia - apathy scale [298], chestionar pentru *funcționarea psihosocială* la pacienții cu Parkinson - SCOPA-PS [266];

- Simptome non-motorii - Scala Simptomelor non-motorii [299];
- Calitatea vieții - Scorul PDQ39 [264], [265];
- Semnele clinice sugestive pentru afectare vasculară cerebrală: ROT înviorate, semnului Babinski prezent, pareza membrelor, automatism oral, sindrom pseudobulbar, tulburări de oculomotricitate, tulburări sfincteriene;
- Gradul de certitudine al diagnosticului de BP: certă sau probabilă, utilizând criteriile absolute ale bolii Parkinson, criteriile de susținere, steguleţele roșii, criteriile de excludere [276] (Anexa 4.1);
- Alte tipuri de tremor: prezența tremorului postural (TP) și tremorului de acțiune (TA);
- Relația de asociere a BP cu BCV: boala Parkinson fără leziuni cerebrale neurovasculare (BP - LV), boala Parkinson cu leziuni vasculare macrostructurale (BP+LV), boala Parkinson asociată cu accident vascular ischemic teritorial sau lacunar (BP+AVC);
- Relația de asociere temporală a BP cu BCV: BP preexistentă AVC sau AVC preexistent BP.

Metoda instrumentală doplerografică: au fost determinate: localizarea și gradul stenozei, pentru definirea cazurilor de ateroscleroză stenozantă > 50% [272].

Metoda instrumentală neuroimagistică: Imageria cerebrală prin IRM 1.5Tesla pentru a determina:

- Prezența leziunilor macrovasculare și tipul lor (*lacune, focare gliotice, dilatarea spațiilor perivasculare Virhov-Robin, adâncirea fisurilor cerebrale, dilatarea sistemului ventricular,* prezența *micro-hemoragiilor*);
- Prezența focarelor ischemice și localizarea acestora (infarct total în circulația anterioară, infarct parțial în circulația anterioară, infarct lacunar, infarct în circulația posterioară) [300];
- Plasarea leziunilor în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului (globul palid extern (Gpe), substantia nigra pars compacta (SNpc), nucleul ventro-lateral al talamusului (Vltalam), infarct extins de lob frontal) sau non-strategice.[210], [301];
- Severitatea leziunilor vasculare: scala Fazekas - Leziuni ale substanței albe periventriculare Fazekas 0 = leziuni absente; Fazekas 1 = „calotă” sau căptușeală subțire; Fazekas 2 = „halou” neted; Fazekas 3 = semnal periventricular neregulat care se extinde în substanța albă profundă; Leziuni ale substanței albe profunde (LSAP) Fazekas 0 = leziuni absente; Fazekas 1 = focare punctate; Fazekas 2 = confluență incipientă; Fazekas 3 = zone confluente mari [302];

- Scorul total al bolii vaselor mici - metoda Staals și col., pe o scară ordinală de la 0 la 4. Un punct se acordă pentru fiecare dintre: ≥1 lacune, ≥1 microhemoragie, leziuni hiperintense severe (scor Fazekas = 3 pentru leziuni periventriculare sau ≥2 pentru leziuni ale substanței albe profunde) și dilatarea spații perivasculare V-R moderat până la sever (> 10 mm în ganglionii bazali) [30];
- Pentru diagnosticarea pacienților cu Parkinsonism Vascular au fost utilizate *Criteriile pentru diagnosticul de Parkinsonism Vascular posibil, Zijlmans J.C., et all* (3/3: 1. Prezența clinică a parkinsonismului; 2. Boală cerebro-vasculară confirmată imagistic/semne clinice de focar; 3. Relație temporală între primele două) (Anexa 4.2).

Calculul numărului minim de pacienți necesari:

Prevalența BP în populatia generală este de 0.3%; după vârsta de 65 ani – 1.5%; după vârsta de 80 ani – 3.5%; a fost luată în calcul cifra de mijloc 2%

$n= (1.96/0.05)^2 \times 0.02\ (1-0.02)= 31p + 3= 34p$

4.2 Caracteristica generală a pacienților lotului de studiu

Vârsta medie a subiecților din lotul de studiu a fost de 64.61±6.63 ani, 205 (50.1%) – femei și 204 (49.9%) – bărbați, cu o *durată medie a bolii* de 52.88±37.12 - 290 (70.9%) pacienți cu o durată a bolii de până la 5 ani, 103 (25.2%) pacienți cu o durată a bolii de 5-10 ani și 16 (3.9%) pacienți cu o durată a bolii mai mare de 10 ani. *Vârsta medie de debut* a bolii în lotul de studiu a fost de 60.22±6.94 ani; la 31 (7.6%) pacienți boala a debutat până la vârsta de 50 ani, iar la 378 (92.4%) pacienți – după vârsta de 50 ani. Istoric familial de boală Parkinson au menționat 67 (16.4%) din pacienții lotului clinic; istoric famililal de altă boală extrapiramidală – 17 (4.2%) dintre ei (Anexa 4.3, Anexa 4.4).

Conform *mediului de reședință*, 267 (65.3%) pacienți au provenit din mediul urban, iar 142 (34.7%) pacienți – din mediul rural. Contact susținut cu *substanțe toxice* au menționat 100 (24.4%) pacienți: 58 (21.72%) din rezidenții mediului urban și 42 (29.58%) din rezidenții mediului rural (p<0.01). Conform *statutului marital,* 15 (3.7%) pacienți au fost celibatari; 342 (83.6%) – căsătoriți; 19 (4.6%) – divorțați; și 33 (8.1%) – văduvi.

Majoritatea celor cercetați au avut *studii* medii speciale – 200 (48.9%) pacienți; studii superioare au avut 163 (39.9%), iar studii medii – 46 (11.2%) pacienți; cu un număr mediu de 11.88±2.32 ani de instruire.

În funcție de *statutul ocupațional,* aproape jumătate din pacienții cercetați – 190 (46.5%) au fost pensionari; angajați – 102 (24.9%); neangajați – 30 (7.3%); șomeri – 38 (9.3 %); deținători ai gradelor de dizabilitate – 49 (12%) pacienți. Referitor la *capacitatea de muncă,* 87 (21.3%)

pacienți au declarat că pot munci fără restricții; 177 (43.3%) – pot munci, dar cu anumite restricții; 125 (30.6%) pacienți muncesc cu restricții considerabile; iar 20 (4.9%) – s-au declarant inapți de muncă.

Fenotipul predominant al bolii (calculat în baza raportului Tremor Score / Akinetik-Rigid Score), în lotul clinic de studiu, a fost fenotipul tremorigen – 290 (70.9%) pacienți; urmat de fenotipul akinetic-rigid – 115 (28.1%) pacienți; și de fenotipul intermediar – 82 (20%) pacienți.

Conform *severității bolii* (calculate în baza scorului UPDRS_3OFF), majoritatea pacienților – 281 (68.7%) – s-au prezentat cu boală de gravitate medie; 71 (17.4%) – cu boală ușoară; iar 57 (13.9%) pacienți – cu boală severă. Cea mai mare parte - 340 (83.1%) - au constituit-o pacienții în stadiul 2HY; urmați de pacienți în stadiul 2.5HY – 42 (10.3%); și de pacienți în stadiul 3HY – 27 (6.6%) pacienți. Scorul mediu HY a fost de 2.12±0.28.

În funcție de *simptomul de debut*, la 275 (67.2%) pacienți, boala a debutat prin tremor; la 222 (54.3%) – prin lentoare a mișcărilor (bradikinezie); iar la 108 (26.8%) – prin senzație de rigiditate. A fost analizată *modalitatea de debut* - debutul bolii a fost insidios la 397 (97.1%) pacienți; întârziat progresiv – la 8 (2%) pacienți; și acut progresiv – la 4 (1%) pacienți. Timpul mediu de implicare a hemicorpului omolateral a fost de 20.41±11.47 luni, iar, ulterior a celui contralateral - de 9.98±7.00 luni. Boala a debutat mai frecvent în hemicorpul drept (206 (50.4%) vs. 203 (49.6%) pacienți, p>0.05) și în membrele superioare (376 (91.9%) vs. 33 (8.1%) pacienți, p>0.05).

Studiid *simetria / asimetria afectării membrelor*, s-a constatat, că în majoritatea cazurilor, boala a afectat membrele în mod asimetric (cu indice de asimetrie (IA) >1/<-1), astfel asimetrie dreapta / stânga au avut 395 (96.6%); iar asimetrie superior/inferior – 394 (96.3%) pacienți. Indicele de Asimetrie Dreapta/Stânga (IA D/S – diferența sub-scorurilor UPDRS_3 pentru membrele dreapte și stângi) a fost de 0.45±9.15, iar Indicele de Asimetrie Superipor / Inferior (IA S/I - diferența sub-scorurilor UPDRS_3 pentru membrele superioare și inferioare) – de 53.16±32.83. Parkinsonism preponderent din dreapta au avut 201 (49.1%) pacienți (vs. 194 (47.4%), p>0.05); parkinsonism preponderent superior – 391 (95.6%) pacienți (vs. 6 (1.5%), p<0.01). Parkinsonism simetric Dreapta/Stânga au avut 14 (3.4%) pacienți; iar parkinsonism simetric Superior/Inferior – 12 (2.9%) pacienți.

Medicația dopaminergică a fost reprezentată de levodopa, agoniști de dopamină, anticolinergice, antagonist NMDA, inhibitor COMT, inhibitor MAO-B:

Medicament	**nr (%)**	**95% IÎ**
Levodopa	399 (97.6%)	96.1-99.0
Agoniști de dopamină	185 (45.2%)	40.3-50.1
Trihexyphenidyl	83 (20.3%)	16.4-24.0

Amantadine	75 (18.3%)	14.7-22.2
Opicapone	15 (3.7 %)	2.0-5.6
Rasagiline	9 (2.2%)	1.0-3.7

Conform datelor de mai sus, cel mai frecvent utilizate au fost preparatele de levodopa, ceea ce reflectă nu doar practicile medicilor de prescriere a medicamentelor, dar (mai degrabă) și (in-) disponibilitatea celorlalte medicamente.

Doza medie echivalentă de levodopa (LEDD – levodopa equivalent daily dose) la pacienții studiului clinic a fost de 760.65±406.36 mg. În mediu, *levodopa-responsivitatea* (diminuarea procentuală a scorului UPDRS_3 în starea ON, comparativ cu starea OFF – urmare a administrării levodopei) pacienților acestui studiu a fost de 65.97±12.25 procente; cu un raport UPDRS_3_OFF/UPDRS_3_ON de 30.57±9.32.

Complicațiile motorii induse de tratamentul dopaminergic au fost prezente la 133 (32.5%) dintre pacienții studiului clinic: fluctuații motorii au avut 132 (30.1%) pacienți; diskinezii – 65 (15.9%) pacienți; distonie – 83 (20.3%) pacienți. Fluctuațiile motorii s-au dezvoltat în mediu la 73.82±17.33 luni de la debutul bolii și la 66.60±18.14 luni de la inițierea tratamentului cu levodopa. Diskineziile s-au dezvoltat în mediu la 78.88±18.68 luni de la debutul bolii și la 69.33±17.61 luni de la inițierea tratamentului cu levodopa. La pacienții acestui studiu, atât fluctuațiile motorii, cât și diskineziile, erau deja prezente la momentul inițierii tratamentului cu agoniști de dopamină.

Statutul obiectiv motor și non-motor al pacienților, a fost determinat prin intermediul scalei specializate de evaluare a pacienților cu boală Parkinson – MDS-UPDRS, care cuprinde chestionare administrate de medic, chestionare auto-administrate de către pacient și formular pentru examinarea obiectivă de către medic a diferitor parametri motori pe segmente specifice ale corpului (mâna dreaptă, mâna stângă, piciorul drept, piciorul stâng, etc.). Au fost determinate scorurile pentru sub-scalele UPDRS cu valorile medii în lotul de studiu, după cum urmează:

Scorurile UPDRS motorii și non-motorii	***Media±ES***
UPDRS$_1$ *(Aspecte non-motorii ale activităților cotidiene)*	8.88±6.5
UPDRS$_2$ *(Aspecte motorii ale activităților cotidiene)*	14.27±8.24
UPDRS_3$_{OFF}$ *(Examinarea MOTORIE obiectivă în starea OFF)*	47.12±12.91
Tremor Score $_{OFF}$ *(Subscorul de tremor)*	1.107±0.64
Akinetic Rigid Score $_{OFF}$ *(Subscorul de akinezie-rigiditate)*	1.113±0.95
Tremor Score $_{OFF}$/ Akinetic Rigid Score $_{OFF}$ *(Valoarea raportului permite constatarea fenotipului bolii)*	2.052±1.984
UPDRS_3$_{ON}$ *(Examinarea MOTORIE obiectivă în starea ON)*	16.55±9.81
UPDRS_3$_{OFF}$/UPDRS_3$_{ON}$ *(Raportul reflectă magnitudinea ameliorării în starea ON, comparativ cu starea OFF)*	30.57±9.32
UPDRS$_4$ *(Complicațiile motorii)*	1.85±3.32

Comorbiditățile psihoafective și cognitive ale pacienților lotului clinic au fost evaluate prin chestionare dedicate. Cel mai frecvent au fost constatate deficiențele cognitive (306 (83.8%) pacienți), urmate de depresie (297 (72.6%) pacienți), anxietate (247 (60.4%) pacienți) și tulburări de somn (235 (57.5%) pacienți) [303]. Tulburări cognitive minore s-au întâlnit la 302 (73.8%), demența ușoară – la 37 (9.0%) pacienți, demența moderată – la 4 (1.0%) pacienți. Pacienți cu demență severă în acest studiu nu au fost, aceasta fiind criteriu de excludere din studiu. De depresie ușoară au suferit 179 (43.8%) pacienți, de depresie moderată - 93 (22.7%) pacienți, iar de depresie severă - 21 (5.1 %) pacienți. În structura tulburărilor de somn, identificate anamnestic, au fost mișcările periodice ale membrelor în somn (acuze subiective) - 53 (13%) pacienți, tulburările de comportament în somnul REM (acuze subiective) - 74 (18.1%) pacienți și sindromul picioarelor neliniștite - 64 (15.6%).

Conform datelor literaturii de specialitate, toți (100%) pacienții cu boala Parkinson sunt identificați cu cel puţin un simptom non-motor [304], același lucru s-a constatat și în actualul studiu. Pentru *cuantificarea simptomelor non-motorii* multiple ale bolii Parkinson, la pacienții lotului de studiu a fost utilizată scala simptomelor non-motorii NMSS (non-motor symptoms scale), cu determinarea scorului total NMS și a 9 sub-scoruri NMS pe diferite domenii, elaborată de către Societatea Internațională de Tulburări de Mișcare. Scorul total NMS la pacienții lotului de studiu a fost de 53.16±32.83 p, indicând simptome non-motorii severe (0 - fără NMS; 1–20 - NMS ușoare; 21–40 NMS moderate; 41–70 - NMS severe; și ≥71 - NMS foarte severe) [263]. Sub-scorurile non-motorii ale pacienților lotului clinic pe sub-scale și semnificația acestora sunt prezentate mai jos:

Scorurile non-motorii	***Media±ES***
NMS 1 *Simptome cardiovasculare inclusiv căderi*	2.79±3.97
NMS 2 *Tulburări de somn/fatigabilitate*	10.66±6.66
NMS 3 *Tulburări de dispoziție/apatie*	11.76±10.13
NMS 4 *Tulburări de percepție/halucinații*	0.17±1.00
NMS 5 *Tulburări de atenție/memorie*	5.19±5.14
NMS 6 *Simptome gastrointestinale*	5.99±4.48
NMS 7 *Simptome urinare*	4.37±5.83
NMS 8 *Disfuncție sexuală*	4.36±5.77
NMS 9 *Diverse*	8.02±5.88
NMS TOTAL	**53.16±32.83**

Cu simptome non-motorii ușoare și moderate (scor NMS < 40 puncte) s-au prezentat 146 (35.7%), în timp ce, cu simptome non-motorii severe (scor NMS > 40 puncte) s-au prezentat 263 (64.3%) pacienți. Cele mai severe simtome non-motorii la pacienții lotului cercetat au fost (în ordine descrescătoare): tulburările de dispoziție, urmate de tulburările de somn și fatigabilite,

simptomele gastrointestinale și cele cognitive. Rezultatele preliminare ale actualului studiu al simptomelor non-motorii, precum și sinteza implicațiilor neurodegenerării pentru tulburările circadiene și de somn au fost publicate anterior [305], [306], [307], [308], [309], [12], [310], [311], [312], [313], [314], [315], [316].

Medicamente anxiolitice-antidepresive au utilizat în mod constant de 144 (35.2%) dintre pacienții cercetați: semnificativ mai frecvent cei cu depresie – 143 (48.15%), comparativ cu cei cu anxietate – 101 (40.89%) ($p<0.01$). Tratament susținut pentru combaterea constipațiilor au utilizat 161 (39.4%) dintre pacienții lotului de studiu.

Scorul mediu pentru severitatea depresiei Beck a fost de 14.11±10.26 p, semnificând un grad ușor de depresie (0-13p - depresie minimă; 14-19p - depresie ușoară; 20-28p - depresie moderată și 29-63p - depresie severă).

Povara psiho-socială a bolii a fost determinată prin intermediul scalei SCOPA-PS (SCales for Outcomes in PArkinson's disease - Psychosocial Functioning) cu un punctaj maxim posibil de 33 de puncte, cifra mai mare indicând o funcționare psihosocială mai proastă [266]. Scorul mediu SCOPA-PS obținut de pacienții acestui lotului de studiu a fost de 8.27±6.74 p, semnificând o funcționare psihosocială afectată ușor.

Gradul de apatie a fost determinat prin intermediul Scalei de Apatie, cu un punctaj maxim posibil de 42 de puncte, cifra mai mare indicând o apatie mai mare [269]. Scorul mediu de apatie constată la pacienții acestui lotului lot a fost de 11.28±7.39 p, semnificând un grad ușor de apatie.

Severitatea tulburărilor cognitive a fost determinată în baza testului MoCA (Montreal Cognitive Assesement) [317], cu un punctaj între 26 și 30 puncte, indicând absența tulburărilor cognitive. Scorul MoCA mediu al pacienților lotului clinic a fost de 22.3±4.09 puncte, semnificând tulbutrări cognitive minore. Cele mai afectate domenii cognitive la pacienții lotului clinic, au fost: limbaj, abstractizare, denumire și reamintire. Sub-scorurile cognitive MoCA ale pacienților lotului clinic sunt prezentate mai jos:

Sub-scorurile cognitive MoCA	***Media ± ES***
MoCA vizuo-spațial	3.49±1.28
MoCA denumire	2.86±0.54
MoCA atenție	4.38±1.34
MoCA limbaj	1.29±0.98
MoCA abstractizare	1.61±0.66
MoCA reamintire	3.00±1.31
MoCA orientare	5.67±0.755
MoCA TOTAL	**22.3±4.09**

Istoric familial de demență au recunoscut 3 (0.7%) dintre pacienții lotului studiat.

Durerea a fost prezentă la 328 (80.6%) pacienți; cu o intensitate medie de 2.60±1.99 puncte și o intensitate maximă de 4.22±2.90 puncte pe scala vizuală analogică, semnificând o durere de intensitate medie, deci ea va necesita un management corespunzător [318], [319].

Calitatea vieții a fost măsurată prin intermediul scalei PDQ39, cu un punctaj maxim de 156 puncte, cifra mai mare indicând o calitate a vieții mai proastă. La pacienții lotului clinic scorul PDQ39 a fost de 46.22±29.5 p, semnificând o diminuare ușoară a calității vieții.

În cadrul lotului clinic, a fost studiată și frecvența unor comorbidități metabolice:

Comorbidităților metabolice	***Nr (%)***	***95% IÎ***
Hipotiroidie	36 (8.8%)	5.9-11.7
Gută	11 (2.7%)	1.2-4.4
Hipouricemie	18(4.4%)	2.4-6.6
Deficit al vitaminei D	244 (59.7%)	55.0-64.3
Hiperhomocisteinemie	198 (48.4%)	43.8-53.3

Astfel, am constatat o frecvență înaltă a deficitului de vitamina D (59.7%), precum și a hiperhomocisteinemiei (48.4%) – ambele fiind raportate frecvent în populația vârstnică; și cu implicații patogenetice atât în tulburările cognitive, cât și în boala Parkinson.

Factorii de risc vascular asociați au fost evaluați conform chestionarului-calculator QRISK3 (electronic), dar și prin examinări obiective (analize de laborator, măsurări tensionale, doplerografia vaselor intra-extra-craniene). Ei au fost prezenți la majoritatea pacienților studiați – 380 (92.9%) pacienți. Frecvența factorilor de risc vascular la pacienții acestui lot este prezentată în continuare:

Factorii de risc vascular	***Nr (%)***	***95%, IÎ***
Hipertensiune arterială (HTA)	245 (59.9%)	55.0-65.0
Diabet zaharat (DZ)	59 (14.4%)	11.2-17.8
Dislipidemie	183 (44.7%)	40.1-49.9
Ateroscleroză cerebrală	189 (46.2%)	41.6-51.6
Ateroscleroză cerebrală stenozantă	33 (8.1%)	5.6-10.8
Boală coronariană	51 (12.5%)	9.3-15.6
Fibrilație atrială	38 (9.3%)	6.6-12.0
Fumat	9 (2.2%)	0.7-3.7
Obezitatea	131 (32%)	26.1-38.2
Migrenă	135 (33%)	28.6-37.7
Boală mentală severă	2 (0.5%)	0-1.2
Tratament antipsihotic	2 (0.5%)	0-1.2
Artrită reumatoidă	3 (0.7%)	0-1.7
Tratament steroid regulat	3 (0.7%)	0-1.7
Boală renală cronică	11 (2.7%)	1.2-4.6
Disfuncție erectilă / tratament pentru disfuncție erectilă	8 (2.0%)	0.7-3.4
AVC suportat	73 (17.8%)	14.2-21.8
IM suportat	16 (3.9%)	2.0-6.1
Istoric familial de AVC	115 (28.1 %)	23.5-32.3
Istoric familial de IM	29 (7.1%)	4.6-9.5

Numărul mediu de factori de risc vascular la pacienții acestui sub-studiu a fost de 3.37±2.61; scorul ORISK3 a fost 17.72±11.61; iar riscul relativ – 1.77±1.15.

Istoric familial de AVC au avut 34 (46.58%) dintre pacienții cu AVC din acest lot; și 81 (24.11%) dintre pacienții fără AVC, p<0.001. Istoric familial de infarct miocardic au avut 6 (37.50%) dintre pacienții cu infarct miocardic; și 23 (5.85%) dintre pacienții fără infarct miocardic ai acestui sub-studiu (p<0.001).

Dintre toți pacienții lotului de cercetare, 192 (46.9%) pacienți s-au prezentat cu istoric familial de HTA: 164 (66.94%) dintre pacienții cu HTA și 28 (17.07%) dintre pacienții fără HTA ai acestui lot de studiu.

În cadrul acestui studiu, 33 (8.1%) pacienți s-au prezentat cu istoric familial de DZ: 25 (42.37%) dintre pacienții cu DZ și 8 (2.29%) dintre pacienții fără DZ ai acestui lot de studiu.

A fost evaluată și administrarea medicamentelor pentru controlul factorilor de risc vascular, constatându-se următoarele date:

Frecvența administrării medicamentelor pentru managementul factorilor de risc vascular	***Nr (%)***	***95% IÎ***
Antiagregante	105 (25.7%)	21.3-30.1
Hipotensive	222 (54.3%)	49.4-58.9
Hipoglicemiante	42 (10.3%)	7.3-13.2
Insulina	12 (2.9%)	1.5-4.6
Antidiabetice orale	36 (8.8%)	6.1-11.7
Hipolipemiante	63 (15.4%)	12.0-19.1
Anticoagulante	14 (3.4%)	1.7-5.1
Antiaritmice	19 (4.6%)	2.7-6.8

Studiind *aderența la tratamentul specific al comorbidităților vasculare*, a fost constatată o aderență necorespunzătoare a pacienților acestui lot de studiu către tratamentul pentru controlul factorilor de risc vascular. Cea mai bună complianță a fost stabilită pentru tratamentul hipotensiv: el a fost administrat de către 222 (90.61%) din pacienții cu hipertensiune arterială; urmată de tratamentul antidiabetic: el a fost administrat de către 42 (71.19%) pacienți cu diabet zaharat. Medicamente antiaritmice au administrat 19 (50%), iar anticoagulante – 14 (36.4%) dintre pacienții cu fibrilație atrială. Hipolipemiante au administrat 63 (34.43%) dintre pacienții cu dislipidemie; 55 (29.10%) din pacienții cu leziune aterosclerotică și 7 (21.21%) din pacienții cu leziune aterosclerotică stenozantă a acestui lot de studiu. Frecvența afectării aterosclerotice a diferitor vase magistrale cerebrale și frecvența administrării hipolipemiantelor este prezentată în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Frecvența afectării aterosclerotice a vaselor magistrale cerebrale și frecvența administrării hipolipemiantelor la pacienții lotului de studiu

Vasul afectat aterosclerotic	Leziune vasculară **aterosclerotică**, nr (%), nr=409	**Tratament hipolipemiant** administrat, nr (% din pacienții cu *leziune vasculară aterosclerotică*)	Leziune vasculară **aterosclerotică stenozantă**, nr (%) N=409	**Tratament hipolipemiant** administrat, nr (% din pacienții cu *leziune vasculară aterosclerotică stenozantă*)
ACC dreaptă	135 (35%)	40 (29.62%)	21 (5.13%)	3 (14.29%)
ACI dreaptă	79 (19.3%	32 (40.51%)	13 (13.8%)	3 (23.08%)
ACC stângă	126 (30.8%)	36 (45.57%)	24 (5.87%)	6 (25.00%)
ACI stângă	51 (12.5%)	17 (33.33%)	9 (2.20%)	3 (33.33%)

Notă: Rezultatele prelucrării statistice sunt prezentate în Anexa 4.3

În cadrul lotului clinic de studiu, *leziuni vasculare macrostructurale* (vizibile neuroimagistic) au avut 349 (85.3%) pacienți. Accident vascular cerebral au avut 73 (17.4%) pacienți din lotul clinic: 47 (11.5 %) – AVC teritorial și 37 (9%) - AVC lacunar. AVC teritorial în bazinul unui vas magistral din circulația anterioară (teritoriul ACA și ACM) au avut 37 (9.0%) pacienți, din circulația posterioară – 14 (3.4%) pacienți, din ambele circulații (anterioară și posterioară) – 3 (0.7%) pacienți. Infarcte lacunare (lacune) au avut 37 (9.0%) dintre pacienții lotului clinic. Din cei 47 (11.5%) pacienți cu AVC teritorial, AVC în bazinul unui vas magistral, preexistent apariției parkinsonismului au avut 39 (9.5%) din pacienți, iar la 8 (2%) dintre pacienții lotului clinic studiat, AVC în teritoriul unui vas magistral s-a dezvoltat după stabilirea diagnosticului clinic de boală Parkinson. Cu focare gliotice s-au prezentat 269 (65.8%) dintre participanți. Dilatări ale spațiilor perivasculare au fost determinate la 228 (55.7%), iar microhemoragii - la 23 (5.6%) dintre pacienții lotului clinic. Adâncirea fisurilor cerebrale (atrofia externă) s-a determinat la 302 (73.8%); iar dilatarea sistemului ventricular – la 131 (32.0%) dintre pacienții lotului clinic. Scorul total mediu SVD (Small Vessel Disease) pentru pacienții lotului clinic a fost de 0.97±1.047. Frecvența localizării și tipul AVC din structurile cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului la pacienții lotului clinic este prezentată mai jos:

Frecvența localizării și tipul AVC din structurile cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului	***Nr (%)***	***95% IÎ***
LACI în Globul palid extern (GPe)	0 (0%)	
LACI în Substantia nigra pars compacta (SNc)	1 (0.2%)	
LACI în apropierea Substantia nigra pars compacta (SNc)	2 (0.5%)	
LACI Nucleul ventro-lateral al talamusului (VLtalam)	6 (1.5%)	
TACI Infarct extins de lob frontal	3 (0.7%)	
TOTAL	**12 (2.9%)**	**1.5-4.6**

Astfel, 2.9% dintre pacienții lotului clinic au avut AVC cu localizare strategică pentru dezvoltarea parkinsonismului – 1.7% cu AVC lacunare și 0.7% cu AVC teritoriale în bazinul unui vas magistral (Figura 4.1).

Figura 4.1. Frecvența AVC teritoriale și lacunare cu localizare strategică în cardul lotului de studiu, (%).

În contextul prezenței frecvente a leziunilor vasculare cerebrale comorbide, la pacienții lotului clinic au fost evaluate semne clinice, în mod traditional asociate cu leziuni vasculare. Frecvența semnelor clinice sugestive pentru leziuni vasculare cerebrale la pacienții lotului clinic este presentată în Tabeul 4.2.

Tabelul 4.2. Frecvența semnelor clinice sugestive pentru leziuni vasculare cerebrale la pacienții lotului *Fenotiparea parkinsonismului*

	Nr (%), 409 pacienți	**95% ÎÎ**
Atingere piramidală cu înviorarea reflexelor osteotendinoase	53 (13%)	9.8-16.4
Afectare piramidală cu semn Babinski pozitiv	13 (3.2%)	1.5-4.2
Afectare piramidală cu pareză	26 (6.4%)	2.2-5.9
Automatism oral	180 (44.0%)	39.4-48.9
Sindrom pseudobulbar	11 (2.7%)	1.2-4.4
Tulburări de oculomotricitate (convergență diminuată)	92 (22.5%)	18.6-26.7

Astfel, o bună parte dintre pacienți (180 (44.0%)) au avut semne ale automatismului oral positive; tulburări de oculomotricitate / convergență diminuată (92 (22.5%)) și atingere piramidală cu înviorarea reflexelor osteotendinoase (53 (13%)).

În același context, a fost evaluat tipul de tremor al pacienților din lotul clinic: tremor de *repaos* au avut 296 (72.4%), *postural și reemergent* - 321 (78.5%), *kinetic* - 72 (17.6%), *repaos + postural* - 253 (61.9%), *repaos + kinetic* - 17 (4.2%), *postural + kinetic* - 33 (8.1%), *repaos + postural + kinetic* - 19 (4.6%) pacienți. După cum se vede, cel mai frecvent a fost tremorul de repaos (296 (72.4%)) – criteriu de susținere al bolii Parkinson; și tremorul kinetic.

Din totalul de 409 pacienți, 393 (96.1%) au primit diagnosticul de *BP certă*; 4 (1%) – diagnosticul de *BP probabilă*; iar 12 (2.9%) – diagnosticul de *Parkinsonism Vascular*. Diagnosticul de BP certă a fost sprijinit de *prezența criteriilor de susținere*: tremor de repaos au avut 296 (72.4%), bradikinezie - 409 (100%), rigiditate - 399 (97.6%), răspuns pozitiv la levodopa

- 393 (96.1 %), diskinezii levodopa-induse - 65 (15.9%), hiposmie subiectivă raportată - 375 (91.7%) pacienți. Unii pacienți – 6 (1.5%) au avut diagnosticul bolii confirmat prin DATSCAN.

În lotul de studiu a fost a fost determinată și frecvența *markerilor de risc ai bolii Parkinson*: Expunerea la factori toxici: pesticide/solvenți organici - 100 (24.4%), Istoricul familial pozitiv de BP - 67 (16.4%), Sexul masculin - 204 (49.9%), Statutul de non-fumator - 400 (97.79%), prezența DZ tip II - 58 (14.18 %).

Deci, pacienții acestui lot de studiu, au avut o vârstă în jur de 64 ani, o durată a bolii în mediu de 4 ani, cu debut al bolii în jur de 60 ani. În majoritate au fost provenienți din mediul rural, o treime din ei menționând contact susținut cu substanțe toxice; majoritatea căsătoriți, cea mai mare parte din ei – cu studii medii, jumătate deja pensionați, cei mai mulți dintre ei menționând restricții pentru activități cotidiene. Majoritatea pacienților lotului de studiu au suferit de fenotipul tremorigen al bolii și s-au prezentat cu forma moderată a ei, în stadiul 2 HY de boală, având membrele afectate asimetric. Ei au utilizat în majoritate levodopa și au avut o levodopa-responsivitate bună, complicațiile motorii fiind prezente la o treime dintre pacienți. Comorbiditatea psihoafectivă și cognitivă, în mediu, în lotul de studiu, a fost ușoară, dar prezentă la majoritatea pacienților, cu o diminuare ușoară a calității vieții. Marea majoritate a pacienților au avut factori de risc vascular (92.9%) și leziuni vasculare cerebrale (85.3%), cu o rată de AVC teritorial / lacunar de 17.4%, localizat strategic pentru dezvoltarea parkinsonismului în 2.9% cazuri – aceasta fiind și rata parkinsonismului vascular din cadrul acestui lot de studiu. Frecvența înaltă a factorilor de risc vascular a contrastat cu o aderență necorespunzătoare către tratamentul lor.

4.3 Fenotiparea pacienților cu parkinsonism vascular

În cadrul acestei cercetări, parkinsonismul vascular (**PVasc**) a fost diagnosticat la 12 pacienți (2.9%) (Anexa 4.5). Din datele literaturii de specialitate cunoaștem că parkinsonismul vascular reprezinta 4.4-12% din toate cazurile clinicopatologice de parkinsonism [59]. Rata mai mică de PVasc din actualul studiu, cel mai probabil, se datorează accesului limitat al pacienților cu dizabilitate motorie severă către serviciile de ambulator ale instituțiilor medicale. Alte studii clinice estimează că parkinsonismul vascular ar reprezenta 2.5-5% din toate cazurile de parkinsonism [208]. Pentru elucidarea particularităților clinice ale pacienților cu parkinsonism vascular, aceștea au fost comparați cu pacienții cu boală Parkinson idiopatică (**BP**).

Studiul a constatat că pacienții cu PVasc ai acestei cercetări au avut *vârsta medie* de 71.92±4.56 ani, semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu boala Parkinson idiopatică (64.39±6.57 ani). *Vârsta de debut a bolii* la pacienții cu PVasc a fost de 69.67±4.47 ani – semnificativ mai mare decât cea a pacienților cu BP, la care boala a debutat la vârsta de 59.93±6.81

ani. *Durata bolii* la pacienții cu PVasc a fost semnificativ mai mică ($_{PVasc}$: 21.58±20.58 luni vs. $_{BP}$: 53.82±37.11 luni, p=0.003). În timp ce jumătate dintre pacienții cu BP au avut *fenotipul* tremorigen al bolii (53.4% (212)), iar o pătrime dintre ei – fenotipul akinetic-rigid (25.9% (103)); nici un pacient cu PVasc nu a avut fenotip tremorigen sau intermediar al bolii – toți pacienții cu PVasc au avut fenotipul parkinsonian akinetic-rigid (100% (12)). Pacienții cu PVasc au avut scorurile de tremor semnificativ mai mici ($_{PVasc}$: 0.39±0.28 vs. $_{BP}$: 1.12±0.63, p=0.000), iar scorurile de akinezie-rigiditate – semnificativ mai mari ($_{PVasc}$: 3.73±0.32 vs. $_{BP}$: 1.03±0.84, p=0.000), în comparație cu pacienții cu BP. Tremor de repaos au avut 74.6% (296) dintre pacienții cu BP și nici un pacient cu PVasc (Df=1, p=0.000). Tremorul postural a fost mai frecvent la pacienții cu PVasc decât la pacienții cu BP, dar statistic nesemnificativ ($_{PVasc}$: 83.3% (10) vs. $_{BP}$: 64% (254), Df=1, p=0.227). Toți pacienții cu PVasc (100% (12)) au avut tremor kinetic, comparativ cu 15.1% (60) dintre pacienții cu BP (Df=1, p=0.000) (Figura 4.2). Conform *severității bolii*, majoritatea pacienților cu BP din acest lot de studiu au suferit de forme medii ale bolii (70.3% (279)), în timp ce majoritatea pacienților cu PVasc – de formele severe ale ei (83.3% (10)), (Df=2, p=0.000).

Figura 4.2. Tipurile de tremor la pacienții cu parkinsonism vascular și cei cu boală Parkinson, (%).

Pacienții cu PVasc au avut scoruri semnificativ mai mari de *afectare motorie* obiectivă ($_{UPDRS_3_OFF}$: 71.58±11.08 vs. 41.07±9.42, p=0.000), precum și scoruri mai mari pentru *aspectele motorii* ($_{UPDRS_1}$: 22.92±3.14 vs. 8.46±6.09, p=0.000) și *non-motorii* ($_{UPDRS_2}$: 32.83±5.87 vs. 13.71±7.63, p=0.000) *ale activităților cotidiene*, în comparație cu pacienții cu BP.

În timp ce la toți pacienții cu BP (100% (12)), boala a *debutat* insidios, nici un pacient cu PVasc nu a avut un debut insidios al bolii (0% (0)). Debut acut progresiv au raportat 33.3% (4) dintre pacienții cu PVasc, iar debut întârziat progresiv - 66.7%(8) dintre ei.

În timp ce la majoritatea pacienților cu BP, boala a debutat prin afectarea membrelor superioare (93.7% (372)), la mai bine de jumătate dintre pacienții cu PVasc boala a debutat prin afectarea membrelor inferioare (66.7% (8), (Df=1, p=0.000).

Parkinsonism *simetric* dreapta / stânga sau parkinsonism simetric superior /inferior au avut o minoritate dintre pacienții cu BP (1.3% (5) și 1%(4)). În același timp, o mare parte dintre pacienții cu PVasc au avut parkinsonism simetric dreapta /stânga (75% (9), Df=2, p=0.000) și parkinsonism simetric superior /inferior (66.7% (8), Df=2, p=0.000).

Indicele de Asimetrie Superior / Inferior la pacienții cu PVasc a fost unul negativ (-3.66±6.59 vs. 10.99±5.82, p=0.000), indicând o afectare preponderentă a membrelor inferioare la pacienții cu PVasc.

Examinând *semnele neurologice obiective de afectare piramidală*, s-a constatat, că pacienții cu PVasc, în comparație cu pacienții cu BP, semnificativ mai frecvent au avut: afectare piramidală cu pareză (100%(12) vs. 3.5%(14), Df=1, p=0.000), automatism oral (100%(12) vs. 42.3% (168), Df=1, p=0.000), sindrom pseudobulbar (91.7% (11) vs. 0% (0), Df=1, p=0.000) și tulburări de oculomotricitate /convergență redusă (66.7% (8) vs. 21.2% (84), Df=1, p=0.001). Tulburările sfincteriene, ca și frecvență, s-au întâlnit în mod similar la pacienții cu PVasc și pacienții cu BP (75% (9) vs. 78.8% (313), Df=1, 0.724). Complicații motorii au avut doar pacienții cu BP.

La pacienții cu PVasc, comparativ cu pacienții cu BP, *simptomele non-motorii* au fost semnificativ mai severe (NMS total: 165.5±20.94 vs. 49.76±26.54, p=0.000), din contul sub-scorurilor: NMS 1 Simptome cardiovasculare inclusiv căderi (16.17±2.32 vs. 2.39±3.24, p=0.000), NMS 2 Tulburări de somn/fatigabilitate (26.83±5.5 vs. 10.17±6.05, p=0.000), NMS 3 Tulburări de dispoziție/apatie (39.33±8.45 vs. 10.93±8.95, p=0.000), NMS 5 Tulburări de atenție/memorie (20.67±4.16 vs. 4.73±4.38, p=0.000), NMS 7 Simptome urinare (26.25±3.95 vs. 3.71±4.43, p=0.000) și NMS 8 Disfuncție sexuală (20.92±7.35 vs. 3.86±4.93, p=0.000).

Comparativ cu pacienții cu BP, pacienții cu PVasc, au avut *scoruri cognitive* MoCA total semnificativ mai mici – deci, afectare cognitivă mai severă – (14.83±3.53 vs. 22.52±3.90, p=0.000), din contul sub-scorurilor: MoCA Vizuo spațial (2.08±0.99 vs. 3.53±1.26, p=0.000), MoCA Atenție (2.17±0.83 vs. 4.45±1.3, p=0.000), MoCA Reamintire (1.92±0.99 vs. 3.03±1.3, p=0.004) și MoCA Orientare (3.83±0.93 vs. 5.72±0.67, p=0.000).

Depresia a fost înregistrată la 71.8% (285) dintre pacienții cu BP; și la toți pacienții cu PVasc (100% (0)). Ea a fost semnificativ mai severă la pacienții cu PVasc ($_{\text{Scor Beck}}$: 38.42±12.72 vs. 13.37±9.25, p=0.000). Și scorurile de *apatie* au fost semnificativ mai mari la pacienții cu PVasc, în comparație cu cele ale pacienții cu BP (21.17±6.96 vs. 10.98±7.20, p=0.000).

Pacienții cu PVasc au administrat *tratament dopaminergic* cu doze echivalente diurne de levodopa semnificativ mai mari (1902.17±191.83 vs. 726.14±358.37, p=0.000), ei au avut o

levodopa-responsivitate semnificativ mai mică (16.30±4.13 vs. 67.47±8.75, p=0.000) și deficite motorii restante de fază ON semnificativ mai mari (60.0±10.40 vs. 15.23±6.11, p=0.000).

În mod corespunzător, *calitatea vieții* pacienților cu PVasc a fost semnificativ mai scăzută ($_{PDQ39}$: 106.5±22.92 vs. 44.39±27.73, p=0.000), în comparație cu cea a pacienților cu BP.

Factori de risc vascular au avut toți pacienții cu PVasc (100% (12), comparativ cu 92.7% (368), (Df=1, p=1.000) dintre pacienții cu BP. Toți factorii de risc evaluați au fost semnificativ mai frecvenți la pacienții cu PVasc (Df=1, P<0.00%). Toți pacienții cu PVasc din aceast lot de studiu au avut: HTA, DZ, IM comorbid și hiperhomocisteinemie.

La pacienții cu PVasc, în comparație cu pacienții cu BP, au fost semnificativ mai mari: numărul de factori de risc vascular per subiect (9.58±1.44 vs. 3.18±2.40, p=0.000), scorul QRISK3 (45.30±10.37 vs. 16.89±10.60, p=0.000) și riscul relativ (3.02±1.12 vs. 1.73±1.13, p=0.000).

Neuroimagistic, accidentul vascular cerebral s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții cu PVasc (100% (12) vs. 14.9% (59), Df=1, p=0.000) și a fost plasat în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului (100% (12) vs. 0% (0), Df=2, p=0.000). Celelalte leziuni vasculare macrostructurale studiate, s-au întâlnit și ele semnificativ mai frecvent la pacienții cu PVasc (Df=1, p<0.05). Toți pacienții cu PVasc (100% (12)) au avut: focare gliotice, adâncirea fisurilor cerebrale și dilatare a sistemului ventricular.

În cadrul categoriei diagnostice BP, au predominat pacienții fără focare gliotice în substanța albă profundă (Fazekas 0: 54.9% (218)) și periventricular (Fazekas 0: 46.3% (184). Iar în cadrul categoriei diagnostice PVasc, focare gliotice în substanța albă profundă Fazekas II au avut 41.7% (5) pacienți, iar Fazekas III - 58.3% (7) pacienți; focare gliotice periventriculare Fazekas II - 25% (3) pacienți și Fazekas III 75% (9) pacienți, (Df=3, p=0.000).

Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu parkinsonism vascular din cadrul lotului clinic sunt prezentate în Tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu parkinsonism vascular

	PVasc (nr=12)	**BP (nr = 397)**	**p**
Vârsta (ani, media±ES)	71.92±4.56	64.39±6.57	**p=0.000**
Vârsta debut (ani, media±ES)	69.67±4.47	59.93±6.81	**p=0.000**
Durata bolii (luni, media±ES)	21.58±20.58	53.82±37.11	**P=0.003**
AR_Score_OFF (media±ES)	3.73±0.32	1.03±0.84	**p=0.000**
Indice asimetrie Superior_Inferior (media±ES)	-3.66±6.59	10.99±5.82	**p=0.000**
Scor NMS Total (media±ES)	165.5±20.94	49.76±26.54	**p=0.000**
LEDD (mg/zi, media±ES)	1902.17±191.83	726.14±358.37	**p=0.000**
Levodopa-responsivitatea (%, media±ES)	16.30±4.13	67.47±8.75	**p=0.000**
UPDRS_3_ON (media±ES)	60.0±10.40	15.23±6.11	**p=0.000**
Numărul FRV (nr, media±ES)	9.58±1.44	3.18±2.40	**p=0.000**
Riscul Relativ$_{QRISK3}$ (media±ES)	3.02±1.12	1.73±1.13	**p=0.000**

Deci, în comparație cu pacienții cu BP, pacienții cu PVasc au avut vârste și vârste de debut semnificativ mai mari, iar durate ale bolii semnificativ mai mici. Toți pacienții cu PVasc din acest studiu au suferit de forma akinetică a bolii. La pacienții cu PVasc, scorurile pentru akinezie-rigiditate au fost semnificativ mai mari, iar scorurile pentru tremor au fost semnificativ mai mici, în comparație cu cele ale pacienților cu BP. Tremorul kinetic a fost prezent la toți pacienții cu PVasc, majoritatea dintre pacienții cu PVasc având forma severă a bolii. La majoritatea pacienților cu PVasc boala a debutat la membrele inferioare, severitatea afectării membrelor inferioare la ei fiind semnificativ mai mare, decât în cazul pacienților cu BP. Pacienții cu PVasc au avut scoruri de afectare motorie semnificativ mai mari, precum și scoruri mai mari de afectare a aspectelor motorii și non-motorii ale vieții cotidiene. Pacienții cu PVasc au avut simptome non-motorii, inclusiv depresie, apatie și tulburări cognitive semnificativ mai severe, depresie având toți pacienții cu PVasc; și calitate a vieții semnificativ mai joasă. În comparație cu pacienții cu BP, pacienții cu PVasc au consumat doze diurne echivalente de levodopa semnificativ mai mari, ei au avut o levodopa-responsivitate semnificativ mai mică și un deficit motor restant de fază ON semnificativ mai mare. Pacienții cu PVasc au avut un număr de factori de risc vascular per subiect semnificativ mai mare. Toți pacienții cu PVasc au avut factori de risc vascular, în particular, toți pacienții cu PVasc din acest studiu au suferit de HTA, DZ, IM și hiperhomocisteinemie. Pacienții cu PVasc au avut riscuri relative semnificativ mai mari. Semnificativ mai frecvent pacienții cu PVasc au avut leziuni vasculare macrostructurale; în particular toți pacienții cu PVasc au avut imagistic AVC, focare gliotice, adâncirea fisurilor cerebrale și dilatara sistemului ventricular. Posibil că, în mod indepentent etiologia vasculară a parkinsonnismului a influențat severitatea afectării motorii, funcționalitatea cotidiană a pacienților în aspecte motorii, deficitul motor restant de fază ON, severitatea simptomelor non-motorii și cognitive.

Prin urmare, conform rezultatelor acestui studiu, un pacientul tipic cu parkinsonism vascular este vârstnic, are un debut relativ recent al bolii și la o vârstă relativ avansată, cu akinezie pronunțată, preponderent a membrelor inferioare, însoțită de semne non-motorii severe, cu o levodopa-responsivitate proastă, în pofida unor doze mari de dopaminergice administrate.

Astfel, s-au conturat caracteristici exclusive ale pacienților cu parkinsonism vascular ai acestui studiu, de rând cu simptome tipice tuturor (100%) pacienților cu parkinsonism vascular, simptome caracteristice pacienților cu parkinsonism vascular, precum și caracteristici exclusive ale pacienților cu boală Parkinson ai acestui studiu (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Particularități clinico-evolutive și de comorbiditate ale pacienților cu parkinsonism vascular

	BP (nr = 397)	PVasc (nr=12)	Df, p
Caracteristici exclusive ale pacienților cu parkinsonism vascular ai acestui studiu			
Afectare piramidală, pareză	0%()	100%(12)	Df=1, p=0.000
Sindrom pseudobulbar	0%()	91.7%(11)	Df=1, p=0.000
Debut acut progresiv	0%()	33.3%(4)	Df=1, p=0.000
Debut întârziat progresiv	0%()	66.7%(8)	Df=1, p=0.000
Leziuni vasculare plasate strategic	0%()	100%(12)	Df=1, p=0.000
Simptome tipice tuturor pacienților cu parkinsonism vascular ai acestui studiu			
Fenotip akinetic - rigid	25.9%(103)	100%(12)	Df=2, p=0.000
Tremor kinetic	15.1%(60)	100%(12)	Df=1, p=0.000
Automatism oral	42.3%(168)	100%(12)	Df=1, p=0.000
Factori de risc vacular			
HTA	58.7%(233)	100%(12)	Df=1, p=0.002
Hiperhomocisteinemia	46.9%(186)	100%(12)	Df=1, p=0.000
Dislipidemie	43.1%(171)	100%(12)	Df=1, p=0.000
IM	15.4%(61)	100%(12)	Df=1, p=0.000
DZ	11.8%(47)	100%(12)	Df=1, p=0.000
Leziuni vasculare cerebrale			
Adâncirea fisurilor cerebrale	73%(290)	100%(12)	Df=1, p=0.042
Focare gliotice	64.7%(257)	100%(12)	Df=1, p=0.010
Dilatarea sistemului ventricular	30%(119)	100%(12)	Df=1, p=0.000
AVC prezent	14.9%(59)	100%(12)	Df=1, p=0.000
Simptome caracteristice pacienților cu parkinsonism vascular ai acestui studiu			
Boală severă	11.8%(47)	83.3%(10)	Df=2, p=0.000
Membrele inferioare inițial afectate	6.3%(25)	66.7%(8)	Df=1, p=0.000
Caracteristici exclusive ale pacienților cu boală Parkinson ai acestui studiu			
Debut nsidios	100%(397)	0%()	Df=2, p=0.000
Complicații motorii prezente	33.5%(133)	0%()	Df=1, p=0.011

Exclusiv la pacienții cu parkinsonism vascular, semnele parkinsoniene au avut un debut întârziat progresiv și, mai rar - acut progresiv, și au fost însoțite de semne de afectare piramidală și sindrom pseudobulbar, determinate de leziuni vasculare plasate în structuri cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului. Tipic pentru pacienții cu parkinsonism vascular ai acestui studiu a fost parkinsonismul de tip akinetic-rigid, acompaniat de tremor kinetic și semne ale automatismului oral, – acestea întâlnindu-se la toți pacienții cu parkinsonism vascular, prin contrast cu pacienții cu boală Parkinson idiopatică, care au avut semnificativ mai rar astfel de semne. Toți pacienții cu parkinsonism vascular au avut, în calitate de factori de risc vascular, HTA, hiperhomocisteinemie, dislipidemie, infarct miocardic și diabet zahatat, aceștea întâlnindu-se mai rar la pacienții cu boală Parkinson. Boala severă și afectarea inițială a membrelor inferioare au fost caracteristici ale parkinsonismului vascular din acest studiu și s-au întâlnit la doar o minoritate dintre pacienții cu boală Parkinson idiopatică. Toți pacienții cu parkinsonism vascular au avut

semne de atrofie cerebrală, focare gliotice și accidente vasculare cerebrale teritoriale sau lacunare, astea întâlnindu-se la cote mai mici de pacienți cu boală Parkinson. În mod caracteristic, afectarea motorie la pacienții cu parkinsonism vascular a fost severă și a debutat la membrele inferioare. În nici un caz de parkinsonism vascular din acest studiu, boala nu a debutat insidios și nici un pacient cu parkinsonism vascular nu a manifestat complicații motorii.

În cadrul acestei analize, a fost efectuată *ajustarea* rezultatelor analizelor statistice *conform vârstei,vârstei de debut și dozei diurne echivalente de levodopa.* În rezultatul respectivei ajustări, s-a constatat că, posibil, în mod independent etiologia vasculară a parkinsonnismului a influențat severitatea afectării motorii, funcționalitatea cotidiană a pacienților în aspecte motorii, deficitul motor restant de fază ON, severitatea simptomelor non-motorii și cognitive.

Parkinsonismul vascular este atribuit modificărilor vasculare intracerebrale. Evenimentele ischemice (sau hemoragice) din calea nigrostriatală dau naștere hemiparkinsonismului contralateral cu debut acut sau subacut. Debutul acut al parkinsonismului la pacienții cu PVasc ai actualului studiu s-a produs la 33.3% (4) pacienți.

Un alt subtip al PVasc și care este mult mai frecvent, este cauzat de boala difuză a vaselor mici din substanța albă [320]. Acest subtip este rezultatul factorilor de risc vasculari convenționali, care induc îngustarea arteriolelor, deteriorarea barierei hemato-encefalice cu inflamație și ischemie ulterioară [321]. Pacienții cu acest subtip de PVasc experimentează un debut gradual al simptomelor motorii bilaterale la nivelul extremităților inferioare, de unde și provine denumirea de parkinsonism de tip inferior [322]. În studiul curent, debutul întârziat progresiv a fost constatat la 66.7% (8) dintre pacienți. Debutul simptomelor la membrele inferioare a fost stabilit la aceiași 66.7% (8) pacienți. În mod tipic, pacienții cu PVasc, au tulburări de mers, instabilitate posturală și căderi – anume acești parametri reprezintă itemii scalei UPDRS_3 care constituie scorul akinetic și care a fost semnificativ mai mare, în cercetarea curentă, la pacienții PVasc versus BP, indicând o akinezie mai mare la acești pacienți. Tulburările de mers, instabilitatea posturală și căderile se datorează, probabil, leziunilor vasculare ale căilor neuronale de control al mersului și posturii din lobul frontal și regiunile periventriculare [323].

Un alt atribut al parkinsonismului vascular sunt tulburările afectiv-cognitive și incontinența urinară [211]. Toți pacienții PVasc din acest studiu au avut depresie; ei au avut scoruri semnificativ mai mari pentru depresie, apatie, precum și pentru alte simptome non-motorii. Tulburările sfincteriene ale pacienților BP și PVasc din actuala cercetare nu au fost statistic diferite ca și pondere (78.8% (313) vs. 75% (9)), fapt care poate fi explicat prin gravitatea / complexitatea mare a cazurilor BP referite către instituția de tip terțiar.

Actuala cercetare a reconfirmat fenotipul clasic al parkinsonismului vascular: akinetic rigid, mai simetric, cu afectare mai frecventă a membrelor inferioare [209]. Astfel, pacienții PVasc ai acestei cercetări au avut exclusiv fenotip akinetic. Toți pacienții PVasc au avut tremor kinetic și niciunul nu a avut tremor de repaos. În literatura de specialitate se stipulează că cel mai frecvent tip de tremor la pacienții cu PVasc este cel postural, iar cel de repaos nu este întocmai "de numărare a monedelor".

BP se prezintă, de obicei, cu simptome asimetrice la nivelul extremităților superioare, și vice versa – parkinsonismul vascular se prezintă cu mai multă simetrie în sens dreapta / stânga și cu afectare predominantă a membrelor inferioare. În actualul studiu, pacienții PVasc au avut semnificativ mai frecvent parkinsonism simetric dreapta / stânga – 75% (versus 1.3% din pacienții BP) și parkinsonism simetric superior / inferior – 66.7% (versus 1% din pacienții BP), cu un indice de asimetrie superior/inferior negativ, indicând afectarea predominantă a mebrelor inferioare la acești pacienți.

Toți pacienții PVasc ai acestei cercetări au avut semne de afectare piramidală și automatism oral, iar majoritatea – sindrom presudobulbar – parte componentă obligatorie a tabloului clinic de parkinsonism vascular. Afectarea motorie cauzată de leziunile vasculare asociate au conferit gravitate dizabilității motorii globale a acestor pacienți, astfel încât ei au avut scoruri UPDRS_3 mai mari, ceea ce a calificat parkinsonismul lor ca fiind semnificativ mai sever, comparativ cu cel al pacienților cu BP.

Toți pacienții cu PVasc au avut factori de risc vascular. HTA, DZ, IM și hiperhomocisteinemia au fost prezente la toți pacienții cu PVasc. Ceilalți factori de risc vascular au fost semnificativ mai frecvenți la pacienții cu PVasc, comparativ cu pacienții BP. Aceștea au avut un număr semnificativ mai mare de factori de risc vascular per subiect. Accidentul vascular cerebral (teritorial / lacunar) s-a întâlnit la toți pacienții cu PVasc (vs. 14.9% dintre pacienții cu BP) și a fost plasat în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului.

Cea mai stringentă problemă a pacienților cu parkinsonism vascular este răspunsul la levodopa [324], [25]. Întrun studiu anterior a 13 pacienți cu PVasc - 6 pacienți cu debut acut al bolii și 7 pacienți cu debut întârziat progresiv care a utilizat asimilarea FP-SPECT pentru diferențierea cauzei neurodegenerative ale parkinsonismului; 1 pacient a avut răspuns bun la levodopa, 2 pacienți – răspuns tranzitoriu, 3 pacienți – răspuns slab și 5 pacenți – răspuns nesigur. Niciun pacient cu PVasc nu a avut un răspuns excelent la levodopa, fără vreo diferență între PVasc cu debut acut și PVasc cu debut întârziat [325].

Un alt studiu transversal anterior a evaluat caracteristicile clinice și răspunsul la levodopa a 17 pacienți cu diagnostic de parkinsonism vascular [14]. În acel studiu, au fost delimitate patru

tipuri clinice ale parkinsonismuli vascular ((1) PVasc identic cu BP idiopatică, (2) parkinsonism unilateral după o leziune vasculară contralaterală, (3) parkinsonism atipic și (4) tulburare a mersului de tip parkinsonian) și trei categorii în funcție de evoluție (1) rapid progresivă (deteriorare semnificativă la un an de la debut), (2) evoluție în platou și (3) evoluție lent progresivă cu agravare după mai mult de un an de la debut. La o doză medie de levodopa de 530.9 ± 218.2 mg/zi pentru o perioadă medie de 2.9 ani, a fost determinată o reducere medie de 5.8 ± 4.4 puncte pe scala UPDRS_3 - majoritatea pacienților au avut un răspuns slab la levodopa și nu a fost determinată nicio complicație motorie, precum diskinezia sau fluctuația [326].

Un alt studiu, care a evaluat mersul și stabilitatea posturală, a constatat un beneficiu motor la 19% dintre pacienții cu parkinsonism vascular versus 57.5% dintre pacienții cu BP idiopatică [327].

Un studiu, care a adăugat acuratețe în diagnosticul diferențial dintre BP idiopatică și parkinsonismul vascular prin utilizarea imagisticii cardiace cu 123I-MIBG (testul este pozitiv în BP idiopatică, dar și la pacienții cu DZ), a constatat un răspuns mai mare la levodopa la pacienții cu BP idiopatică comparativ cu pacienții cu PVasc (100% versus 14.3%). Cu toate acestea, în interiorul grupului de pacienți cu PVasc ratele de răspuns la levodopa au fost diferite - niciun pacient PVasc cu test 123I-MIBG normal (=negativ) nu a răspuns la levodopa, în timp ce 28.6% din PVasc cu test 123I-MIBG pozitiv au prezentat un răspuns bun la levodopa [328].

S-a dovedit că pacienții cu PVasc (excluzând pacienții cu leziuni vasculare ale ganglionilor bazali), care au disfuncție nigrostriatală (specifică bolii Parkinson), confirmată prin PET, au arătat un răspuns semnificativ mai bun la levodopa. Ameliorare ≥ 30% a scorului UPDRS_3 au avut 40% dintre pacienții cu PVasc și PET patologic (=disfuncție nigrostriatală) (versus 4.5% pacienți cu PVasc și PET normal); un răspuns parțial (îmbunătățire cu 10–30% a scorului UPDRS_3) a fost observat la 20% dintre pacienții cu PVsc și PET patologic (versus 13.6% pacienți cu PVasc și PET normal); un răspuns slab la levodopa a fost observat la 40% dintre pacienții cu PVasc și PET patologic (versus 81.8% pacienți cu PVasc și PET normal) [329].

O altă cercetare, care a studiat caracteristicile clinice și răspunsul la levodopa prin rezultatele 123 IFP-CIT SPECT (detectează denervarea dopaminergică presinaptică specifică BP) normale sau patologice la pacienții cu PVasc; și a determinat rezultate patologice la 67.5% dintre pacienții cu PVasc (versus 100% dintre pacienții cu BP); au constatat ameliorare a scorului UPDRS_3 la 47.9% dintre pacienții cu PVasc (versus 100% dintre pacienții cu BP) care au primit tratament cu levodopa [330].

Un al studiu, care a utilizat FP-CIT SPECT (permite detectarea denervației dopaminergice presinaptice), a stabilit că un total de 47.8% dintre pacienții cu PVasc au răspuns la tratamentul cu

levodopa. În acest studiu, răspunsul negativ la tratament (eșecul de a obține o îmbunătățire > 30% a scorului UPDRS_3 cu levodopa 500 mg/zi pentru mai mult de 3 luni) a fost asociat cu debutul simetric al simptomelor motorii, ($p < 0,001$), cu stadiul Hoehn și Yahr, cu absența diskineziei, cu prezența hipertensiunii arteriale (cu TA sistolică >140 mmHg și/sau TA diastolică >90 mmHg) și diabetului zaharat. Și alți factori de risc vascular - antecedente familiale, dislipidemie, boli cardiace, hipotensiune arterială - au prezis un răspuns negativ la tratamentul cronic cu levodopa. Cele mai puternice variabile predictoare pentru răspunsul negativ la levodopa au fost hipertensiune arterială, leziunile cu localizare în ganglionii bazali și captarea normală a FP-CIT SPECT (=absența denervării dopaminergice presinaptice). Pacienți PVasc și captare normală a FP-CIT SPECT nu au prezentat niciun efect la levodopa. La pacienţii cu PVasc și afectarea captării FP-CIT SPECT, leziunile vasculare din ganglionii bazali au prezis un răspuns negativ la levodopa, iar hipertensiunea arterială și leziunile vasculare infratentoriale au fost asociate cu agravarea bolii [331].

Este cert că medicamentele dopaminergice sunt mai puțin eficiente în parkinsonismul vascular decât în boala Parkinson [332], deși, răspunsurile sunt oarecum mai bune în subtipul cu debut acut, decât în subtipul cu debut insidios cauzat de leziuni vasculare mici și difuze [333]. Această diferență se datorează, probabil, faptului că pacienții cu debut acut au leziunile plasate în calea nigrostriatală, ducând la deficit de dopamină, în timp ce pacienții cu boală a vaselor mici din substanța albă au, în principal, căi talamocorticale disfuncționale, fără modificări ale nivelurilor de dopamină. O meta-analiză recentă a constatat că răspuns bun la tratamentul cu levodopa au aproximativ 30 % dintre pacienții cu parkinsonism vascular [334].

În actualul studiu, deși dozele diurne de levodopa, utilizate pentru controlul simptomelor motorii de către pacienții cu PVasc au fost semnificativ mai mari - 1902.17±191.83mg (versus 726.14±358.37mg la pacienții cu BP), scorurile lor UPDRS_3 s-au mișorat semnificativ mai puțin – în mediu cu 16.30±4.13% (versus 67.47±8.75% la pacienții cu BP). Deficitul restant post-levodopa de fază ON a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PVasc, iar calitatea vieții lor – semnificativ mai joasă.

Parkinsonismul vascular și boala Parkinson diferă în ceea ce privește severitatea, pronosticul și răspunsul la tratament și, prin urmare, este important să se facă distincția între ele. La un pacient cu parkinsonism, identificarea patternului motor akinetic-simetric-inferior este sugestivă pentru diagnosticul de parkinsonism vascular și impune efectuarea examenului neuroimagistic pentru confirmarea leziunilor vasculare strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului, întru suplinirea criteriilor de diagnostic pentru această nozologie.

Din păcate, nu există alte tratamente disponibile pentru PVasc, în afară de levodopa. Medicamentele utilizate pentru profilaxia accidentului vascular cerebral nu au fost încă testate în studii clinice la pacienții cu parkinsonism vascular. Cu toate acestea, având în vedere asocierea dintre factorii de risc vascular și boala vaselor mici cerebrale, este posibil ca astfel de medicamente să fie eficiente. Pe exemplul anterior, că tratarea hipertensiunii arteriale încetinește dezvoltarea leziunilor vasculare din substanța albă, putem presupune că reducerea factorilor de risc vascular poate ajuta la încetinirea progresiei bolii și la îmbunătățirea pronosticului în parkinsonismul vascular.

4.4 Fenotiparea parkinsonismului asociat cu accident vascular cerebral

Acest subcapitol este destinat evidențierii rolului accidentului vascular cerebral în manifestarea clinică a parkinsonismului. În acest scop a fost efectuată o altă *stratificare* a pacienților studiați - *în baza prezenței / absenței accidentului vascular cerebral*: (1) pacienți cu **AVC+** (n=73) și (2) pacienți fără **AVC-** (n=336) (Anexa 4.6). În rezultatul acestei stratificări, s-a constatat că pacienții cu AVC+, au fost mai *vârstnici* (66.75±5.74 vs. 64.14±6.73, p=0.002), au avut *vârste* mai mari *la debutul* parkinsonismului (62.96±6.33 vs. 59.63±6.94, p=0.000), și au avut *durate* semnificativ mai mici ale *bolii* (44.80±28.71 vs. 54.63±38.52, p=0.040), cu o distibuție pe *sexe* similară în cardul acestor două categorii clinice (Df=1, p=0.521).

Semnificativ mai frecvent, pacienții cu AVC au dezvoltat *fenotipul* akinetic-rigid al BP (54.8% (40)), în timp ce pacienții fără AVC - semnificativ mai frecvent au dezvoltat fenotipul tremorigen al bolii (57.4%(193)), (Df=2, p=0.000). Pacienții cu AVC au avut scoruri semnificativ mai mari, atât pentru tremor ($_{Tr_Score_OFF}$: 0.903±0.652 vs. 1.151±0.633, p=0.003), cât și pentru akinezie-rigiditate ($_{AR_Score_OFF}$: 2.080±1.23 vs. 0.903±0.728, p=0.000).

Semnificativ mai mulți dintre pacienți cu AVC (comparativ cu pacienții cu fără AVC) au avut tremor kinetic (47.9% (35) vs. 11% (37), Df=1, p=0.000). Tremorul postural (cuprinde și tremorul reemergent) a fost determinat în mod similar, ca și frecvență de apariție, în cele două categorii clinice (69.9% (51) vs. 63.4% (213), Df=1, p=0.345); în timp ce tremorul de repaos s-a înregistrat semnificativ mai frecvent la pacienții fără AVC (77.7% (261) vs. 47.9% (35), Df=1, p=0.000).

Analizând *severitatea bolii*, forma severă a bolii s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienți cu AVC (24.7%(18) vs. 11.6% (39), Df=2, p=0.008). Aceștia au avut scoruri de afectare motorie semnificativ mai mari ($_{UPDRS_3_OFF}$: 52.05±14.54 vs. 46.04±12.30, p=0.000).

Diferențele pentru fenotipul și severitatea bolii la pacienții cu și fără AVC sunt prezentate în Figura 4.3.

Figura 4.3. Fenotipul și severitatea bolii la pacienții cu și fără accident vascular cerebral, (%).

Debutul acut progresiv și întârziat progresiv al parkinsonismului, a fost constatat exclusiv la pacienții cu AVC (5.5% (4) și 11% (8)); debutul insidios – la 83.6% (61) dintre pacienții cu AVC și la 100% (336) dintre pacienții cu fără AVC (Df=2, p=0.000).

Parkinsonismul a debutat la membrele inferioare semnificativ mai frecvent la pacienții cu AVC (37%(27) vs. 1.8%(6), Df=1, p=0.000) (Figura 4.4).

Figura 4.4. Localizarea semnelor de debut ale parkinsonismului la pacienții cu și fără accident vascular cerebral, (%).

Parkinsonismul a fost relativ *simetric* semnificativ mai frecvent la pacienții cu AVC ($_{Psm_simetric_D_S}$: 12.3% (9) vs. 1.5% (5), Df=2, p=0.000; $_{Psm_simetric_S_I}$: 12.3%(9) vs. 0.9%(3), Df=2, p=0.000); cu indice de asimetrie superior/inferior semnificativ mai mic la pacienții cu AVC (6.98±7.20 vs. 11.33±5.86, p=0.000).

Din *semnele neurologice obiective de afectare piramidală*, atingerea piramidală cu ROT exagerate, semnul Babinski pozitiv, afectarea piramidală cu pareză și sindromul pseudobulbar s-au constatat exclusiv la pacienții cu AVC (72.6% (53), Df=1, p=0.000; 17.8% (13), Df=1, p=0.000; 34.2% (25), Df=1, p=0.000; și 15.1% (11), Df=1, p=0.000). La pacienții cu AVC (comparativ cu pacienții cu fără AVC), semnificativ mai frecvent s-au întâlnit: automatismul oral (84.9% (62) vs. 35.1% (118), Df=1, p=0.000) și tulburările de oculomotricitate cu diminuarea convergenței (56.2% (41) vs. 15.2% (51), Df=1, p=0.000).

Diagnosticul de BP certă a fost atribuit unei proporții de 83.6% (61) dintre pacienții cu AVC, versus unei proporții de 98.8% (332) dintre pacienții fără AVC; diagnosticul de parkinsonism vascular a fost atribuit unei proporții de 16.4% (12) dintre pacienții cu AVC și, în mod exclusiv - doar pacienților cu AVC (nici un pacient fără AVC nu a primit un astfel de diagnostic), Df=2, p= 0.000.

Complicațiile motorii (fluctuații motorii, diskinezii, distonie de fază OFF) au fost constatate în ambele categorii clinice (pacienți fără AVC și pacienți cu AVC) – fară diferențe statistic semnificative.

Pacienții cu AVC au avut scoruri *non-motorii* semnificativ mai mari (NMS total: 71.33±48.60 vs. 49.21±26.79; p=0.000) din contul sub-scorurilor: NMS 1 Simptome cardiovasculare inclusiv căderi, NMS 2 Tulburări de somn/fatigabilitate, NMS 3 Tulburări de dispoziție/apatie, NMS 5 Tulburări de atenție/memorie, NMS 7 Simptome urinare și NMS 8 Disfuncție sexuală.

Scorurile *cognitive* MoCA total, la pacienții cu AVC au fost semnificativ mai mici, semnificând disfuncție cognitivă mai pronunțată (21.23±4.9 vs. 22.53±3.87, p=0.014), în principal, din contul subscorului MoCA Orientare (5.37±1.02 vs. 5.73±0.66, p=0.000); toate celelalte sub-scoruri cognitive ale pacienților cu AVC au fost mai mici, dar statistic nesemnificativ, comparativ cu cele ale pacienților fără AVC.

Semnificativ mai mulți pacienți cu AVC au avut *depresie* (87.7% (64) vs. 69.3% (233), Df=1, p=0.001); cu scoruri statistic semnificativ mai mari pentru depresie ($_{Beck}$: 18.58±12.81 vs. 13.13±9.37, p=0.000) și pentru *apatie* ($_{Apathy_Scale}$: 13.12±7.51 vs. 10.88±7.32, p=0.019). Pacienți cu AVC au consumat doze semnificativ mai mari de *dopaminergice* ($_{LEDD}$: 1005.90±538.85 vs. 707.36±350.36, p=0.000), au demonstrat o *levodopa-responsivitate* semnificativ mai mică (51.94±18.63 vs. 69.02±7.43, p=0.000) și au avut un deficit motor restant post-levodopa semnificativ mai mare ($_{UPDRS_3_ON}$: 26.68±17.11 vs. 14.35±5.21, p=0.000).

Acest studiu a demonstrat o *calitate a vieții* semnificativ mai joasă pentru pacienți cu AVC, comparativ cu pacienții fără AVC ($_{Scor\ PDQ39}$: 60.16±34.72 vs. 43.18±27.38, p=0.000).

Toți pacienții cu AVC au avut *factori de risc vascular,* semnificativ mai frecvent comparativ cu pacienții fără AVC (100% (73) vs. 91.4% (307), Df=1, p=0.004). Toți factorii de risc examinați s-au întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții cu AVC, comparativ cu pacienții cu fără AVC. Pacienții cu AVC au avut semnificativ mai mulți factori de risc vascular per subiect (7.62±2.2 vs. 2.45±1.57, p=0.000), cu scoruri QRISK3 (34.4±12.61 vs. 14.10±7.51, p=0.000) și risc vascular (3.25±1.79 vs. 1.45±0.59, p=0.000) semnificativ mai mari.

Toate tipurile de *leziuni vasculare macrostructurale* examinate în acest studiu, s-au întâlnit semnificativ mai frecvent și mai sever exprimat la pacienții cu AVC, comparativ cu pacienții fără AVC.

Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără AVC sunt prezentate în Tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără accident vascular cerebral

	Pacienți cu AVC (nr=73)	**Pacienți fără AVC (nr=336)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
Vârsta (ani, media±ES)	66.75±5.74	64.14±6.73	p=0.002
Vârsta debut (ani, media±ES)	62.96±6.33	59.63±6.94	p=0.000
Durata bolii (luni, media±ES)	44.80±28.71	54.63±38.52	p=0.040
UPDRS_1 (media±ES)	10.45±6.63	8.54±6.43	p=0.023
UPDRS _2 (media±ES)	17.79±10.20	13.50±7.55	p=0.000
UPDRS_3_OFF (media±ES)	52.05±14.54	46.04±12.30	p=0.000
Tr_Score_OFF (media±ES)	0.903±0.652	1.151±0.633	p=0.003
AR_Score_OFF (media±ES)	2.080±1.23	0.903±0.728	p=0.000
Indice asimetrie Superior_Inferior (media±ES)	6.98±7.20	11.33±5.86	p=0.000
Scor NMS Total (media±ES)	71.33±48.60	49.21±26.79	p=0.000
MoCA Total (media±ES)	21.23±4.9	22.53±3.87	p=0.014
Depresie (%(nr))	87.7%(64)	69.3%(233)	Df=1, p=0.001
Scor Beck (media±ES)	18.58±12.81	13.13±9.37	p=0.000
Scor apatie (media±ES)	13.12±7.51	10.88±7.32	p=0.019
LEDD (mg/zi, media±ES)	1005.90±538.85	707.36±350.36	p=0.000
Levodopa-responsivitatea (%, media±ES)	51.94±18.63	69.02±7.43	p=0.000
UPDRS_3_ON (media±ES)	26.68±17.11	14.35±5.21	p=0.000
PDQ 39 (media±ES)	60.16±34.72	43.18±27.38	p=0.000
Factori de risc vascular prezenți (%(nr))	100%(73)	91.4%(307)	Df=1, p=0.004
Numărul FRV (nr, media±ES)	7.62±2.2	2.45±1.57	p=0.000
Scorul QRISK 3 (media±ES)	34.4±12.61	14.10±7.51	p=0.000
***Riscul Relativ*$_{\mathbf{QRISK3}}$** (media±ES)	3.25±1.79	1.45±0.59	p=0.000

Deci, pacienții cu AVC din acest studiu au fost mai vârstnici și au avut un debut al parkinsonismului la o vârstă mai mare, comparativ cu pacienții fără AVC; cel mai frecvent fenotip parkinsonian al lor a fost cel akinetic-rigid; în afară de tremorul de repaos și cel postural, semnificativ mai frecvent au avut tremor kinetic; ei au avut o severitate mai mare a afectării motorii, cu debut acut progresiv / întâziat progresiv / insidios, cu debut mai frecvent la membrele inferioare și cu afectare relativ simetrică a membrelor; semnificativ mai frecvent au avut semne ale automatismului oral și tulburări de convergență, și, în mod exclusiv – semne de

atingere/afectare piramidală. Pacienții cu AVC au avut simptome non-motorii semnificativ mai frecvent, ele fiind și semnificativ mai severe; ei au avut tulburări cognitive mai exprimate, au consumat doze mai mari de dopaminergice, dar au manifestat o levodopa-responsivitate semnificativ mai mică, cu deficite motorii restante post-levodopa mai mari. Toți pacienții cu AVC au avut factori de risc vascular, fiecare din ei, în parte, întâlnindu-se semnificativ mai frecvent la această categorie de pacienți; ei au avut factori de risc vascular per subiect și riscuri vasculare semnificativ mai mari; toate tipurile de leziuni vasculare macrostructurale s-au întâlnit la ei semnificativ mai frecvent și cu o severitate mai mare.

În cadrul acestei stratificări, a fost efectuată *ajustarea* pacienților *conform vârstei, vârstei de debut, duratei bolii și dozei diurne echivalente de levodopa*, fapt care a permis a concluziona, că, posibil, în mod independent, prezența accidentului vascular cerebral a influențat deficitul motor restant post-levodopa, acesta fiind mai mare la pacienții cu BP și accident vascular cerebral (Figura 4.5).

Figura 4.5. Deficitul motor restant post-levodopa la pacienții cu și fără accident vascular cerebral

Studii epidemiologice recente arată un risc crescut de accident vascular cerebral, complicații post-accident vascular cerebral și leziuni vasculare subclinice la pacienții cu BP. Pe de o parte, deficiențele motorii ale pacienților cu BP conferă dizabilitate și interferă cu calitatea vieții, pe de altă parte – AVC este una dintre principalele cauze ale dizabilități motorii la nivel mondial. În acest context, este importantă studierea interacțiunilor dintre BP și AVC și efectul lor combinat asupra morbidității și calității vieții [335]. Majoritatea studiilor au demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic la pacienții cu BP, în comparație cu populatia generală. Mai multe mecanisme au fost incriminate în creșterea riscului de AVC la pacienții cu BP. Unul din ele ar fi activitatea fizică diminuată în contextual bradikineziei specifice BP [336]. Mai mult, dizautonomia afectează până la 40 % din pacienții cu BP [337]. Hipotensiunea ortostatică afectează circa jumătate dintre pacienții cu BP [337] și se asociază cu hipoperfuzie cerebrală tranzitorie datorată ortostaziei, privând creierul de perfuzie adecvată, ceea ce poate duce la leziuni

cerebrale ischemice. Dizautonomia din BP a fost sugerată drept unul dintre mechanismele de dezvoltare a fibrilației atriale, aceasta este prezentă mai frecvent la pacienții cu BP, în comparație cu populația generală [23] și este factor de risc cunoscut pentru AVC. Tulburările de somn sunt simptome premotorii frecvente ale BP [338], iar apnea obstructivă în somn, care este mai frecventă la pacienții cu BP [339], este și ea un factor de risc pentru AVC. Mai multe mutații genetice par a fi legate atât de BP, cât și de AVC. În unele cazuri, aceste mutații perturbă mecanisme celulare care conduc la stări patologice precum stres oxidativ crescut, care este comun ambelor afecțiuni, în timp ce, în alte cazuri, mutația unei singure gene îndeplinește un rol dublu care duce la ambele condiții (BP și AVC) prin căi diferite [335]. Homocisteina exercită un efect proinfamator asupra arterelor și înclină balanța respirației celulare către mai mult stres oxidativ și joacă un rol în inhibarea sintezei de oxid nitric, afectarea funcției endoteliale și promovarea aterogenezei [335]. O meta-analiză a 12 studii randomizate, a stabilit că suplimentarea cu vitamina B, în special folat și B12, a scăzut concentrația de homocisteină din sânge cu 25% și a redus riscul de accident vascular cerebral cu 10% printre indivizii cu risc crescut de dezvoltare a bolii vasculare [335]. În comparație cu martorii, pacienții cu BP netratată, au avut niveluri semnificativ mai mari de homocisteină; această diferență este și mai pronunțată la pacienții cu BP care primesc tratament cu levodopa, știindu-se că levodopa crește nivelul de homocisteină [340].

Astfel, riscul de accident vascular la pacienții cu BP a fost estimat a fi mai mare, decât în populația generala: 1.6 – întrun studiu populațional de 197 pacienți cu BP; 1.46 pentru AVC ischemic și 1.86 pentru AIT – întrun studiu retrospectiv a 3637 de pacienți cu BP și subiecți-control potriviți; 2.37 – întrun studiu de cohortă a 2204 pacienți cu BP; 1.96 – întrun studiu retrospectiv a 1303 pacienți cu BP recent diagnosticați și 5212 subiecți-control potriviți; și 3.84 după ajustarea pentru vârstă și sex și de 3.88 după ajustarea pentru comorbidități, comparativ cu grupul control – întrun studiu a 5259 pacienți cu BP și 26295 subiecți-control potriviți [335]. În studiul a 31554 subiecți (5 259 pacienți cu BP și 26295 subiecți-control), a fost constatat o rată de incidență a AVC de 8.9% în grupul BP, comparativ cu 1.1% în grupul control [82].

În cercetarea curentă, AVC în teritoriul unui vas magistral – AVC teritorial - a fost constatat la 13.1% dintre pacienții cu BP studiați, iar AVC lacunar – la 9% dintre ei; – o rată mai mare decât cea raportată în literatura de specialitate, fapt influențat, probabil, de gradul de aplicare a măsurilor de profilaxie primară și secundară a accidentului vascular cerebral la pacienții cu BP studiați, reflectat și în capitolul "*Aspecte epidemiologice și medico-sociale*" prin (ne)aderența la tratamentul factorilor de risc vascular.

Studiind relația temporală între debutul AVC teritorial și parkinsonismul clinic, am stabilit că diagnosticul de BP a precedat diagnosticul de accident vascular cerebral la 8 (2%) pacienți, în timp ce diagnosticul de AVC a precedat diagnosticul de boală Parkinson la 39 (9.5%) pacienți.

Vis a vis de riscul pacienților cu accident vascular cerebral de a dezvolta boală Parkinson, poate fi citat cel mai mare studiu populațional de până acum, care a cercetat 307361 pacienți cu accident vascular cerebral și 380917 persoane de sex și vârstă similare fără accident vascular cerebral și care a constatat un risc de BP de 1.7 ori mai mare la pacienții cu AVC decât la persoanele fără AVC.

Din această perspectivă, ponderea BP la pacienții cu AVC este complicat a fi evaluată. La pacienții cu AVC, parkinsonismul ar putea fi mascat de dizabilitatea severă cauzată de accidentul vascular cerebral. Deaceia, detectarea parkinsonismului de către medic sau îngrijitori, ar putea să nu fie ușoară, ceia ce poate duce la un potențial subdiagnostic al BP la pacienții cu AVC. În consecință, rata de diagnosticare a BP la pacienții cu AVC și dizabilități severe, ar putea fi mai mică, decât la cei cu dizabilități ușoare. În plus, dacă pacienții cu AVC prezintă deja o dizabilitate severă, cum ar fi hemipareza sau limitări în activitatea zilnică, aceștia pot întâmpina bariere în accesul la asistență medicală [288]. În studiul curent, pacienții cu AVC și BP, în calitate de deficit motor, au avut atingere piramidală cu semn Babinski pozitiv și afectare piramidală cu pareze ușoare și moderate, astfel încât accesul către instituția de tip terțiar a fost posibilă prin serviciul de ambulator.

Mecanismul cert al dezvoltării BP după un accident vascular cerebral nu este deplin elucidat. Ar putea fi implicate agregarea alfa-sinucleinei, indusă de ischemia cerebrală, prin promovarea inflamației și stresului oxidativ, creând condiții pentru acumularea anormală de alfa-sinucleină și pierderea neuronilor dopaminergici, care pot duce la dezvoltarea BP [341]. În plus, factorii de risc comuni pentru accidentul vascular cerebral și pentru BP ar putea fi implicați în debutului BP la pacienții cu AVC, precum și în dezvoltarea accidentului vascular cerebral la pacienții cu BP (vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă și apneea obstructivă în somn). Factori genetici ar putea fi implicați în apariția simptomelor parkinsoniene [342], [343], [344]. Factorii genetici comuni ai BP și AVC pot explica riscul crescut de BP la pacienții cu AVC - un studiu mare de asociere la nivelul genomului [345] a arătat că accidentul vascular cerebral și BP au cinci gene comune (PX7, LBH, ZCCHC10, DENND2A și NUDT14) exprimate diferențiat la pacienții cu AVC și BP, în comparație cu subiecții sănătoși. Mai mult, leziunile structurale ale creierului, provocate prin accidentul vascular cerebral, s-ar putea să scadă pragul pentru simptomele BP, prin modificarea „rezervei motorii” - capacitatea individuală de a face față epuizării dopaminei nigrostriatale din BP [288]. Rezerva motorie poate compensa

degenerarea dopaminergică subiacentă bolii Parkinson, cu apariția simptomelor motorii ale bolii atunci când ea se epuizează. Această rezervă este asigurată de către ganglionii bazali, dar și de către structuri extrabazale, iar leziunile structurale ale creierului din accidentul vascular cerebral - o pot afecta [346]. Nodurile rețelei structurale ale substanței albe asociate cu rezerva motorie la pacienții cu BP au fost localizate, în principal, în ganglionii bazali, cortexul frontal inferior, insulă și vermisul cerebelos, iar puterea mai mare a rețelei (rezerva motorie mai mare) a fost asociată cu o creștere longitudinală mai lentă a dozei diurne echivalente de levodopa în timpul unei perioade de urmărire de 3 ani [346]. Deci, afectarea acestei rezerve motorii prin leziuni vasculare la pacienții cu BP se poate asocia cu dozei diurne echivalente de levodopa mai mari, fapt confirmat și de rezultatele actualului studiu.

Prezența unor leziuni vasculare, care implică structuri responsabile de rezerva motorie, mai multe și mai difuze, ar putea perturba fenotipul asimetric al manifersărilor motorii, specific bolii Parkinson, astfel, explicând simetria mai mare a afectării membrelor la pacienții cu AVC. Ponderea parkinsonismului simetric (D/S și S/I) a fost mai mare printre pacienții cu AVC. Gradul de simetrie la acești pacienți a fost mai mare – ei au avut indici de asimetrie semnificativ mai mici, în comparație cu pacienții fără AVC.

În cazul pacienților cu AVC, dizabilitatea motorie și non-motorie (afectivă, cognitivă) cauzată de AVC sau de consecințele AVC [347], se suprapune cu dizabilitatea motorie și non-motorie din BP, ceia ce interferă cu rezultatele evaluării obiective prin scalele UPDRS, Beck, MoCA, Apatie, generând scoruri de afectare mai mari. Astfel, pacienții cu BP și AVC ai actualei cercetări au avut scoruri de afectare motorie și non-motorie mai mari, comparativ cu pacienții BP fără AVC.

Contribuția combinată la dizabilitatea motorie a pacienților cu AVC, a leziunilor vasculare extrabazale, pe lângă mecanismele tradiționale ale bolii Parkinson, ar putea explica levodopa-responsivitatea mai mică a acestor pacienți și deficitul motor post-levodopa de fază ON mai mare al lor. Bolile vasculare cerebrale se asociază cu o severitate crescută a parkinsonismului și un răspuns slab la levodopa, fapt confirmat prin studii cu SPECT FP-CIT [331]..

Este recomandată examinarea minuțioasă a pacienților cu AVC în vederea asocierii unui parkinsonism, accidentul vascular cerebral crescând riscul de BP. Este necesar de ținut cont de faptul că o BP în contextual unui AVC suportat, va avea caracteristici clinice distincte de cele ale unei BP clasice: cu afectare motorie mai puțin asimetrică, cu o severitate motorie și non-motorie disproporționată duratei bolii și cu o creștere longitudinală a necesarului de dopaminergice.

4.5 Fenotiparea parkinsonismului în funcție de durata și severitatea bolii

Pentru a determina specificul clinic asociat ***duratei bolii***, lotul de pacienți a fost stratificat în trei grupuri (Anexa 4.7)**:** (1) **Durata_bolii_< 5ani** (n=290); (2) **Durata_bolii_5-10 ani** (n=103); (3) **Durata_bolii_>10ani** (n=16) – s-a dovedit că pacienții din grupul $_{\text{Durata_bolii_<5ani}}$ au avut o *vârstă de debut* semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu $_{\text{Durata_bolii_5-10 ani}}$ (61.29±7.03 ani vs. 58.17±5.95 ani, p=0.000 și vs. 54.06±5.23 , p=0.000). *Vârstele medii* în cele trei categorii de durată a bolii au fost similare (64.07±6.94 ani vs. 65.73±5.82 ani vs. 67.06±4.2 ani, p>0.05). Repartizarea pe *sexe* între grupurile examinate a fost similară ($_{\text{bărbați}}$: 49.7%(144) vs. 49.5%(51) vs. 56.3%(9), Df=2, p=0.873).

Frecvența *fenotipului* tremorigen a fost în scădere, iar a celui akinetic-rigid – în creștere, odată cu mărirea duratei bolii, dar statistic nesemnificativ. Conform *severității bolii*, formele ușoare ale bolii au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu durata mai scurtă ale bolii, iar cele medii și severe – la pacienții cu durata mai lungă a bolii (D=4, p=0.000). Odată cu creșterea duratei bolii, în cele trei grupuri, au crescut semnificativ și scorurile obiective de *afectare motorie* UPDRS_3_OFF (45.00±12.44 vs. 52.17±13.26 vs. 52.94±7.80; p½=0.000, p⅓ = 0.042).

Au fost constatate diferențe statistic semnificative pentru prezența *complicațiilor motorii* în general (fluctuații, diskinezii, distonie de fază OFF), acestea fiind mai frecvente la durate mai mari ale bolii (8.3%(24) vs. 91.3%(94) vs. 93.8%(15), Df=2, p=0.000).

În particular: fluctuații motorii au avut 6.9%(20) vs. 85.4%(88) vs. 93.8%(15) pacienți din cele trei grupuri examinate, Df=2, p=0.000; diskinezii au avut 4.8%(14) vs. 38.8%(40) vs. 68.8%(11) pacienți, Df=2, p=0.000; distonie de fază OFF au avut 1.7%(5) vs. 61.2 %(63) vs. 93.8%(15) pacienți, Df=2, p=0.000 (Figura 4.6).

Figura 4.6. Frecvența complicațiilor motorii, în funcție de durata bolii, (%).

Odată cu creșterea duratei bolii, s-au înregistrat scoruri semnificativ mai mari UPDRS_4 (0.44±1.61 vs. 5.17±3.9 vs. 6.19±3.60; p½=0.000, p⅓ = 0.000) (Figura 4.7).

Figura 4.7. Severitatea complicațiilor motorii, în funcție de durata bolii

Simptomele non-motorii au fost semnificativ mai puțin exprimate la pacienții cu o durată a bolii <5 ani ($_{\text{Scorul NMS total}}$: 50.02±32.53 vs. 61.57±33.60 vs. 55.88±23.72; p½=0.006); în special, din contul NMS_2_$_{\text{Tulburări de somn/fatigabilitate}}$ (9.96±6.38 vs. 12.18±7.17 vs. 13.63±6.06; p½=0.010) și din contul NMS_6_$_{\text{Simptome gastrointestinale}}$ (5.30±3.80 vs. 7.92±5.41 vs. 6.19±5.77; p½=0.000).

Pacienții cu o durată a bolii <5 ani, au avut semnificativ mai puțină *afectare cognitivă* ($_{\text{Scor MoCA}}$: 22.62±4.04 vs. 21.38±4.27 vs. 22.31±3.09; p½=0.024); preponderent din contul MoCA $_{\text{vizuo spațial}}$ (3.62±1.26 vs. 3.15±1.27 vs. 3.44±1.41; p½=0.004) și MoCA $_{\text{atenție}}$ (4.49±1.35 vs. 4.09±1.36 vs. 4.38±0.71; p½=0.029).

De asemeni, pacienții cu o durată a bolii <5 ani, au avut scoruri de *apatie* semnificativ mai mici (10.48±7.34 vs. 13.45±7.38 vs. 11.94±5.57; p½=0.001).

Depresia a fost semnificativ mai ușoară la pacienții cu o durată a bolii <5 ani ($_{\text{Scor Beck}}$: 12.80±9.74 vs. 16.83±11.37 vs. 20.19±5.89; p½=0.002); frecvența acesteia a crescut progresiv odată cu creșterea duratei bolii (67.9%(197) vs. 81.6%(84) vs. 100%(16); D=2, 0.001), atingând 100% la pacienții cu durată a bolii mai mare de 10 ani.

Creșterea duratei bolii s-a asociat cu creșterea scorurilor pentru *durerea* medie (2.40±1.95 vs. 2.97±1.91 vs. 4.00±2.50; p½=0.034, p⅓ = 0.005) și pentru durerea maximă (3.85±2.85 vs. 4.92±2.83 vs. 6.25±2.72; p½=0.003, p⅓ = 0.003) raportată de pacienți.

Pe măsura creșterii duratei bolii, în cele trei categorii de durată a bolii, au crescut și *dozele echivalente de levodopa diurne* administrate (696.56±385.68 vs. 902.68±424.48 vs. 1007.9±342.32; p½=0.000, p⅓=0.007). *Calitatea vieții*, evaluată prin scorul PDQ39, a fost și ea semnificativ mai afectată pe măsura creșterii duratei bolii ($_{\text{Scor PDQ39}}$: 41.91±28.11 vs. 56.30±31.90 vs. 59.31±17.50; Sumarul diferențelor clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii, sunt prezentate în Tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Diferențele clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii

	Durata bolii <5 ani (nr=290)	**Durata bolii 5 - 10 ani (nr = 103)**	**Durata bolii >10 ani (nr =16)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
Vârsta debut (ani, media±ES)	61.29±7.03	58.17±5.95	54.06±5.23	½, ⅓ = 0.000
UPDRS_4 (media±ES)	0.44±1.61	5.17±3.9	6.19±3.60	½, ⅓ = 0.000
MoCA total (media±ES)	22.62±4.04	21.38±4.27	22.31±3.09	½=0.024
MoCA ***vizuo spațial*** (media±ES)	3.62±1.26	3.15±1.27	3.44±1.41	½=0.004
Depresie (% (nr))	67.9% (197)	81.6% (84)	100%(16)	2, 0.001
Scor Beck (media±ES)	12.80±9.74	16.83±11.37	20.19±5.89	½=0.002
Durere med (media±ES)	2.40±1.95	2.97±1.91	4.00±2.50	½=0.034, ⅓ = 0.005
Durere max (media±ES)	3.85±2.85	4.92±2.83	6.25±2.72	½=0.003, ⅓ = 0.003
LEDD (mgi, media±ES)	696.56±385.68	902.68±424.48	1007.9±342.32	½=0.000, ⅓ = 0.007
PDQ39 (media±ES)	41.91±28.11	56.30±31.90	59.31±17.50	½=0.000, ⅓ = 0.057

În cadrul acestei stratificări a pacienților pe categorii de durată a bolii, în rezultatul *ajustării conform vârstei, vârstei de debut a bolii și dozelor echivalente de levodopa diurne*, s-a constatat că toți acești factori au influențat diferențele statistice descrise mai sus; și, că, posibil, în mod independent, anume durata bolii, a influențat doar scorurile complicațiilor motorii UPDRS_4 (Figura 4.7) și scorurile de afectare cognitivă MoCA (Figura 4.8), acestea indicând o afectare tot mai exprimată, odată cu creșterea duratei bolii.

Figura 4.8. Tulburările cognitive ale pacienților, în funcție de durata bolii

Analiza pacienților acestui studiu, stratificați conform categoriilor de durată a bolii, nu a constatat diferențe statistic semnificative pentru frecvența factorilor de risc vascular, nici pentru frecvența diferitor tipuri de leziuni vasculare intracerebrale în cele trei grupuri; ceea ce semnifică lipsa interrelației / interinfluenței între durata bolii Parkinson și prezența factorilor factorii de risc vascular sau a leziunilor vasculare intracerebrale sau dimpotrivă – prezența lor semnificativă la durate scurte ale bolii, comparabil cu duratele mai lungi ale ei.

Deci, în cadrul acestui studiu, durata bolii s-a asociat cu creșterea frecvenței fenotipului akinetic-rigid, cu afectare motorie mai severă, cu creșterea frecvenței și severității complicațiilor motorii, cu creșterea frecvenței și severității simptomelor non-motorii și, în particular a fatigabilității, simptomelor gastriontestinale, tulburărilor depresive și cognitive, a intensității sindromului algic și apatiei; creșterea duratei bolii s-a asociat cu creșterea dozelor de dopaminergice și scăderea calității vieții. În mod independent, durata bolii, posibil, a influențat apariția și severitatea complicațiilor motorii, precum și severitatea afectării cognitive.

Fluctuarea răspunsului la levodopa (diskinezii, fluctuații motorii), care reflectă istoria naturală a BP, sunt rare în primii ani de boală. Riscul lor este de cca 40% la cinci ani de tratament cu levodopa. Când levodopa a fost introdusă pentru uz general cu mai mulți ani în urmă, la pacienți cu un stagiu îndelungat de boală, diskineziile s-au dezvoltat frecvent în primele câteva luni de tratament, probabil, legat de durate mult mai lungi ale bolii, decât de durata tratamentului sau regimul de dozare al levodopei [348].

Substratul acestor răspunsuri instabile la levodopa include, probabil, pierderea crescândă a terminațiunilor dopaminergice nigrostriatale, odată cu progresia BP. Terminațiunile presinaptice modulează, în mod normal, concentrațiile sinaptice de dopamină. Odată cu progresarea bolii, când pierderea dopaminei este aproape completă în anumite zone striatale, dopamina sinaptică nu mai este controlată, iar nivelurile pot fluctua în limite largi. [349].

Conform datelor Raket al., care au examinat relația între variabile de timp și variabile clinice ale BP, cele mai mari corelații (r) cu timpul de la debutul bolii au fost observate pentru: complicațiile motorii (0.49), scorul HY (0.45), scorul total Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease CISI-PD (0.42) și diskinezie (0.42); toate: $p<0.0001$ [350].

Deci, odată cu creșterea duratei bolii, este recomandat managementul minuțios al complicațiilor motorii, simptomelor non-motorii și cognitive tot mai prevalente, pentru diminuarea impactului acestora asupra calității vieții pacientului.

Pacienții acestui studiu au fost statificați și conform ***severității parkinsonismului motor***: (1) **boală ușoară** (n=71); (2) **boală moderată** (n=281) și (3) **boală severă** (n=57) (Anexa 4.8). În rezultatul acestei stratificări s-au constat diferențe statistic semnificative pentru: *vârsta* pacienților (60.62±7.45 ani vs. 65.00±6.12 ani vs. 67.65±5.83 ani; $p_{½}=0.00$, $p_{1/3}=0.000$, $p_{2/3}=0.012$) și *vârsta de debut* a bolii (57.56±7.09 ani vs. 60.49±6.81 ani vs. 62.19±6.56 ani; $p_{1/2}=0.004$, $p_{⅓} = 0.000$), fără diferențe statistic semnificative de repartizare pe sexe ale pacienților din cele trei categorii de severitate a bolii.

La pacienții cu forma ușoară a bolii, s-a constatat cu preponderență *fenotipul* tremorigen al BP (74.6% (53)), iar la pacienții cu forma severă – fenotipul akinetic-rigid (82.5% (47)) (D=4,

p=0.000). La pacienții cu forma severă a bolii, mai frecvent s-a stabilit un *debut* cu afectare inițială a membrelor inferioare (22.8% (13), D=2, p=0.000) și un indice de asimetrie superior/inferior semnificativ mai mic (11.33±4.26 vs. 10.82±6.50 vs. 8.28±7.25; $p_{1/3}$ = 0.020, $p^{2/3}$=0.017), ceia ce semnifică o afectare motorie mai simetrică a membrelor inferioare și superioare la pacienții cu boală severă.

Odată cu creșterea severității bolii, au crescut, atât frecvența *complicațiilor motorii* ($_{\text{fluctuații motorii}}$: 16.9% (12) vs. 30.2% (85) vs. 45.6% (26), D=2, p=0.000), $_{\text{diskinezii}}$: 1.4% (1) vs. 18.5% (52) vs. 21.1%(12); Df=2, p=0.001) și $_{\text{distonie de fază OFF}}$: 7%(5) vs. 17.1%(48) vs. 52.6% (30); Df=2, p=0.000), cât și severitatea acestora ($_{\text{UPDRS_4}}$: 0.45±1.15 vs. 1.73±3.06 vs. 4.21±4.86; $p_{1/2}$=0.007, $p_{1/3}$ = 0.000, $p^{2/3}$=0.000).

Simptomele non-motorii au fost semnificativ mai exprimate pentru fiecare categorie de severitate comparativ cu cea precedentă ($_{\text{NMS Total}}$: 26.68±15.44 vs. 47.87±18.56 vs. 112.21±35.41; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$p_{2/3}$=0.000); diferențele statistice s-au constatat pentru toate compartimentele scalei NMS (NMS 1 $_{\text{Simptome cardiovasculare inclusiv căderi}}$, NMS 2 $_{\text{Tulburări de somn/fatigabilitate}}$, NMS 3 $_{\text{Tulburări de dispoziție/apatie}}$, NMS 4 $_{\text{Tulburări de percepție/halucinații}}$, NMS 5 $_{\text{Tulburări de atenție/memorie}}$, NMS 6 $_{\text{Simptome gastrointestinale}}$, NMS 7 $_{\text{Simptome urinare}}$, NMS 8 $_{\text{Disfuncție sexuală}}$, NMS 9 $_{\text{Diverse}}$).

Scoruri semnificativ mai mici (deci – afectare *cognitivă* mai exprimată), comparativ cu pacenții cu boală ușoară și boală modetată, au avut pacienții cu boală severă ($_{\text{MoCA Total}}$: 22.93±3.33p vs. 22.90±3.73p vs. 18.54±4.72p; $p_{1/3}$=$p_{2/3}$ = 0.000). Aceste diferențe s-au datorat sub-scorurilor: MoCA $_{\text{Vizuo spațial}}$ (3.87±0.92p vs. 3.54±1.30p vs, 2.79±1.31p; $p_{1/3}$=$p_{2/3}$ = 0.000), MoCA $_{\text{Atenție}}$ (4.58±1.31p vs. 4.59±1.19p vs. 3.09±1.37p; $p_{1/3}$=$p_{2/3}$=0.000), MoCA $_{\text{Limbaj}}$ (1.32±1.06p vs. 1.35±0.98p vs. 0.98±0.85p; $p_{2/3}$= 0.034), MoCA $_{\text{Reamintire}}$ (3.04±1.41p vs. 3.09±1.25p vs. 2.49±1.39p; $p_{1/3}$ =0.53, $_{2/3}$ = 0.005) și MoCA $_{\text{Orientare}}$ (5.76±0.62p vs. 5.79±0.56p vs. 4.95±1.20p; $p_{1/3}$=$p_{2/3}$ = 0.000).

Comparativ cu pacienții cu boală ușoară, o proporție semnificativă dintre pacienții cu boală moderată și toți pacienții cu boală severă au raportat *depresie* (9.9% (7) vs. 82.9% (233) vs. 100% (57); Df=2, p=0.000); severitatea acesteia a cresut semnificativ odată cu creșterea severității bolii ($_{\text{Scor Beck}}$: 3.87±4.24p vs. 13.79±7.45p vs. 28.42±11.20p; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$_{2/3}$=0.000). În mod similar, semnificativ au crescut scorurile pentru *durerea* medie (1.15±1.38p vs. 2.55±1.81p vs. 4.67±1.79p; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$_{2/3}$=0.000), durerea maximă raportată (2.08±2.26p vs. 4.17±2.72p vs. 7.09±1.93p; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$_{2/3}$=0.000) și scorurile de *apatie* (3.38±3.62p vs. 12.12±6.80p vs. 16.96±5.93p; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$_{2/3}$=0.000). *Dozele echivalente de levodapa diurne* (mg) au fost semnificativ diferite în toate cele trei categorii de severitate ale bolii ($_{\text{LEDD}}$: 313.69±151.13 vs. 745.88±260.58 vs. 1390.18±421.01; $p_{1/2}$=$p_{1/3}$=$_{2/3}$=0.000); cu *levodopa-responsivitate* în scădere (71.03±8.90 vs. 66.37±9.2 vs. 57.72±21.54%; $p_{1/2}$=0.008, $p_{1/3}$=$p_{2/3}$=0.000) și deficitul motor restant post-levodopa în

creștere (UPDRS_3_ON: 8.30±2.55 vs. 16.03±5.40 vs. 29.37±17.12; p½=p⅓=⅔=0.000) în categoriile de severitate examinate. În mod firesc, *încadrarea profesională* a fost semnificativ mai redusă pentru pacienții cu boală mai severă (Df=8, p=0.000). *Capacitatea de muncă* a fost statistic semnificativ mai mică pentru pacienții cu boală moderată (cu restricții: 51.2% (144), cu restricții considerabile: 29.5% (83), inapți de muncă: 2.8% (8)) și cei cu boală severă (cu restricții: 26.3% (15), cu restricții considetabile: 54.4% (31), inapți de muncă: (19.3% (11)), (Df=6, p=0.000). În consecința tuturor celor expuse, *calitatea vieții* a fost semnificativ mai afectată, odată cu creșterea severității bolii (Scor PDQ39: 8.27±6.12 vs. 46.30±18.75 vs. 93.09±21.86; p½=p⅓=⅔=0.000). Sumarul particularităților clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii, este reprezentat în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Particularitățile clinico-farmacologice, în funcție de durata bolii

	BP ușoară (nr =71)	**BP moderată (nr = 281)**	**BP severă (nr =57)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
Vârsta	60.62±7.45	65.00±6.12	67.65±5.83	p½=0.00, p⅓=0.000, p⅔=0.012
Vârsta de debut	57.56±7.09	60.49±6.81	62.19±6.56	p½=0.004, p⅓ = 0.000
Tr_Score_OFF	0.83±0.34	1.17±0.59	1.11±1.03	p½=0.000, p⅓=0.000, p⅔=0.000
AR_Score_OFF	0.45±0.31	0.97±0.71	2.59±0.98	p½=0.000, p⅓=0.039
Complicații motorii	16.9%(12)	31.7%(89)	56.1.8%(32)	Df=2, p=0.000
UPDRS_4	0.45±1.15	1.73±3.06	4.21±4.86	p½=0.007, p⅓=0.000, p⅔=0.000
Scor NMS Total	26.68±15.44	47.87±18.56	112.21±35.41	p½=p⅓=⅔=0.000
MoCA Total	22.93±3.33	22.90±3.73	18.54±4.72	p⅓=p⅔ = 0.000
Depresie	9.9%(7)	82.9%(233)	100%(57)	Df=2, p=0.000
Scor Beck	3.87±4.24	13.79±7.45	28.42±11.20	p½=p⅓=⅔=0.000
Durere med	1.15±1.38	2.55±1.81	4.67±1.79	p½=p⅓=⅔=0.000
Durere max	2.08±2.26	4.17±2.72	7.09±1.93	p½=p⅓=⅔=0.000
Scor apatie	3.38±3.62	12.12±6.80	16.96±5.93	p½=p⅓=⅔=0.000
LEDD mg/zi	313.69±151.13	745.88±260.58	1390.18±421.01	p½=p⅓=⅔=0.000
Ldopa responsivitate, %	71.03±8.90	66.37±9.2	57.72±21.54	p½=0.008, p⅓=p⅔=0.000
UPDRS_3_ON	8.30±2.55	16.03±5.40	29.37±17.12	p½=p⅓=⅔=0.000
PDQ 39	8.27±6.12	46.30±18.75	93.09±21.86	p½=p⅓=⅔=0.000

Toți pacienții cu boală severă au avut *factori de risc vascular* (100% (57), Df=2, p=0.000). Ei au avut semnificativ mai frecvent (comparativ cu pacienții cu boală ușoară și moderată): boală coronariană (38.6% (22), Df=2, p=0.000), HTA (70.2% (40), Df=2, p=0.002), DZ (38.6%(22), Df=2,p= 0.000), AVC (31.6% (18), Df=2, p=0.008), IM (10.5% (6), Df=2, p=0.017), ateroscleroză cerebrală (59.6% (34), Df=2, p=0.000). Prezența (77.5%(55) vs. 95.4%(268) vs. 100%(57), Df=2, p=0.000) și numărul FRV per subiect (2.18±2.28 vs. 3.27±2.36 vs. 5.35±3.07; p½=0.003, p⅓=p⅔=0.000) au crescut semnificativ odată cu severitatea BP, iar în consecință - și scorul QRISK3 (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Cuantificarea factorilor de risc vascular, în funcție de severitatea bolii

	Boală ușoară (nr =71)	**Boală moderată (nr = 281)**	**BP severa (nr =57)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
FRV prezenți (% (nr))	77.5% (55)	95.4% (268)	100% (57)	**Df=2, p=0.000**
Nr FRV per subiect (media±ES)	2.18±2.28	3.27±2.36	5.35±3.07	$p_{1/2}$=0.003, $p_{1/3}=p_{2/3}$=0.000
Scorul QRISK 3 (media±ES)	12.40±9.56	17.86±11.16	23.70±13.18	$p_{1/2}=p_{1/3}=p_{2/3}$=0.000

De asemeni, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cu boală severă (comparativ cu cei cu boală ușoară și moderată) au avut *leziuni vasculare* macrostructurale cerebrale (96.5% (55), Df=2, p=0.033), în particular: lacune (17.5%(10), Df=2, p=0.054), focare gliotice (94.7% (54), Df=2, p=0.000), dilatarea spațiilor perivasculare (96.5% (55), Df=2, p=0.000), dilatarea sistemului ventricular (98.2%(56), Df=2, p=0.000), adâncirea fisurilor cerebrale (96.5% (55), Df=2, p=0.000) (Figura 4.9).

Figura 4.9. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale intracerebrale, în funcție de severitatea bolii, (%).

Semnificativ mai frecvent, pacienții cu boală severă, au avut grade avansate de focare gliotice intracerebrale (Fazekas II și Fazekas III), atât în substanța albă profundă (Df=6,p= 0.000), cât și periventricular (Df=6, p=0.000) (Figura 4.10).

Figura 4.10. Frecvența diferitor grade de severitate a focarelor gliotice, în funcție de severitatea bolii Parkinson, (%).

În cadrul stratificării pacienților pe categorii de gravitate a bolii, a fost efectuată *ajustarea* conform vârstei, vârstei de debut, duratei bolii și dozelor echivalente diurne de levodopa. În rezultatul aceste ajustări s-a constatat că, posibil, în mod independent, severitatea bolii a determinat diferențele statistice din cadrul acestei stratificări, pentru scorurile *PDQ39, NMS total* și *MoCA total*.

Deci, pacienții cu boală severă au fost mai vârstnici, la ei BP a debutat la vârste mai avansate; cel mai frecvent pacienții cu boală severă au prezentat fenotipul akinetic-rigid al BP, iar simptomele motorii au afectat relativ simetric membrele inferioare și superioare; la ei localizarea semnelor motorii de debut mai frecvent s-a plasat în membrele inferioare; odată cu creșterea severității bolii, au crescut frecvența și gravitatea tuturor simptomelor non-motorii, inclusiv: tulburări cognitive, deprese, durere, apatie. Pe masura creșterii severității BP, au crescut semnificativ dozele de dopaminergice, a scăzut levodopa-responsivitatea și a crescut deficitul motor restant post-levodopa. Pacienții cu boală severă, semnificativ mai frecvent au avut diferite tipuri de leziuni vasculare macrostructurale, cu grad mai mare de afectare vasculară. Posibil că, în mod independent, severitatea bolii a influențat calitatea vieții, severitatea simptomelor non-motorii și cognitive.

Deci, la pacienți cu vârstă avansată, cu debut mai tardiv al bolii, cu forma akinetică a bolii medicul neurolog va anticipa o evoluție mai severă a BP. Pentru managementul formelor severe de boală, medicul neurolog va trebui să țină cont de levodopa-rezistența asociată și de necesitatea mai mare de dopaminergice pentru controlul simptomelor. De asemeni, acest contingent de

pacienți va necesita abordarea terapeutică masivă a simptomelor non-motorii, inclusiv cognitive, pentru diminuarea impactului acestora asupra severității globale a bolii.

4.6 Fenotiparea parkinsonismului în funcție de simptomele non-motorii dominante

În continuare, a fost efectuată stratificarea în baza prezenței/absenței tulburărilor cognitive: (1) Pacienți **cu tulburări cognitive** (n=306) și (2) Pacienți **fără tulburări cognitive** (n=103) (Anexa 4.9). În rezultatul acestei stratificări, s-a stabilit că pacienți cu tulburări cognitive au fost semnificativ mai *vârstnici* (65.05±6.39 ani vs. 63.30±7.29 ani, p=0.021) și au avut *durate* mai mari *ale bolii* (53.7±37.92 vs. 50.44±34.69, p=0.040), fără diferențe statistic semnificative în funcție de *sexul* biolgic al pacientului (Df=1, p=0.910).

Pacienții cu tulburări cognitive au avut *mediul de reședință* urban în 64.4% (197) cazuri (vs. 68% (70)) și în mediul rural în 35.6% (109) cazuri (vs. 32% (33)), (Df=1, p=0.551) (Figura 4.12).

În grupul pacienților cu tulburări cognitive, *studii* medii au avut 12.7% (39) pacienți (dublu față de pacienții fără tulburări cognitive - 6.8% (7)); studii medii speciale - 48% (147) (vs. 51.5% (53)); studii superioare - 39.2% (120) (vs. 41.7% (43)) – neatingând, totuși, semnificația statistică, comparativ cu pacienți fără tulburări cognitive, pentru această categorie de variabilă. Numărul mediu de ani de studii a fost similar în ambele grupuri de pacienți (11.89±2.31 vs. 11.84±2.35, p>0.05) (Figura 4.11).

Figura 4.11. Nivelul de instruire și mediul de reședință al pacienților cu și fără tulburări cognitive, (%).

Conform *statutului ocupațional*, dintre pacienții cu tulburări cognitive, angajați au fost 22.5% (69) (vs. 32% (33)); neangajați - 7.2% (22) (vs. 7.8% (8)); șomeri - 11.4% (35) (vs. 2.9% (3)); pensionari - 47.1% (144) (vs. 44.7% (46); și invalizi - 11.8% (36) (vs. 12.6%(13)) pacienți – fără diferențe statistic semnificative, comparativ cu pacienți fără tulburări cognitive (Df=4, p=0.061).

Capacitatea de muncă / activități a fost semnificativ mai frecvent afectată la pacienții cu tulburări cognitive: 35.9% (110) dintre ei au semnalat restricții considerabile pentru diferite activități (vs. 14.6% (15)); iar 5.6% (17) au raportat că sunt inapți pentru diferite activități (vs. 2.9% (3)), (Df=3, p=0.000).

Pacienții cu tulburări cognitive semnificativ mai frecvent au avut *fenotipul* akinetic-rigid al bolii (34%(104) vs. 10.7%(11)), iar pacienții fără tulburări cognitive - cel mai frecvent au avut fenotipul tremorigen al bolii (61.2%(63) vs. 48.7%(149)), (Df=2, p=0.000) (Figura 4.12).

Figura 4.12. Fenotipurile parkinsonismului pacienților cu și fără tulburări cognitive, (%).

Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între pacienții cu tulburări cognitive și pacienții fără tulburări cognitive, pentru *severitatea bolii* (calculată în baza parametrilor motori UPDRS_3_OFF). Dintre pacienții cu tulburări cognitive, boală ușoară au avut 17%(52) (vs. 18.4%(19)); boală medie - 67%(205) (vs. 73.8%(76)); boală severă - 16%(49) (vs. 7.8%(8)), (Df=2, p=0.112). Scorurile UPDRS_3_OFF au fost mai mari la pacienții cu tulburări cognitive (47.83±13.38 vs. 44.99±11.2), dar nu a fost atinsă semnificația statistică (p=0.053).

Diferențe statistic semnificative, pentru pacienții cu tulburări cognitive, comparativ cu pacienții fără tulburări cognitive, au fost constatate pentru scorurile UPDRS_1 Aspecte non-motorii ale vieții cotidiene (9.46±7.13 vs. 7.17±3.57, p=0.002), și UPDRS_2 Aspecte motorii ale vieții cotidiene (15.45±8.31 vs. 10.74±6.94, p=0.000) – semnificând o funcționalitate redusă a pacienților cu tulburări cognitive.

Simptomele non-motorii ale pacienților cu tulburări cognitive au fost semnificativ mai severe, cu scoruri NMS total semnificativ mai mari (56.05±35.73 vs. 44.57±19.86, p=0.002); din contul sub-scorurilor: NMS 2 Tulburări de somn/fatigabilitate, NMS 3 Tulburări de dispoziție/apatie, NMS 5 Tulburări de atenție/memorie, NMS 8 Disfuncție sexuală.

Analizând *tratamentul dopaminergic*, s-a constatat că, în comparație cu pacienții fără tulburări cognitive, pacienții cu tulburări cognitive, semnificativ mai frecvent au utilizat levodopa (99%(303) vs. 93.2%(96), Df=1, p=0.003) și amantadină (20.9%(64) vs. 10.7%(11), Df=1, p=0.012); ei au utilizat în mod similar agoniștii de dopamină (44.1%(135) vs. 48.5%(50), Df=1, p=0.492); cu

doze diurne echivalente de levodopa semnificativ mai mari (803.01±426.86 vs. 634.81±307.06, p=0.000).

În comparație cu pacienții fără tulburări cognitive, cei cu tulburări cognitive, au avut *calitate a vieții* semnificativ redusă (Scor PDQ39: 48.13±30.54 vs. 40.52±25.49, p=0.023).

Sumarul diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără tulburări cognitive este reprezentat în Tabelul 4.10.

Tabelul 4.10. Diferențele clinico-farmacologice ale pacienților cu și fără tulburări cognitive

	Pacienți cu tulburări cognitive (cut-OFF 26) (nr = 306)	**Pacienți fără tulburări cognitive (cut-OFF 26) (nr = 103)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
Vârsta (ani, media±ES)	65.05±6.39	63.30±7.29	p=0.021
Durata bolii (luni, media±ES)	53.7±37.92	50.44±34.69	p=0.040
Akinetic - rigid (% (nr))	34% (104)	10.7% (11)	Df=2, p=0.000
Tr_Score_OFF (media±ES)	1.068±0.64	1.220±0.61	p=0.039
AR_Score_OFF (media±ES)	1.19±0.99	0.85±0.76	p=0.002
UPDRS_1 (media±ES)	9.46±7.13	7.17±3.57	p=0.002
UPDRS _2 (media±ES)	15.45±8.31	10.74±6.94	p=0.000
Scor NMS Total (media±ES)	56.05±35.73	44.57±19.86	p=0.002
Scor Beck (media±ES)	14.95±10.86	11.60±7.77	p=0.004
Scor apatie (media±ES)	11.77±7.44	9.83±7.07	p=0.021
Levodopa (% (nr))	99% (303)	93.2% (96)	Df=1, p=0.003
LEDD (mg/zi, media±ES)	803.01±426.86	634.81±307.06	p=0.000
Amantadină (% (nr))	20.9% (64)	10.7% (11)	Df=1, p=0.012
PDQ 39 (media±ES)	48.13±30.54	40.52±25.49	p=0.023

Factorii de risc vascular s-au întâlnit la fel de frecvent în ambele categorii de pacienți (93.5% (286) vs. 91.3% (94), Df=1, p=0.506). În structura tuturor factorilor de risc vascular examinați, au fost constatate difenențe statistic semnificative doar pentru hiperhomocisteinemie, aceasta s-a constatat semnificativ mai frecvent la pacienții cu tulburări cognitive (52.9% (162) vs. 35% (36), Df=1, p=0.002) (Figura 4.14). Pentru numărul total de factori de risc vascular per subiect, scorul QRISK3 și riscul relativ nu au fost constatate diferențe semnificative în cele două categorii clinice examinate.

Hiperhomocisteinemia este nu doar un factor de risc vascular, ci și un marker metabolic al tulburărilor cognitive. Un alt parametru metabolic – deficitul de vitamina D – a fost și el semnificativ mai frecvent la pacienții cu tulburări cognitive (62.7%(192) vs. 50.5%(52), Df=1, p=0.036).

Dintre *leziunile neuroimagistice* intracerebrale, dilatarea sistemului ventricular s-a constatat semnificativ mai frecvent la pacienții cu tulburări cognitive (35.3%(108) vs. 22.3%(23), Df=1, p=0.015) (Figura 4.13).

Figura 4.13. Factori de risc vascular și modificări neuroimagistice ale pacienților cu tulburări cognitive, (%).

Numărul mediu de lacune per subiect, a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tulburări cognitive:

	Pacienți cu tulburări cognitive (nr = 306)	**Pacienți fără tulburări cognitive (nr = 103)**	**p**
	media±ES	media±ES	
Număr lacune per subiect	7.79±4.95	4.00±2.39	0.044

În rest, pentru frecvența celorlalte tipuri de leziuni vasculare (lacune, focare gliotice, dilatarea spațiilor perivasculare, microhemoragii și adîncirea fisurilor cerebrale) nu au fost constatate diferențe statistic semnificative între aceste categorii clinice. Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative nici pentru frecvența cu care s-au întâlnit diferite grade de severitate a focarelor gliotice din substanța albă profundă și periventriculare.

În cadrul stratificării conform criteriului cognitiv, a fost efectuată *ajustarea conform vârstei, vârstei de debut și dozelor diurne echivalente de levodopa*. În rezultatul acestei ajustări, s-a constat, că, posibil, în mod independent, prezența tulburării cognitive a influențat aspectele motorii și non-motorii ale activităților cotidiene.

Deci, în cadrul acestui studiu, pacienții cu tulburări cognitive, au fost semnificativ mai vârstnici și cu durate semnificativ mai mari ale bolii; pentru pacienții cu tulburări cognitive și pacienții fără tulburări cognitive ai acestui studiu, nu au fost constatate diferențe statistic semnificative pentru sex, mediul de reședință sau nivelul de instruire; cel mai frecvent fenotip motor al pacienților cu tulburări cognitive a fost fenotipul akinetic-rigid; ei au avut semnificativ mai severe dificultăți de funcționalitate, privind aspectele motorii și non-motorii ale activităților cotidiene; au avut simptome non-motorii mai severe, inclusiv depresie mai frecventă și mai severă,

apatie mai exprimată; acești pacienți au consumat doze mai mari de dopaminergice și au avut o calitate a vieții semnificativ mai redusă; pacienții cu tulburări cognitive, semnificativ mai frecvent au avut hiperhomocisteinemie, fără diferențe semnificative pentru frecvența altor factori de risc vascular, fără diferențe semnificative pentru frecvența și severitatea diferitor tipuri de leziuni vasculare macrostructurale, exceptând dilatarea sistemului ventricular, care la ei a fost mai frecventă; de asemeni, pacienții cu tulburări cognitive, semnificativ mai frecvent au suferit de deficit al vitaminei D. În mod independent, prezența tulburării cognitive, posibil, că a influențat aspectele motorii ale activităților cotidiene, cu o funcționalitate redusă în acest sens.

Prevalența hiperhomocisteinemiei în populația generală este de 35.4% (45.4% pentru bărbați și 28.5% pentru femei) [351]. Un studiu a 1 845 vârstnici ai unei comunități chineze, a constatat o prevalență a hiperhomocisteinemiei de 79.7% la bărbați și 65.5% la femei [352]. Hiperhomocisteinemia este implicată în patogeneza demenței vasculare, demenței Alzheimer, bolii Parkinson și altor tulburări neurodegenerative. Unii dintre factorii care contribuie la apariția hiperhomocisteinemiei la pacienții cu BP sunt: tulburările nutriționale și deficitele de anumite vitamine cum ar fi acidul folic, vitamina B6 și B12, or terapia prelungită cu levodopa este asociată cu deficiența de folat, vitamina B6 și B12. Apoptoza, deteriorarea ADN-ului, excitotoxicitatea și stresul oxidativ – toate pot juca un rol în dezvoltarea bolilor neurodegenerative cauzate de hiperhomocisteinemie. Mai mult, hiperhomocisteinemia este un factor de risc separat pentru debutul BP [353]. Prin diferite procese, inclusiv stresul oxidativ, disfuncția mitocondrială, apoptoza și disfuncția endotelială, hiperhomocisteinemia declanșează apariția și progresia BP. Hiperhomocisteinemia activează sistemul imunitar prin specii reactive de oxigen și stres oxidativ. Răspunsul imun anormal și procesele imunoinflamatorii, cauzate de hiperhomocisteinemie, pot exacerba neuroimunoinflamarea anormală din BP. Hiperhomocisteinemia poate agrava neuropatologia BP și neuroinflamația asociată acesteia, prin activarea căilor de semnalizare a inflamazomului NF-B și NLRP3. Deci, hiperhomocisteinemia are un rol în debutul, dezvoltarea și progresia neuropatologiei BP, inducând direct degenerarea neuronilor dopaminergici sau activând indirect căile de semnalizare inflamatorie [354]. În ultimii ani, unele studii au arătat că aproape 30% dintre pacienții cu BP au niveluri plasmatice crescute de homocisteină [355]. În cadrul acestui studiu, nivele înalte de homocisteină au avut 48.4% (198) pacienți cu BP: 52.9% (162) dintre cei cu tulburări cognitive și 35% (36) dintre cei fără tulburări cognitive.

Prevalența globală a deficitului vitaminei D în populația generală, între anii 2000 și 2022 a fost de 15.7% [356]. Studiile din BP au confirmat o prevalență semnificativ mai mare a insuficienței vitaminei D (< 30 ng/mL) - 47.2-55% și deficienței de vitamina D (<20 ng/mL) - 17-23% dintre pacienții cu BP în comparație cu martorii sănătoși (36% și 10%, respectiv) [357]. În

actualul studiu, deficitul de vitamina D a fost constatat la 59.7% pacienți cu BP: 62.7% dintre pacienții cu tulburări cognitive și 50.5% dintre pacienții fără tulburări cognitive. Vitamina D pare să fie implicată în neuroprotecție, deoarece nivelul scăzut de vitamina D provoacă moartea celulelor nervoase dopaminergice, ducând la BP, iar suplimentarea cu vitamina D poate întârzia agravarea simptomelor motorii și non-motorii ale bolii [358].

Deci, abordând un pacient cu BP, în cazul vârstei biologice mai avansate și în cazul formei akinetice a bolii, medicul neurolog trebuie să fie pregătit pentru potențiala dezvoltare a tulburărilor cognitive, care vor afecta funcționalitatea de zi cu zi și calitatea vieții. Managementul unui pacient cu BP și tulburări cognitive ar trebui să includă și diagnosticul și tratamentul depresiei comorbide. Pornind de la etiologie, pacientul cu BP și tulburări cognitive, ar trebui investigat din punct de vedere metabolic (homocisteina, vitamina D), or unele cauze metabolice ale tulburărilor cognitive sunt potențial tratabile, dacă sunt constatate și abordate în timp util.

Pacienții au mai fost stratificați și în baza ***severității simptomelor non-motorii***: (1) Pacienți cu **NMS<40** (n=146); și (2) Pacienți cu **NMS>40** ***(n=263)*** (Anexa 4.10). În rezultatul acestei stratificări, s-a constatat că pacienți cu NMS>40 sunt mai *vârstnici* (65.79±6.37 ani vs. 62.48±6.59 ani, p=0.000), au *vârste* mai mari la *debutul bolii* (61.11±6.98 ani vs. 58.61±6.6 ani, p=0.000) și *durate* mai mari *ale bolii* (56.63±37.42 luni vs. 46.12±35.7 luni, p=0.006).

Pacienți cu NMS>40, semnificativ mai frecvent au avut *fenotipul* akinetic-rigid al bolii (38% (100)), iar pacienți cu NMS<40, semnificativ mai frecvent au avut fenotipul tremorigen al bolii (66.4% (97)) (Figura 4.16).

La pacienții cu NMS>40, mai frecvent s-au constat formele cu *severitate* moderată (76.4% (201)) și cele severe (21.7%(57)) ale bolii (Figura 4.14). Acești pacienți au avut scoruri motorii semnificativ mai mari ($_{UPDRS_3_OFF}$: 53.46±10.38 vs. 35.69±8.37, p=0.000) și scoruri UPDRS_1 $_{\text{Aspecte non-motorii ale vieții cotidiene}}$ (10.98±7.09 vs. 5.10±2.36, p=0.000) și UPDRS_2 $_{\text{Aspecte motorii ale vieții cotidiene}}$ (17.34±8.25 vs. 8.73±4.46, p=0.000), semnificând o afectare motorie mai severă și o funcționalitate cotidiană mai redusă.

Figura 4.14. Severitatea și fenotipul parkinsonismului pacienților cu simptome non-motorii severe, (%).

Pacienții cu NMS>40 au avut *tulburări cognitive* mai exprimate ($_{MoCA\ total}$: 21.62±4.37 vs. 23.53±3.22, p=0.000). Ei, au fost afectați de *depresie* mai frecvent (92.4% (243) vs. 37% (54), Df=1, p=0.000) și mai sever ($_{Scor\ Beck}$: 17.86±9.57pvs. 7.34±7.68p, p=0.000). Au avut scoruri semnificativ mai mari pentru *durerea* medie (3.24±1.96p vs. 1.46±1.47p, p=0.000) și maximă (5.16±2.61p vs. 2.52±2.61p, p=0.000) raportată; au avut *apatie* mai severă (13.94±6.5 vs. 6.49±6.44, p=0.000).

Pacienții cu NMS>40 au fost consumatori semnificativ mai frecvenți de *levodopa* (99.2%(261) vs. 94.5%(138), Df=1, p=0.005) și amantadină (23.6%(62) vs. 8.9%(13), Df=1, p=0.000) și au utilizat doze diurne echivalente de levodopa semnificativ mai mari (906.59±398.13 vs. 497.76±264.59, p=0.000).

Calitatea vieții pacienților cu NMS>40 a fost semnificativ redusă, comparativ cu cea a pacienților cu NMS<40. S-a constatat, că pacienții cu NMS>40, semnificativ mai frecvent au avut factori de risc vascular (96.6% (254) vs. 86.3% (126), Df=1, p=0.000); în particular: boală coronariană (16.3% (43) vs. 5.5% (8), Df=1,p= 0.002), DZ (17.5% (46) vs. 8.9% (13), Df=1, p=0.019), migrenă (38% (100) vs. 24% (35), Df=1, p=0.004); dar și: dislipidemie (49.4%(130) vs. 36.3%(53), Df=1, p=0.013), ateroscleroză cerebrală stenozantă (50.6%(133) vs. 38.4%(56), Df=1, p=0.023) și hiperhomocisteinemie (58.6%(154) vs. 30.1%(44), Df=1, p=0.000). Numărul factorilor de risc vascular per subiect, la pacienții cu NMS>40, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cel al pacienților cu NMS<40 (3.78±2.69 vs. 2.64±2.29, p=0.000).

Sinteza diferențelor clinico-farmacologice ale pacienților, în funcție de severitatea simptomelor non-motorii, este prezentată în Tabelul 4.11.

Deci, pacienții cu simptome non-motorii severe (NMS>40) din acest studiu, au fost mai vârstnici, au avut vârste mai mari la debutul bolii și durate mai lungi ale bolii; au suferit mai frecvent de fenotipul akinetic-rigid al bolii; au fost afectați motor mai sever și au avut funcționalitate cotidiană mai redusă; ei au consumat doze diurne echivalente de levodopa mai mari, au avut comorbidități cardiovasculare semnificativ mai frecvent și calitate a vieții substanțial mai redusă.

În cadrul stratificării pacienților în baza severității simptomelor non-motorii, după *ajustarea conform vârstei, vârstei de debut și duratei bolii*, s-a constatat, că severitatea simptomelor non-motorii, a influențat, posibil, în mod independent funcționalitatea cotidiană a pacienților (aspecte motorii și non-motorii) și calitatea vieții.

Tabelul 4.11. Diferențele clinico-farmacologice, în funcție de severitatea simptomelor non-motorii

	NMS < 40 (nr=146)	**NMS > 40 (nr=263)**	**Df, p** – pentru valorile ategoriale; **p** - pentru valorile continui
Vârsta (ani, media±ES)	62.48±6.59	65.79±6.37	p=0.000
Vârsta debut (ani, media±ES)	58.61±6.6	61.11±6.98	p=0.000
Durata bolii (luni, media±ES)	46.12±35.7	56.63±37.42	p=0.006
Tr_Score_OFF (media±ES)	0.99±0.465	1.17±0.716	0.006
AR_Score_OFF (media±ES)	0.620±0.451	1.38±1.042	0.000
UPDRS_1 (media±ES)	5.10±2.36	10.98±7.09	p=0.000
UPDRS _2 (media±ES)	8.73±4.46	17.34±8.25	p=0.000
UPDRS_3_OFF (media±ES)	35.69±8.37	53.46±10.38	p=0.000
MoCA total (media±ES)	23.53±3.22	21.62±4.37	p=0.000
Depresie (% (nr))	37% (54)	92.4% (243)	Df=1, p=0.000
Scor Beck (media±ES)	7.34±7.68	17.86±9.57	p=0.000
Durere med (media±ES)	1.46±1.47	3.24±1.96	p=0.000
Durere max (media±ES)	2.52±2.61	5.16±2.61	p=0.000
Scor de apatie (media±ES)	6.49±6.44	13.94±6.5	p=0.000
Levodopa (% (nr))	94.5% (138)	99.2% (261)	Df=1, p=0.005
LEDD (mg, media±ES)	497.76±264.59	906.59±398.13	p=0.000
Amantadină (% (nr))	8.9% (13)	23.6% (62)	Df=1, p=0.000
PDQ 39 (media±ES)	20.91±18.69	60.26±24.65	p=0.000
Factori de risc vascular prezenți (% (nr))	86.3% (126)	96.6% (254)	Df=1, p=0.000
Numărul FRV (nr, media±ES)	2.64±2.29	3.78±2.69	p=0.000

Deci, evaluarea unui pacient cu BP, trebuie să includă în mod obligator nu doar identificarea, ci și cuantificarea simptomelor non-motorii. La pacienți mai vârstnici, cu debut mai tardiv al bolii, cu afectare motorie mai severă, ne așteptăm și la simptome non-motorii mai severe, care impun un management țintit al acestor simptome non-motorii, pentru ameliorarea funcționalității cotidiene a pacienților și a calității vieții lor.

4.7 Fenotiparea pacienților în funcție de prezența complicațiilor motorii ale bolii

În cardul acestui studiu a mai fost realizată și *stratificarea* pacienților *conform prezenței/absenței complicațiilor motorii*: (1) Pacienți **cu complicații motorii** (n=133); și (2) Pacienți **fără complicații motorii** (n=276) (Anexa 4.11). În rezultatul acestei stratificări, s-a constatat, că pacienți cu complicații motorii au fost mai *vârstnici* (65.60±5.86 vs. 64.13±6.94, p=0.035), au avut *vârste* mai tinere la *debutul bolii* (57.87±6.11 vs. 61.35±7.05, p=0.000) și durate mai mari *ale bolii* (93.56±32.95 vs. 33.27±18.36, p=0.000).

Repartizarea pe *sexe* în cadrul categoriilor de pacienți cu complicații motorii și fără complicații motorii a fost similară (Df=1, p=0.673); în grupul pacienților cu complicații motorii, femei au fost 51.9% (69), iar bărbați - 48.1% (64), p>0.05.

Indicele masei corporale nu a fost statistic diferit la pacienții cu complicații motorii și fără complicații motorii (27.64±5.31 vs. 28.43±5.31, p>0.05).

Cel mai frecvent *fenotip* al bolii la pacienții cu complicații motorii a fost fenotipul tremorigen (46.6% (62)), urmat de cel akinetic-rigid (33.8% (45)) și cel intermediar (19.5% (26)). În comparație cu pacienții fără complicații motorii, repartizarea frecvenței fenotipurilor bolii, nu a fost semnificativ diferită (Df=2, p=0.187).

Conform *severității bolii*, la pacienții cu complicații motorii (în comparație cu pacienții fără complicații motorii), semnificativ mai frecvent s-a constatat forma severă a bolii (24.1%(32)); și vice-versa: la pacienții fără complicații motorii (în comparație cu pacienții cu complicații motorii), semnificativ mai frecvent s-a constatat forma ușoară a bolii (21.4% (59)), (Df=2, p=0.000).

Pacienții cu complicații motorii au avut scoruri mai mari de *afectare motorie* ($_{UPDRS_3_OFF}$: 51.12±12.71 vs. 45.19±12.59, p=0.000); precum și scoruri mai mari UPDRS_1 $_{\text{Aspecte non-motorii ale vieții cotidiene}}$ (9.95±5.21 vs. 8.37±6.98, p=0.020) și UPDRS_2 $_{\text{Aspecte motorii ale vieții cotidiene}}$ (16.11±9.01 vs. 13.38±7.70, p=0.002), semnificând severitate mai mare de afectare motorie și *funcționalitate* redusă în activitățile cotidiene (aspecte motorii și non-motorii). La pacienții cu complicații motorii *simptomele non-motorii* au fost semnificaiv mai severe ($_{NMS\ total}$: 59.95±31.98 vs. 49.88±32.79, p=0.004).

Pacienții cu complicații motorii au fost semnificativ mai frecvent (82.7%(110) vs. 67.8%(187), Df=1, p=0.001) și mai sever ($_{Scor\ Beck}$: 16.44±10.61 vs. 12.98±9.91, p=0.001) afectați de *depresie*. Ei au avut scoruri mai mari de *durere* medie (3.10±2.13 vs. 2.37±1.88, p=0.000) și durere maximă (5.09±2.90 vs. 3.79±2.80, p=0.000) raportată. Pacienții cu complicații motorii au avut scoruri mai mari pentru *apatie* (12.88±7.02 vs. 10.51±7.46, p=0.002) și pentru *funcționarea psiho-socială* ($_{SCOPA_PS}$: 8.74±5.26 vs. 8.71±7.36, p=0.000).

Dozele diurne echivalente de *levodopa*, la pacienții cu complicații motorii, au fost semnificativ mai mari (875.47±404.21 vs. 705.32±396.38, p=0.000), iar consumul de amantadină – semnificativ mai frecvent (47.4%(63) vs. 4.3%(12), Df=1, p=0.000).

De asemeni, pacienții cu complicații motorii au avut scoruri mai mici de performanță *cognitivă* ($_{MoCA\ total}$: 21.29±4.16 vs. 22.79±3.98, p=0.000). Acest fapt ar putea fi atribuit consumului mai frecvent de amantadină, cunoscută a fi implicată în apariția și agravarea tulburărilor cognitive.

Calitatea vieții pacienților cu complicații motorii a fost semnificativ mai redusă, în comparație cu cea a pacienților fără complicații motorii ($_{Scor\ PDQ39}$: 54.5±30.11 vs. 42.22±28.42, p=0.000).

În cadrul acestei stratificări a fost efectuată *ajustarea* pacienților *conform vârstei, vârstei de debut, duratei bolii și dozei diurne echivalente de levodopa*. În rezultatul acestei ajustări, s-a păstrat diferența statistică doar pentru severitatea afectării cognitive, posibil din cauză prezenței consumului de amantadină sau a dozei acesteia.

Deci, pacienții cu complicații motorii din acest studiu au fost mai vârstnici, au avut vârste mai tinere de debut a bolii și durate mai mari ale bolii; în cadrul actualului studiu nu au fost constatate relații între prezența complicațiilor motorii și sexul pacientului, indicele masei corporale sau fenotipul bolii; pacienții cu complicații motorii semnificativ mai frecvent au suferit de boală severă și au avut o funcționalitate cotidiană mai redusă; ei au avut simptome non-motorii mai severe, depresie mai frecventă și mai severă, apatie mai severă și funcționalitate psiho-socială și calitate a vieții mai afectate; dozele diurne echivalente de levodopa, la pacienții cu complicații motorii, au fost semnificativ mai mari, iar consumul de amantadină – semnificativ mai frecvent; în mod independent, la pacienții cu complicații motorii, posibil, remediile de gestionare a complicațiilor motorii au influențat severitatea tulburărilor cognitive.

Boala Parkinson are un impact major asupra persoanei afectate. Încă din perioada prodromală, ea vine cu o constelație întreagă de comorbidități și situații clinice, care cresc și mai mult impactul ei asupra subiectului vizat. În populația deja afecată, ca și parte a profilaxiei terțiare (de micșorare a progresiei bolii) este necesar un management personalizat al pacientului, cu evidențierea particularităților clinice (prezența complicațiilor motorii, prezența tulburărilor cognitive, prezența simptomelor non-motorii severe). Managementul adecvat al fiecărei situații clinice respective, este în măsură să scadă impactul bolii asupra persoanei, gradul de dizabilitare și suferința acesteia.

Este necesară o vigilență crescută a medicilor care prestează servicii de sănătate pacienților cu BP pentru prevenirea complicațiilor motorii prin prognozarea lor la anumite categorii de pacienți și efectuarea unui management medicamentos adecvat și prudent, cu prescrierea pentru acești pacienți a unor doze mai mici de levodopa și agoniști ai levodopei și compensarea simptomelor BP prin alte grupe de medicamente dopaminergice. Odată dezvoltate, pentru diskinezii, este necesară prescrierea mai îndrăzneață a amantadinei (remediu anti-diskinetic) întru micșorarea diskineziilor, iar prin consecință – a dizabilitării fizice, dar și sociale a persoanei afectate. La dezvoltarea fluctuațiilor, este recomandată ajustarea prizelor de levodopa, de preferat cu păstrarea dozei nictimerale de levodopa, dar cu creșterea biodisponibilității acesteia prin ajustări de regim alimentație-medicament și adiționarea remediilor care cresc durata de acțiune a levodopei și micșorează perioadele OFF.

Dezvoltarea simptomelor non-motorii este parte din boală. Diversitatea mare a lor complică managementul pacientului cu BP. Este necesară evaluarea detaliată pentru a fi puse în evidență și a fi cuantificate. Ulterior, este necesar un management specific pentru fiecare tip de simptom non-motor, care ar scădea din povara bolii, din dizabilitarea pacientuui și gradul de afectare a calității vieții.

Tulburările cognitive, dezvoltarea cărora este inevitabilă la un moment dat, adaugă la povara bolii, prin afectarea nu doar a persoanei afectate, ci și a îngrijitorilor acesteia. Diagnosticarea precoce a lor este foarte importantă. Stabilirea unor cauze potențial tratabile (hiperhomocisteinemie, deficit de vitamina D) și tratamentul lor adecvat, în mod evident, pot contribui la o evoluție mai ușoară a BP pentru pacient și familia acestuia. În cazul tulburărilor cognitive de origine neurodegenerativă – atribuită bolii Parkinson sau unei etiologii mixte - este necesar un tratament activ cu remedii specifice care și-au demonstrat eficiența în studii clinice.

Puse toate la un loc, deducem că pacientul cu BP are nevoie de un management personalizat, în funcție de fenotipul clinic al bolii, cu identificarea proactivă a comorbidităților (metabolice și vasculare), cu identificarea complicațiilor bolii și a particularităților clinice specifice (simptome non-motorii și cognitive), care conferă pondere de gravitate bolii, afectează abilitățile funcționale ale pacientului, dar care sunt pasibile pentru un management particular, specific, și care, odată efectuat, poate ușura semnificativ suferința pacientului. Vigilența medicilor prestatori de servicii de sănătate pacienților cu BP, în vederea diagnosticării precoce a acestor situații clinice, este absolut necesară pentru diminuarea impactului bolii Parkinson.

Sinteza capitolului 4:

În această cercetare, 2.9% dintre pacienți au fost diagnosticați cu parkinsonism vascular (PVasc). Aceștia au prezentat vârste și vârste de debut semnificativ mai mari, dar durate ale bolii mai scurte comparativ cu pacienții cu boala Parkinson (BP). Toți pacienții cu PVasc au avut forma akinetică, cu scoruri semnificativ mai mari pentru akinezie-rigiditate și mai mici pentru tremor, tremorul kinetic fiind prezent la 100% dintre cazuri. Debutul a fost predominant la membrele inferioare, cu afectare motorie severă și scoruri mai ridicate privind disfuncționalitatea cotidiană motorie și non-motorie. Simptomele non-motorii – depresie, apatie, tulburări cognitive – au fost semnificativ mai severe, iar calitatea vieții – considerabil mai redusă. Răspunsul la levodopa a fost semnificativ mai slab, cu doze zilnice mai mari și deficit motor restant de fază ON mai accentuat. Toți pacienții cu PVasc au prezentat factori de risc vascular (HTA, DZ, IM, hiperhomocisteinemie) și leziuni cerebrovasculare imagistice (AVC, focare gliotice, atrofie corticală, dilatare ventriculară). Posibil că etiologia vasculară a influențat în mod independent severitatea afectării

motorii, funcționalitatea cotidiană în aspecte motorii, deficitul restant de fază ON, precum și severitatea simptomelor non-motorii și cognitive.

Exclusiv la pacienții cu parkinsonism vascular, semnele parkinsoniene au avut un debut întârziat progresiv și, mai rar - acut progresiv, și au fost însoțite de semne de afectare piramidală și sindrom pseudobulbar, determinate de leziuni vasculare plasate în structuri cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului.

Conform rezultatelor acestei cercetări, 17.4% dintre pacienții studiați au avut AVC comorbid – 11.5% - teritorial și 9% - lacunar; la 2.9% dintre ei, localizarea AVC a fost în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului. Pacienții cu accident vascular cerebral au fost semnificativ mai vârstnici și au prezentat debut tardiv al parkinsonismului comparativ cu cei fără AVC. Fenotipul predominant în acest grup a fost akinetic-rigid, cu tremor kinetic mai frecvent, afectare motorie mai severă, debut la membrele inferioare și distribuție mai simetrică. Semnele clinice suplimentare au inclus automatism oral, tulburări de convergență și, exclusiv în acest grup, semne de afectare piramidală. Simptomele non-motorii (inclusiv tulburările cognitive) au fost semnificativ mai frecvente și mai severe. Pacienții cu AVC au necesitat doze mai mari de dopaminergice, dar au avut levodopa-responsivitate mai redusă și un deficit motor restant post-levodopa semnificativ mai mare. Toți pacienții cu AVC au prezentat factori de risc vascular, aceștia fiind semnificativ mai numeroși și mai frecvent întâlniți per subiect comparativ cu pacienții fără AVC. Leziunile vasculare macrostructurale au fost mai frecvente și mai severe la pacienții cu AVC, sugerând o comorbiditate cerebrovasculară extinsă. Prezența AVC a influențat, posibil în mod independent, severitatea deficitului motor restant post-levodopa, acesta fiind mai mare la pacienții cu BP și AVC comorbid.

În cadrul acestui studiu, creșterea duratei bolii s-a asociat cu: creșterea frecvenței formelor mai severe ale bolii, creșterea severității afectării motorii și a severității durerii raportate, sporirea frecvenței și severității complicațiilor motorii și a depresei, creșterea dozelor diurne echivalente de levodopa și scăderea calității vieții. Posibil, că în mod independent, durata bolii, a influențat frecvența și severitatea complicațiilor motorii. Conform rezultatelor acestui studiu, durata bolii nu a influențat frecvența raportării factorilor de risc, nici frecvența leziunilor vasculare intracerebrale.

Pacienții cu formă severă a bolii Parkinson au fost semnificativ mai vârstnici, cu debut tardiv al bolii. La ei, a predominat fenotipul akinetic-rigid, cu afectare motorie relativ simetrică a membrelor și debut frecvent la membrele inferioare. Severitatea simptomelor non-motorii (tulburări cognitive, depresie, apatie, durere) a crescut proporțional cu severitatea bolii. Odată cu creșterea severității bolii, s-au constatat: creșterea dozelor de medicamente dopaminergice; scăderea răspunsului la levodopa; creșterea deficitului motor restant post-levodopa. Pacienții cu

boală severă au prezentat mai frecvent leziuni vasculare macrostructurale, cu grad de severitate crescut al afectării vasculare cerebrale. Severitatea bolii, posibil în mod independent, a influențat negativ calitatea vieții, precum și intensitatea simptomelor non-motorii și cognitive.

Pacienții cu tulburări cognitive au fost semnificativ mai vârstnici și au prezentat durate mai lungi ale bolii comparativ cu cei fără tulburări cognitive. Nu s-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri în funcție de sex, mediul de reședință sau nivelul de instruire. La pacienții cu tulburări cognitive, cel mai frecvent fenotip motor a fost cel akinetic-rigid, însoțit de dificultăți funcționale mai severe, atât în aspecte cotidiene motorii, cât și non-motorii. Aceștia au prezentat simptome non-motorii mai severe, inclusiv depresie și apatie mai accentuate, au necesitat doze mai mari de dopaminergice și au raportat o calitate a vieții semnificativ mai redusă. Tulburările cognitive s-au asociat semnificativ cu hiperhomocisteinemia și deficitul de vitamina D, dar nu și cu alți factori de risc vascular sau cu alte leziuni vasculare macrostructurale, exceptând dilatarea sistemului ventricular, mai frecventă în acest grup. Prezența tulburărilor cognitive, posibil în mod independent, a influențat negativ funcționalitatea motorie în activitățile cotidiene.

În cadrul acestui studiu pacienții cu simptome non-motorii severe au fost semnificativ mai vârstnici, ei au avut vârste semnificativ mai mari la debutul bolii și durate mai lungi ale bolii; la ei semnificativ mai frecvent s-a constatat fenotipul akinetic-rigid al bolii; afectarea motorie la pacienții cu simptome non-motorii severe a fost semnificativ mai exprimată și funcționalitatea cotidiană semnificativ mai redusă din contul aspectelor atât motorii, cât și non-motorii ale vieții cotidiene; acești pacienți au consumat doze diurne echivalente de levodopa semnificativ mai mari, au avut comorbidități cardiovasculare semnificativ mai frecvent și calitate a vieții substanțial mai redusă. Posibil, că în mod independent, severitatea simptomelor non-motorii, a influențat funcționalitatea cotidiană a pacienților (aspecte motorii și non-motorii) și calitatea vieții lor.

Pacienții cu complicații motorii ai acestui studiu au fost mai vârstnici, au avut vârste mai tinere la debutul bolii și durate mai mari ale bolii; acești pacienți semnificativ mai frecvent au suferit de boală severă și au avut o funcționalitate cotidiană semnificativ mai redusă; ei au avut simptome non-motorii mai severe, depresie mai frecventă și mai severă, tulburări cognitive și apatie mai severe; și funcționalitate psiho-socială și calitate a vieții semnificativ mai reduse; dozele diurne echivalente de levodopa, la pacienții cu complicații motorii, au fost semnificativ mai mari, iar consumul de amantadină – semnificativ mai frecvent; în mod independent, posibil, mecanismele implicate în apariția complicațiilor motorii sau remediile de gestionare a complicațiilor motorii au influențat severitatea tulburărilor cognitive.

5. STUDIUL PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE BOLII PARKINSON ASOCIATE CU MODIFICĂRI CEREBROVASCULARE

5.1 Metodologia studiului

A fost efectuat un studiu observațional, descriptiv, transversal, selectiv, care a inclus 397 pacienți cu boală Parkinson idiopatică, selectați în baza criteriilor de includere / excludere și a acordului la cercetare:

Criterii de includere:

1. Pacient cu boală Parkinson idiopatică
2. Pacient cooperant
3. Acord informat

Criterii de excludere:

1. Pacient cu Parkinsonism atipic sau secundar non-vascular și secundar vascular
2. Pacient necooperant
3. Lipsa acordului informat

Metodele de cercetare aplicate sunt comune cu cele descrise în capitolul 4

5.2 Caracteristica generală a lotului de studiu

Pentru identificarea caracteristicilor clinice ale bolii Parkinson idiopatice asociate cu boală cerebrovasculară, au fost studiați 397 pacienți cu boală Parkinson (Anexa 5.1, Anexa 5.2). Conform *sexelor*, grupul de studiu a fost alcătuit din 199 (50.1%) bărbați și 198 (49.9%) femei, provenind în majoritate din *mediul de reședință* urban (257 (64.7%)), cu o *vârsta* medie de 64.39±6.57 ani, majoritatea (302 (76.1%)) din *categoria de vârstă* de peste 60 ani. În mediu, la ei, boala a *debutat* la vârsta de 59.93±6.81 ani și a avut o *durată* de 53.83±37.11 luni. O durată a bolii de până la 5 ani au avut 279 (70.3%) pacienți, durată a bolii între 5 și 10 ani au avut 102 (25.7%) pacienți, în timp ce 16 (4.0%) pacienți au avut o durată a bolii de peste 10 ani.

Analizând *localizarea simptomului de debut*, s-a constatat că la majoritatea pacienților (366 (92.2%)) boala a debutat după vârsta de 50 ani, cu implicarea inițială cel mai frecvent a membrelor superioare (372) 93.7% pacienți); hemicorpul drept a fost la debut afectat la 200 (50.4%)) pacienți. În calitate de *simptom de debut* al bolii, tremorul a fost menționat de către 275 (69.3%) pacienți, lentoarea în mișcări – de către 211 (53.1%) pacienți, iar rigiditatea - de către 97 (24.4%) pacienți. Toți pacienții acestui studiu au avut un debut insidios al bolii.

În acest lot de studiu, cel mai frecvent a fost diagnosticat *fenotipul* tremor-dominant al BP – 212 (53.4%) pacienți, urmat de fenotipul akinetic-rigid – 103 (25.9%) pacienți și de fenotipul

intermediar – 82 (20.7%) pacienți. Tremor de repaos au avut 296 (74.6%) pacienți, tremor postural - 254 (64%) pacienți, iar tremor kinetic – 60 (15.1%) pacienți.

Cei mai frecvenți în acest lot de studiu au fost pacienții cu o *severitate* medie *a bolii* – 279 (70.3%) pacienți; boala ușoară a fost constatată la 71 (17.9%) pacienți, iar boala severă – la 47 (11.8%) pacienți. *Scorul* mediu *Hoehn și Yahr* al pacienților acestui lot de studiu a fost 3.19±0.49.

Semnele parkinsoniene au fost *asimetrice* dreapta / stânga la 392 (98.7%) pacienți – preponderent din dreapta – la 198 (49.9%) și preponderent din stânga – la 194 (48.9%) pacienți; și asimetrice superior / inferior la 390 (98.2%) pacienți.

Complicațiile motorii au fost prezente la 133 (33.5%) pacienți: fluctuații motorii au avut 123 (31%) pacienți, diskinezii – 65 (16.4%) pacienți, iar distonie OFF – 83 (20.9%) pacienți.

Scorurile motorii și *non-motorii* ale pacienților acestui lot de studiu sunt prezentate mai jos:

Scorurile UPDRS	***Media±ES***
UPDRS$_1$ *(Aspecte non-motorii ale activităților cotidiene)*	8.46±6.09
UPDRS$_2$ *(Aspecte motorii ale activităților cotidiene)*	8.46±6.09
UPDRS_3$_{OFF}$ *(Examinarea MOTORIE obiectivă în starea OFF)*	46.38±12.24
Tremor Score $_{OFF}$ *(Sub-scoruri de tremor)*	1.13±0.64
Akinetic Rigid Score $_{OFF}$ *(Sub-scoruri de akinezie-rigiditate)*	1.03±0.85
Tremor Score $_{OFF}$/ Akinetic Rigid Score $_{OFF}$ *(Valoarea raportului permite constatarea fenotipului bolii)*	2.11±1.98
UPDRS_3$_{ON}$ *(Examinarea MOTORIE obiectivă în starea ON)*	15.23±6.11
UPDRS_3$_{OFF}$/UPDRS_3$_{ON}$ *(Raportul reflectă magnitudinea ameliorării în starea ON, comparativ cu starea OFF)*	31.14±8.83
UPDRS$_4$ *(Complicațiile motorii)*	1.90±3.36

A fost analizat *tratamentul dopaminergic* și *non-dopaminergic* al pacienților. Marea majoritate a pacienților acestui lot de studiu au fost utilizatori de levodopa - 387 (97.5%) pacienți; agoniși au administrat 184 (46.3%), trihexyphenidyl – 81 (20.4%), iar amantadină – 72 (18.1%) pacienți. O mare parte dintre pacienți a necesitat un management medicamentos al constipațiilor – 159 (40.1%) pacienți.

Doza medie echivalentă de levodopa (LEDD – levodopa equivalent daily dose) a pacienților acestui studiu a fost de 726.14±358.37 mg. Pacienții acestui lot de studiu au avut o *levodopa-responsivitate* bună – în mediu de 67.48±8.75 procente (%) ameliorare a scorului UPDRS_3, cu un deficit restant post-levodopa UPDRS_3_ON de 15.23±6.11 puncte.

Comorbiditățile psihoafective și cognitive ale pacienților cu boală Parkinson ai acestui lot de studiu au fost foarte frecvente și reprezentate de:

Comorbiditățile / simptomele nonmotorii	***nr (%)***	***95% IÎ***
Anxietate	237 (59.7%)	54.7-64.5
Depresie	285 (71.7%)	67.3-76.1
Tulburări cognitive (cut-OFF ≥26)	331 (87.4%)	79.3-86.9
tulburări cognitive minore	299 (75.3%)	70.8-79.6
demență ușoară	30 (7.6%)	5.0-10.3
demență moderată	2 (0.5%)	0-1.3
Tulburări de somn (acuze subiective)	223 (56.2%)	51.4-60.7

Aceste simptome au fost cuantificate prin intermediul scalei NMS (Non-motor symptoms scale), obținându-se următoarele date:

Scorurile non-motorii	**nr=409**
	media±ES
NMS 1 *Simptome cardiovasculare inclusiv căderi*	2.39±3.25
NMS 2 *Tulburări de somn/fatigabilitate*	10.17±6.06
NMS 3 *Tulburări de dispoziție/apatie*	10.93±8.95
NMS 4 *Tulburări de percepție/halucinații*	0.18±1.02
NMS 5 *Tulburări de atenție/memorie*	4.73±4.39
NMS 6 *Simptome gastrointestinale*	6.03±4.52
NMS 7 *Simptome urinare*	3.71±4.44
NMS 8 *Disfuncție sexuală*	3.86±4.93
NMS 9 *Diverse*	7.95±5.85
NMS TOTAL	**49.76±26.54**

Scorul mediu Beck pentru *depresie* al pacienților acestui lot de studiu a fost de 13.37±9.56 puncte, semnificând un grad mediu de depresie a lor. Acești pacienți au avut în mediu un grad ușor de *apatie*, cu un scor de 10.98±7.21. În mediu, scorul de afectare *cognitivă* MoCA total a fost de 22.52±3.90 puncte, semnificând tulburări cognitive ușoare la pacienții lotului studiat. *Durerea* medie raportată de pacienți a fost de 2.55±1.96 puncte VAS, cu un maxim de 4.17±2.89. *Calitatea vieții* cuantificată prin scorul PDQ39 a indicat o afectare ușoară a acestor pacienți – 44.39±27.74 puncte, iar scorul SCOPA-PC – o disfuncționalitate psiho-socială ușoară – 8.71±6.76 puncte.

Factorii de risc vascular au fost prezenți la 368 (92.7%) dintre pacienții cu BP ai acestui lot de studiu, numărul mediu de factori de risc vascular per subiect fiind de 3.18±2.40, cu un scor mediu QRISK3 de 16.89±10.60 și un risc relativ mediu de 1.73±1.14. Figura 5.1 ilustrează frecvența diferitor factori de risc vascular în întreg lotul de studiu al pacienților cu BP idiopatică.

Figura 5.1. Frecvența factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson idiopatică (%).

Leziunile cerebrovasculare macrostructurale au fost prezente la 342 (86.1%) dintre pacienții cu boală Parkinson (Figura 5.2).

Figura 5.2. Frecvența leziunilor vasculare intracerebrale la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Tipurile și localizările leziunilor vasculare intracerebrale ale pacienților cu boală Parkinson sunt reprezentate în Figura 5.3.

Figura 5.3. Tipurile și localizările leziunilor vasculare intracerebrale ale pacienților cu boală Parkinson, (nr, %).

Severitatea focarelor gliotice a fost cuantificată conform scalei Fazekas. În cazul FG din substanța albă profundă, gradul Fazekas I a fost atribuit unui număr de 100 (25.2%) pacienți, Fazekas II - unui număr de 63 (15.9%) pacienți, iar Fazekas III – unui număr de 16 (4.0%) pacienți. În cazul FG din substanța albă periventriculară, cu Fazekas I au fost gradați 74 (18.6%) pacienți, cu Fazekas II - 106 (26.7%) pacienți, iar cu Fazekas III – 33 (8.3%) pacienți.

Numărul mediu de infarcte lacunare în grupul de studiu a constituit 4.35±2.09 focare.

La pacienții acestui lot de studiu au mai fost constatate: dilatarea spațiilor perivasculare la 217 (54.7%) pacienți, adâncirea fisurilor cerebrale – la 290 (73%) pacienți, dilatarea sistemului ventricular – la 119 (30%) pacienți și microhemoragii – la 17 (4.3%) pacienți.

Semne de automatism oral au avut 168 (42.3%) pacienți, iar convergență oculară diminuată – 84 (21.2%) dintre pacienți. Pareza ușoară a fost prezentă la 13 (3.5%) pacienți, semn Babinski – la 1 (0.3%), iar înviorarea reflexelor osteotendinoase – la 41 (10.3%) pacienți.

5.3 Caracteristicile clinice ale bolii Parkinson asociate cu boală cerebrovasculară

Pacienții acestui studiu au fost divizați în trei grupuri, în funcție de tipul leziunii cerebrovasculare asociate: (1) pacienți cu boală Parkinson neasociată cu boală cerebrovasculară (grupul **BP-BCV**, n=55), (2) boală Parkinson asociată cu focare gliotice (FG) (grupul **BP+FG**, n=283), și 2) boală Parkinson asociată cu accidente vasculare teritoriale sau lacunare (grupul **BP+AVC**, n=59) (Anexa 5.3).

Deci, grupurile de studiu din cadrul acestui lot au fost constituite din: pacienți cu BP neasociată cu leziuni cerebrovasculare - 55 (13.9%), pacienți cu BP asociată cu focare gliotice – 283 (71.3%) și pacienți cu BP asociată cu AVC – 59 (14.9%).

Vârstele medii (ani) ale pacienților celor trei loturi de studiu au fost de peste 60 ani, cu diferență statistic semnificativă pentru pacienții cu BP-BCV, în comparație cu pacienții cu BP+AVC; ele fiind similare la pacienții cu BP+FG și pacienții BP+AVC, idicând asocierea dintre vârstă și severitatea bolii cerebrovasculare comorbide ($62.31\pm8.31_{BP\text{-}BCV}$ vs. $64.51\pm6.33_{BP+FG}$ vs. $65.73\pm5.43_{BP+AVC}$; p⅓=0.016).

În cadrul tuturor categoriilor diagnostice semnificativ mai frecvenți au fost pacienții în vârstă de peste 60 ani ($_{BP\text{-}BCV_<60}$: 40%(22) vs. $_{BP\text{-}BCV_>60}$: 60%(33); $_{BP+FG_<60}$: 22.3%(63) vs. $_{BP+FG_>60}$: 77.7%(220); $_{BP+AVC_<60}$: 16.9%(10) vs. $_{BP+AVC_>60}$: 83.1%(49); Df=2, p=0.007).

Repartizarea pe *sexe* în cadrul celor trei grupuri studiate și între ele a fost similară ($_{BP\text{-}BCV_B}$: 40%(22) vs. $_{BP\text{-}BCV_F}$: 60%(33); $_{BP+FG_B}$: 50.5%(143) vs. $_{BP+FG_F}$: 49.5%(140); $_{BP+AVC_B}$: 57.6%(34) vs. $_{BP+AVC_F}$: 42.4%(25); Df=2, p=165).

În cadrul tuturor trei grupuri au predominat pacienții cu o *durată a bolii* de până la 5 ani, pacienții cu durată a bolii de peste 10 ani constituind o minoritate ($_{BP\text{-}BCV_<5ani}$: 70.9%(39) vs. $_{BP\text{-}BCV_5\text{-}10ani}$: 25.5%(14) vs. $_{BP\text{-}BCV_>10ani}$: 3.6%(2); $_{BP+FG_<5ani}$: 68.9%(195) vs. $_{BP+FG_5\text{-}10ani}$: 26.5%(75); $_{BP+FG_>10ani}$: 4.6%(13); $_{BP+AVC_<5ani}$: 76.3%(45)vs. $_{BP+AVC_5\text{-}10ani}$: 22%(13), $_{BP+AVC_>10ani}$: 1.7%(1). Df=4, p=0.772), fără diferență statistică între grupuri (Df=4, p=0.772).

La pacienții acestui studiu, a fost constatată o asociere între severitatea bolii cerebrovasculare și stadializarea bolii *Hoehn Yahr*. Astfel pacienții cu BP+AVC au avut scor HY semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu BP-BCV; acest scor a fost similar pentru pacienții cu BP-BCV și pacienții cu BP+FG ($_{BP\text{-}BCV:}$ 3.04 ± 0.18 vs. $_{BP+FG:}$ 3.18 ± 0.49 vs. $_{BP+AVC:}$ 3.34 ± 0.60; ⅓=0.003).

Vârsta de debut a bolii la pacienții cu BP-BCV a fost semnificativ mai mică, comparativ cu cea a pacienților cu BP+AVC și similară celei a pacienților cu BP+FG; severitatea bolii cerebrovasculare fiind asociată cu vârste de debut mai tardive; în timp ce absența bolii cerebrovasculare, precum și boala cerebrovasculară de grad mic, s-a asociat cu vârste de debut mai tinere ($_{BP\text{-}BCV:}$ 58.05 ± 8.73 vs. $_{BP+FG:}$ 59.94 ± 6.15 vs. $_{BP+AVC:}$ 61.68 ± 5.74; p⅓=0.013).

În cadrul tuturor celor trei grupuri de studiu, semnificativ mai frecvent *debutul bolii* s-a produs la o vârstă de peste 50 ani, fără diferențe statistice între grupurile analizate ($_{BP\text{-}BCV_<50}$: 18.2%(10) vs. $_{BP\text{-}BCV_>50}$: 81.8%(45); $_{BP+FG_<50}$: 6.4%(18) vs. $_{BP+FG_>50}$: 93.6%(265); $_{BP+AVC_<50}$: 5.1%(3) vs. $_{BP+AVC_>50}$: 94.9%(56); Df=2, p=0.008).

În cele trei grupuri de studiu fost studiată *localizarea simptomelor de debut* – implicare inițială a membrelor superioare sau implicare inițială a membrelor inferioare. La toți pacienții cu BP-BCV boala a debutat la membrele superioare. În același timp, implicare inițială a membrelor

inferioare au avut o treime dintre pacienți cu BP+AVC și doar o minoritate din pacienții cu BP+FG, indicând o asociere dintre severitatea bolii cerebrovasculare și debutul bolii prin afectare inițială a hemicorpului inferior ($_{BP\text{-}BCV_Super}$ 100%(55) vs. $_{BP\text{-}BCV_Infer}$ 0%(); $_{BP+FG_Super}$ 97.9%(277) vs. $_{BP+FG_Infer}$ 2.1%(6); $_{BP+AVC_Super}$ 67.8%(40) vs. $_{BP+AVC_Infer}$ 32.2%(19), Df=2, p=0.000) (Figura 5.4).

Figura 5.4. Localizarea simptomului motor de debut a bolii, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

De asemeni, la pacienții celor trei grupuri de studiu, au fost analizate *semnele de debut* ale bolii – rigiditate, lentoare sau tremor. Rigiditatea ca și semn de debut a fost constatată semnificativ mai frecvent la pacienții cu boală cerebrovasculară – BP+FG și BP+AVC, în comparație cu pacienții fără boală cerebrovasculară – BP-BCV ($_{BP\text{-}BCV}$: 9.1% (5) vs. $_{BP+FG}$: 24.7% (70) vs. $_{BP+AVC}$: 37.3% (22); Df=2, p=0.002). Lentoarea ca și semn de debut a fost constatată la cca jumătate dintre pacienții BP-BCV și pacienții BP+FG și la majoritatea pacienților cu BP+AVC, indicând o acociere între prezența bolii cerebrovasculare și acest semn de debut ($_{BP\text{-}BCV}$: 43.6% (24) vs. $_{BP+FG:}$ 50.9% (144) vs. $_{BP+AVC:}$ 72.9%, Df=2, p=0.003). Tremorul ca și semn de debut al bolii a fost constatat semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP-BCV, cu frecvențe în descreștere pe măsura creșterii severității bolii cerebrovasculare – o boală cerebrovasculară mai exprimată fiind mai rar asociată cu un debut prin tremor al BP ($_{BP\text{-}BCV:}$ 87.3% (48) vs. $_{BP+FG:}$ 69.3% (196) vs. $_{BP+AVC:}$ 52.5% (31), Df=2, p=0.000) (Figura 5.5).

Figura 5.5. Semnul de debut, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Nici prezența, nici severitatea bolii cerebrovasculare nu au conferit vreo diferență între grupuri *ritmului de manifestare a simptomelor bolii la membrul omolateral*; cât privește *ritmul de manifestare a simptomelor bolii la hemicorpul contralateral* – severitatea bolii cerebrovasculare s-a asociat cu un ritm mai rapid de implicare a hemicorpul contralateral, acesta fiind similar pentru pacienții fără boală cerebrovasculară și pentru cei cu o boală cerebrovasculară mai puțin exprimată (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Latența implicării membrelor omolaterale și contralaterale, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	**BP+FG (nr = 283)**	**BP+AVC (nr =59)**	**p**
Latența implicării membrelor				
Omolaterale (luni, media±ES)	10.85±7.13	10.54±6.75	8.49±7.09	
Controlaterale (luni, media±ES)	22.31±11.34	21.77±11.05	16.24±9.82	⅓, ⅔ = 0.001

Complicațiile motorii ale BP au fost prezente la circa o treime dintre pacienți, indiferent de modalitatea de asociere cu boala cerebrovasculară ($_{BP\text{-}BCV}$: 34.5% (19) vs. $_{BP+FG:}$ 34.3% (97) vs. $_{BP+AVC:}$ 28.8% (17), Df=2, p=0.710). Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative între grupuri, nici pentru diskinezie ($_{BP\text{-}BCV:}$ 14.5% (8) vs. $_{BP+FG:}$ 17% (48) vs. $_{BP+AVC:}$ 15.3% (9), Df=2, p=0.878), nici pentru distonia de fază OFF ($_{BP\text{-}BCV:}$ 16.4% (9) vs. $_{BP+FG:}$ 23.7% (67) vs. $_{BP+AVC:}$ 11.9% (7), Df=2, p=0.086), deci, nici prezența bolii cerebrovasculare, nici severitatea acesteia nu au influențat frecvența de dezvoltare a complicațiilor motorii la pacienții studiați. Severitatea complicațiilor motorii, exprimată prin scorul UPDRS_4 nu a înregistrat diferențe statistic semnificative între cele trei grupuri de studiu ($_{BP\text{-}BCV:}$ 1.35±2.85 vs. $_{BP+FG:}$ 1.93±3.4 vs. $_{BP+AVC:}$ 2.27±3.56 p>0.05).

Au fost studiate și *latențele de apariție a complicațiilor motorii* - în raport cu debutul bolii, în raport cu momentul administrării levodopei și în raport cu momentul administrării agoniștilor de dopamină. S-a constatat că latențele de dezvoltare atât a fluctuațiilor motorii, cât și a diskineziilor, în raport cu debutul bolii / administrarea LDOPA / administrarea AD, au fost similare între categoriile diagnostice examinate, idicând lipsa vreunei asocieri între prezența și severitatea bolii cerebrovasculare comorbide bolii Parkinson și ritmul de dezvoltare a complicațiilor motorii.

Pentru cele trei modalități de asociere a BP cu BCV, au fost analizate: frecvența *fenotipurilor* tremorigen, intermediar și akinetic-rigid, precum și scorurile UPDRS ce le caracterizează. Pentru fenotipul bolii, au fost constatate diferențe statistic semnificative între cele trei categorii diagnostice - fenotip tremorigen au avut majoritatea pacienților cu BP-BCV, jumătate dintre pacienții cu BP+FG și doar o treime dintre pacienții cu BP+AVC (***Tremorigen***: BP-BCV: 74.5% (41) vs. BP+FG: 54.1% (153) vs. BP+AVC: 30.5% (18)); în același timp, fenotipul akinetic-rigid a fost constatat la cca jumătate dintre pacienții cu BP+AVC, o pătrime dintre pacienții cu BP+FG și la doar o minoritate dintre pacienții cu BP-BCV (***Akinetc-rigid***: BP-BCV: 7.3% (4) vs. BP+FG: 25.4% (72) vs. BP+AVC: 45.8% (27)); Df=4, p=0.000. Sumarizând, prezența și severitatea bolii cerebrovasculare s-au asociat cu frecvență mai mică de fenotip tremorigen și o frecvență mai mare de fenotip akinetic-rigid al BP (Figura 5.6).

Figura 5.6. Fenotipul bolii, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

De asemeni, atât prezența cât și severitatea bolii cerebrovasculare comorbide bolii Parkinson, s-au asociat cu un grad de akinezie (exprimat prin scorul akinetic-rigid) tot mai mare pe măsura creșterii severității bolii cerebrovasculare, cu diferențe statistic semnificative pentru pacienții cu BP-BCV și ambele categorii de BP+BCV (BP+FG și BP+AVC), precum și cu diferențe statistic semnificative între pacienții BP+FG și BP+AVC. Gradul de manifestare a

tremorului, la pacienții studiați a fost similar, indiferent de modalitatea asocierii bolii Parkinson cu boala cerebrovasculară (Tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Severitatea tremorului și akineziei, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	BP+FG (nr = 283)	BP+AVC (nr =59)	p
Tr-Scor_OFF (media±ES)	1.11±0.51	1.15±0.65	0.99±0.65	
AR-Scor_OFF (media±ES)	0.64±0.45	0.95±0.76	1.75±1.06	½=0.023, ⅓, ⅔ = 0.000

La pacienții celor trei grupuri au fost analizate *tipurile de tremor* prezente. Tremorul de repaos a fost semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP-BCV, afectând marea majoritate a acestor pacienți; el a fost prezent la o mare parte din pacienții cu BP+FG și la doar jumătate dintre pacienții cu BP+AVC (BP-BCV: 92.7% (51) vs. BP+FG: 74.6% (211) vs. BP+AVC: 57.6% (34)). Pentru tremorul postural nu au fost înregistrate diferențe între loturile studiate (BP-BCV: 70.9% (39) vs. BP+FG: 61.8% (175) vs. BP+AVC: 67.8% (40)). Cât privește tremorul kinetic, acesta a fost prezent semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP+AVC, afectând o treime dintre ei, foarte rar – la pacienții cu BP+GF, și la doar un pacient cu BP-BCV (BP-BCV: 1.8% (1) vs. BP+FG: 13.1% (37) vs. BP+AVC: 37.3% (22)). Sumarizând, prezența și gradul de exprimare a bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP, s-a asociat cu scăderea ponderii tremorului de repaos și creșterea ponderii tremorului kinetic, cel din urmă indicând prezența comorbidității cerebrovasculare la pacienții cu BP (Figura 5.7).

Figura 5.7. Tipurile de tremor, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

În acest studiu, pentru pacienții cu BP și diferite modalități de asociere cu BCV, a fost analizată *(a)simetria afectării membrelor* – drepte versus stângi și superioare versus inferioare, iar magnitudinea acestor asimetrii a fost cuatificată prin intermediul indicilor de asimetrie – indice de asimetre dreapta / stânga și indice de asimetre superior / inferior. Toți pacienții cu BP-BCV și

majoritatea pacienților cu BP+FG și BP+AVC au avut o afectare motorie asimetrică atât în aspect dreapta / stânga, cât și în aspect superior / inferior (Figura 5.8).

Figura 5.8. Simetria afectării membrelor în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, (%).

Magnitudinea mai mare a asimetriei superior / inferior a fost asociată gradului de severitate a bolii cerebrovasculare comorbide bolii Parkinson, nu și prezenței acesteia, cu diferențe statistc semnificative pentru IA S/I la pacienții cu BP-BCV versus BP+FG și BP+AVC și cu IA S/I similari pentru pacienții cu BP-BCV și cei cu BP+FG (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Indicii de asimetrie ai afectării motorii dreapta/stânga și superior/inferior

	BP (nr=55)	**BP+FG (nr = 283)**	**BP+AVC (nr =59)**	**p**
	Indicii de asimetrie			
Indice asimetrie dreapta/stânga (media±ES)	3.87±8.76	0.049±9.22	-0.88±9.49	½=0.015, ⅓=0.018
Indice asimetrie superior/inferior media±ES)	11.92±5.5	11.24±5.92	8.91±5.22	⅓=0.017, ⅔ = 0.015

Repartizarea pacienților pe categorii de *severitate a bolii* a fost similară între grupurile de studiu, în cadrul fiecărui grup predominând pacienții cu forma medie a bolii (***Severtatea medie a BP***: BP-BCV: 76.4% (42) vs. BP+FG: 68.2% (193) vs. BP+AVC: 74.6% (44), Df=2, p>0.05).

Analizând scorurile de afectare motorie (UPDRS_3_OFF), a fost constatată o afectare motorie semnificativ mai mare pentru pacienții cu BP+AVC comparativ cu pacienții BP-BCV și BP+FG, indicând asocierea între severitatea bolii cerebrovasculare comorbide și severitatea afectării motorii (BP-BCV: 41.07±9.42 vs. BP+FG: 41.10±12.56 vs. BP+AVC: 47.86±11.87, p½=p⅓=0.002). Respectiv, severitatea bolii cerebrovasculare comorbide a fost asociată și cu

severitatea afectării aspectelor motorii ale activităților cotidiene, exprimate prin scorul UPDRS_2 ($_{BP\text{-}BCV:}$ 9.95±4.82 vs. $_{BP+FG:}$ 14.17±7.77 vs. $_{BP+AVC:}$ 14.98±8.12, p½=p⅓=0.001) (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Scorurile de afectare motorie în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	BP+FG (nr = 283)	BP+AVC (nr =59)	p
UPDRS_1 (media±ES)	6.49±2.55	8.95±6.85	7.93±3.74	½=0.018
UPDRS _2 (media±ES)	9.95±4.82	14.17±7.77	14.98± 8.12	½, ⅓=0.001
UPDRS_3_OFF (media±ES)	41.07±9.42	41.10± 12.56	47.86±11.87	½, ⅓=0.002
UPDRS_4 (media±ES)	1.35± 2.85	1.93±3.4	2.27±3.56	>0.05

Comorbiditatea psihoafectivă a fost extrem de frecventă la pacienții studiați. Frecvența *anxietății* a fost înaltă și a afectat în mod similar peste jumătate dintre pacienții celor trei grupuri ($_{BP\text{-}BCV:}$ 58.2% (32) vs. $_{BP+FG:}$ 59.7% (169) vs. $_{BP+AVC:}$ 61% (36), Df=2, p=0.953). Pentru *tulburările de somn* au fost constatate diferențe între grupri, aceasta fiind semnificativ mai frecventă la pacienții cu BP+AVC și BP+FG ($_{BP\text{-}BCV:}$ 47.3% (26) vs. $_{BP+FG:}$ 53.7% (152) vs. $_{BP+AVC:}$ 76.3% (45), Df=2, p=0.002). *Depresia* a afectat o proporție semnificativă de pacienții, frecvența fiind în creștere odată cu gradul / severitatea bolii cerebrovasculare. Ea a fost prezentă la 60%(33) dintre pacienții BP-BCV, la 71.4%(202) dintre pacienții BP+FG și la 84.7%(50) dintre pacienții BP+FG (Df=2, p=0.013). Prezența bolii cerebrovasculare s-a asociat cu creșterea severității depresiei. Astfel, pacienții cu BP+FG și pacienții cu BP+AVC, au avut scoruri de depresie Beck semnificativ mai mari comparativ cu cele ale pacienților cu BP-BCV ($_{BP\text{-}BCV:}$ 9.33±6.44 vs. $_{BP+FG:}$ 13.97±9.70 vs. $_{BP+AVC:}$ 14.25±8.39, p½=0.002, p⅓=0.013).

Durerea medie experimentată de către pacienți s-a asociat cu severitatea bolii cerebrovasculare și a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP+AVC ($_{BP\text{-}BCV:}$ 1.96±1.79 vs. $_{BP+FG:}$ 2.59±1.97 vs. $_{BP+AVC:}$ 2.92±1.93, p⅓=0.028); în timp de durerea maximă s-a asociat cu prezența bolii cerebrovasculare, scorurile pentru durerea maximă conform scalei vizuale analogice, fiind semnificativ mai mari la pacienții cu BP+AVC și BP+FG ($_{BP\text{-}BCV:}$ 3.11±2.53 vs. $_{BP+FG:}$ 4.31±2.94 vs. $_{BP+AVC:}$ 4.46±2.76, p½=0.014, p⅓=0.038).

Funcționalitatea psiho-socială a fost afectată în mod similar la pacienții celor trei grupuri studiate, cu scoruri SCOPA-PS indicând o disfuncționalitate psiho-socială ușoară, indiferent de prezența sau gradul bolii cerebro-vasculare asociate ($_{BP\text{-}BCV:}$ 9.36±8.13 vs. $_{BP+FG:}$ 8.65±6.54 vs. $_{BP+AVC:}$ 8.37±6.42, p>0.005). Prezența bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP s-a asociat cu o severitate mai mare a *apatiei*, scorurile pentru apatie fiind semnificativ mai mici la pacienții cu BP-BCV și comparabile între ele la pacienții cu BP+FG și BP+AVC ($_{BP\text{-}BCV:}$ 8.16±6.43 vs. $_{BP+FG:}$ 11.49±7.40 vs. $_{BP+AVC:}$ 11.19±6.38, p½=0.005). Severitatea comorbidităților psiho-afective, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate, este prezentată în Tabelul 5.6.

Tabelul 5.6. Severitatea comorbidităților psiho-afective, în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	BP+FG (nr = 283)	BP+AVC (nr =59)	p
Beck scor (media±ES)	9.33±6.44	13.97±9.70	14.25±8.39	½=0.002, ⅓=0.013
Durere_med (media±ES)	1.96±1.79	2.59±1.97	2.92±1.93	⅓=0.028
Durere_max (media±ES)	3.11±2.53	4.31±2.94	4.46±2.76	½=0.014, ⅓=0.038
Scopa PS (media±ES)	9.36±8.13	8.65±6.54	8.37±6.42	>0.05
Scala apatie (media±ES)	8.16±6.43	11.49±7.40	11.19±6.38	½=0.005

În cadrul celor trei categorii diagnostice nu au fost constatate diferențe statistic semnificative pentru scorurile cognitive globale (***MoCA total***: BP-BCV: 23.60±3.52 vs. BP+FG: 22.29±3.90 vs. BP+AVC: 22.63±4.09, p>0.005), nici pentru sub-scorurile cognitive MoCA vizuo spațial, denumire, atenție, limbaj, abstractizare, reamintire și orientare (p>0.005).

Prezența bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP s-a asociat cu severitatea *simptomelor non-motorii*. Astfel, la pacienții cu BP-BCV scorurile totale NMS au fost semnificativ mai mici, comparativ cu cele ale pacienților cu BP+FG și BP+AVC; în timp ce scorurile pacienților cu BP+FG și BP+AVC au fost similare între ele (BP-BCV: 39.31±18.13 vs. BP+FG: 51.33±7.89 vs. BP+AVC: 51.98±4.48p½=0.006, p⅓=0.031). Diferența statistică pentru scorurile simptomelor non-motorii NMS total, s-a produs din contul sub-scorurilor: NMS 1 Simptome cardiovasculare inclusiv căderi (BP-BCV: 1.041±1.77 vs. BP+FG: 2.60±3.29 vs. BP+AVC: 2.61±3.78, p½=0.003, p⅓=0.028), NMS 8 Disfuncție sexuală (BP-BCV: 2.33±3.86 vs. BP+FG: 4.30±5.30 vs. BP+AVC: 3.20±3.40, p½=0.020), și NMS 9 Diverse (BP-BCV: 5.78±4.37 vs. BP+FG: 8.54±6.24 vs. BP+AVC: 7.10±4.33, ½=0.004), pacienții fiind semnificativ mai afectați prin aceste categorii de simptome non-motorii. Astfel, prezența și gradul de afectare vasculară a creierului s-a asociat cu prezența și gradul de exprimare mai mare al simptomelor non-motorii: mai mare gradul de afectare vasculară a creierului – mai mare severitatea simptomelor non-motorii.

Comorbiditățile metabolice cercetate: hipotiroidie (BP-BCV: 7.3% (4) vs. BP+FG: 10.6% (30) vs. BP+AVC: 3.4% (2), Df=2, p=0.189), gută (BP-BCV: 5.5% (3) vs. BP+FG: 2.8% (8) vs. BP+AVC: 0% (0), Df=p=2, 0.206) și hipouricemie (BP-BCV: 7.3% (4) vs. BP+FG: 4.2% (12) vs. BP+AVC: 3.4% (2), Df=2, p=0.552), au fost similar de frecvente în toate trei grupuri studiate. Au fost constatate frecvențe înalte pentru deficitul de viamina D, care a afectat circa jumătae dintre pacienții fiecărui grup (BP-BCV: 45.5% (25) vs. BP+FG: 61.1% (173) vs. BP+AVC: 57.6% (34), Df=2, p=0.096).

Analizând *comorbiditățile cardiovasculare* (prezența FRV), au fost constatate diferențe statistic semnificative între grupurile studiate, cu prezența acestora la toți pacienții cu BP+AVC, la majoritatea pacienților cu BP+FG, dar și la o proporție considerabilă de pacienți cu BP-BCV (***Prezența FRV***: BP-BCV: 85.5% (47) vs. BP+FG: 92.6% (262) vs. BP+AVC: 100% (59), Df=2, p=0.012).

Diferențe statistic semnificative între grupurile de studiu au fost constatate pentru fiecare FRV în parte - boală coronariană, fibrilație atrială, migrenă, hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie, infarct miocardic, fumat, ateroscleroză și ateroscleroză stenozantă.

Numărul de factori de risc vascular per subiect, scorurile medii QRISK3 și riscul relativ sunt prezentate în Tabelul 5.7.

Tabelul 5.7. Cuantificarea factorilor de risc vascular și a riscului relativ în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	**BP+FG (nr = 283)**	**BP+AVC (nr =59)**	**p**
Numărul FRV (nr, media±ES)	1.82±1.37	2.59±1.59	7.31±2.11	½, ⅓, ⅔ = 0.000
Scorul QRISK 3 (media±ES)	12.67±9.06	14.48±7.24	32.37±12.11	⅓, ⅔ = 0.000
Risc relativ $_{QRISK3}$ (media±ES)	1.44±0.51	1.46±0.66	3.27±1.90	p>0.05

În grupurile de pacienți studiați, a fost analizată frecvența apariției *semnelor neurologice*, tradițional atribuite afectării vasculare cerebrale – automatism oral și diminuarea convergenței. Automatismul oral a fost constatat la majoritatea pacienților cu BP+AVC, dar și la o proporție mică de pacienți cu BP+FG și BP-BCV ($_{BP\text{-}BCV:}$ 27.3% (15) vs. $_{BP+FG:}$ 37.1% (105) vs. $_{BP+AVC:}$ 81.4% (48), Df=2, p=0.000). Diminuarea convergenței a fost constatată la cca o jumătate dintre pacienții cu BP+AVC și la proporții minore de pacienți cu BP+FG și BP-BCV ($_{BP\text{-}BCV:}$ 10.9% (6) vs. $_{BP+FG:}$ 16.6% (47) vs. $_{BP+AVC:}$ 52.5% (31), Df=2, p=0.000). Deci, ponderea semnelor neurologice de tip automatism oral și tulburări de convergență, este cu atât mai mare, cu cât gradul de afectare vasculară a creierului este mai mare, dar, ele sunt prezente și la pacienții cu BP neasociată cu leziuni vasculare intracerebrale.

Tratamentul dopaminergic al pacienților studiați a fost dominat de levodopa, utilizată de marea majoritate a pacienților celor trei grupuri, fără diferențe statistice între ele (***Levodopa***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 96.4% (53) vs. $_{BP+FG:}$ 98.2% (278) vs. $_{BP+AVC:}$ 94.9% (56), Df=2, p=0.285). Diferențe statistic semnificative nu au fost constatate nici pentru alte clase de dopaminergice - agoniști de dopamină ($_{BP\text{-}BCV:}$ 34.5% (19) vs. $_{BP+FG:}$ 49.8% (141) vs. $_{BP+AVC:}$ 40.7% (24), Df=2, p=0.074), sau amantadină ($_{BP\text{-}BCV:}$ 14.5% (8) vs. $_{BP+FG:}$ 18.4% (52) vs. $_{BP+AVC:}$ 20.3% (12), Df=2, p=0.711), sau trihexyphenidyl ($_{BP\text{-}BCV:}$ 16.4% (9) vs. $_{BP+FG:}$ 21.9% (62) vs. $_{BP+AVC:}$ 16.9% (10), Df=2, p=0.501). Frecvența managementului medicamentos al constipațiilor ($_{BP\text{-}BCV:}$ 20% (11) vs. $_{BP+FG:}$ 43.1% (122) vs. $_{BP+AVC:}$ 44.1% (26), Df=2, p=0.005) și al tuburărilor sfincteriene ($_{BP\text{-}BCV:}$ 67.3% (37) vs. $_{BP+FG:}$ 79.3% (225) vs. $_{BP+AVC:}$ 86.4% (51), Df=2, p=0.038) în cadrul grupelor de pacienți cu BP și diferite modalități de asociere cu BCV, a atins semnificația statistică, fiind mai mare la pacienții cu BP+BCV.

Prezența afectării cerebrovasculare au fost asociată cu doza diurnă echivalentă de levodopa (LEDD, mg/zi) semnificativ mai mare, cu diferențe statistic semnificative între pacienții cu BP-BCV versus pacienții cu BP+FG și BP+AVC ($_{BP\text{-}BCV:}$ 540.09±251.71 vs. $_{BP+FG:}$ 742.40±358.26 vs. $_{BP+AVC:}$ 821.61±387.87, $p_{1/2}=p_{1/3}=0.000$).

Levodopa-responsivitatea (%) a fost semnificativ mai bună la pacienții cu BP-BCV, și semnificativ mai proastă la pacienții cu BP+AVC ($_{BP\text{-}BCV:}$ 69.46±6.79 vs. $_{BP+FG:}$ 68.86±7.61 vs. $_{BP+AVC:}$ 58.97±10.56, $p_{1/3=2/3}=0.000$), idicând o asociere între acest indicator și prezența bolii cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson.

Deficitul de fază ON restant post-levodopa a fost semnificativ mai mic la pacienții cu BP-BCV versus BP+FG și BP+AVC, precum și la pacienții cu BP+FG versus BP+AVC, indicând asocierea magnitudinii deficitului de fază ON restant post-levodopa, atât cu prezența, cât și cu severitatea bolii cerebrovasculare (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. Necesarul și eficiența tratamentului dopaminergic în funcție de tipul leziunii vasculare asociate

	BP (nr=55)	**BP+FG (nr = 283)**	**BP+AVC (nr =59)**	**p**
	media±ES	media±ES	media±ES	
***LEDD**, mg/zi*	540.09±251.71	742.40±358.26	821.61±387.87	½, ⅓=0.000
***Levodopa Responsivitate**,%*	69.46±6.79	68.86±7.61	58.97±10.56	⅓, ⅔=0.000
UPDRS_3_ON	12.51±3.97	14.77±5.41	19.98±8.19	½=0.023, ⅓, ⅔=0.000

Odată cu creșterea severității afectării vasculare, s-a înregistrat și scăderea *calității vieții* pacienților, indicele PDQ39 mai mare, semnificând o calitate a vieții mai joasă (***Scor PDQ39***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 29.31±19.99 vs. $_{BP+FG:}$ 46.08±27.84 vs. $_{BP+AVC:}$ 50.36±29.07, $p_{1/2=1/3}=0.000$)).

Deci, în rezultatul studiului particularităților bolii Parkinson la pacienți cu diferite modalități de asociere a bolii cerebrovasculare, au fost constatate particularități legate de vârstă, modalități de debut și evoluție, caracteristici clinice ale parkinsonismului, comorbidități psiho-afective sau simptome non-motorii, comorbidități vasculare și răspuns la tratament. În cadrul acestui studiu, prezența bolii cerebrovasculare s-a asociat cu afectare mai severă a aspectelor motorii ale activităților cotidiene; cu simptome non-motorii mai severe, inclusiv – depresie, durere și simptome cardiovasculare, inclusiv căderi; cu un necesar de dopaminergice semnificativ mai mare; precum și cu o calitate a vieții semnificativ mai joasă. Gradul sever al bolii cerebrovasculare (prezența AVC) a fost constatat la pacienți semnificativ mai vârstnici, care au avut vârste de debut ale bolii semnificativ mai mari și afectare motorie mai exprimată. Ambele, prezența și gradul mai mare de severitate al bolii cerebrovasculare, s-au asociat cu ritm mai rapid de afectare a hemicorpului contralateral; cu debut mai frecvent al bolii prin afectare a membrelor inferioare și

cu o afectare semnificativ mai severă a hemicorpului inferior; precum și cu fenotip akinetic-rigid mai frecvent și akinezie-rigiditate semnificativ mai exprimată; cu un tip particular de tremor – tremor kinetic. De asemeni, prezența și gradul mai mare de severitate al bolii cerebrovasculare, s-au asociat cu levodopa-responsivitate mai mică și deficite mororii restante de fază ON mai mari.

5.4 Particularitățile bolii Parkinson asociate cu focare gliotice

În comparație cu pacienții fără boală cerebrovasculară asociată, la pacienții cu BP+FG, boala Parkinson a debutat prin rigiditate mai frecvent ($_{BP\text{-}BCV:}$ 9.1% (5) vs. $_{BP+FG:}$ 24.7% (70)). La aceștia, gradul de exprimare a rigidității a fost semnificativ mai mare ($_{BP\text{-}BCV:}$ 0.64±0.45 vs. $_{BP+FG:}$ 0.95±0.76, p=0.023), iar în tabloul clinic a fost prezent tremorul kinetic ($_{BP\text{-}BCV:}$ 1.8% (1) vs. $_{BP+FG:}$ 13.1% (37)). Gradul de asimetrie dreapta/stânga, exprimat prin indicele de asimetrie, a fost semnificativ mai mic la pacienții cu BP+FG comparativ cu cei cu BP-BCV ($_{BP\text{-}BCV:}$ 3.87±8.76 vs. $_{BP+FG:}$ 0.049±9.22, p=0.015), ceea ce indică o afectare motorie mai simetrică la pacienții cu BP+FG.

Pacienții cu BP+FG, în comparație cu cei BP-BCV, au avut scoruri de afectare motorie (***UPDRS_3_OFF***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 41.07±9.42 vs. $_{BP+FG:}$ 41.10±12.56, p=0.002), precum și scoruri de afectare a aspectelor non-motorii (***UPDRS_1***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 6.49±2.55 vs. $_{BP+FG:}$ 8.95±6.85, p=0.018) și a aspectelor motorii ale vieții cotidiene (***UPDRS_2***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 9.95±4.82 vs. $_{BP+FG:}$ 14.17±7.77, p=0.001) semnificativ mai mari. La pacienții cu BP+FG, în comparație cu cei cu BP-BCV, simptomele non-motorii au fost semnificativ mai severe (***NMS Total***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 39.31±18.13 vs. $_{BP+FG:}$ 51.33±7.89, p=0.006), în particular, din contul NMS 1 ($_{BP\text{-}BCV:}$ 1.041±1.77 vs. $_{BP+FG:}$ 2.60±3.29, p=0.003), NMS 8 ($_{BP\text{-}BCV:}$ 2.33±3.86 vs. $_{BP+FG:}$ 4.30±5.30, p=0.020) și NMS 9 ($_{BP\text{-}BCV:}$ 5.78±4.37 vs. $_{BP+FG:}$ 8.54±6.24, p=0.004). Ei au avut scoruri de depresie ($_{BP\text{-}BCV:}$ 9.33±6.44 vs. $_{BP+FG:}$ 13.97±9.70, p=0.002), durere maximă ($_{BP\text{-}BCV:}$ 3.11±2.53 vs. $_{BP+FG:}$ 4.31±2.94, p=0.014) și apatie ($_{BP\text{-}BCV:}$ 8.16±6.43 vs. $_{BP+FG:}$ 11.49±7.40, p=0.005) semnificativ mai mari. Deși pacienții cu BP+FG au administrat doze de dopaminergice similare pacienților cu BP-BCV, deficitul lor restant de fază ON post-levodopa a fost semnificativ mai mare ($_{BP\text{-}BCV:}$ 12.51±3.97 vs. $_{BP+FG:}$ 14.77±5.41, p=0.023). De asemeni, la pacienții cu BP+FG, în comparație cu cei cu BP-BCV, calitatea vieții a fost afectată semnificativ mai mult (***Scor PDQ39***: $_{BP\text{-}BCV:}$ 29.31±19.99 vs. $_{BP+FG:}$ 46.08±27.84, p=0.000). Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson neasociată cu leziuni vasulare sunt prezentate în Tabelul 5.9.

Tabelul 5.9. Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson neasociată cu leziuni vasulare

	BP (nr=55)	**BP+FG (nr=283)**	**Df, p** – pentru valorile categoriale; **p** - pentru valorile continui
Rigiditate	9.1% (5)	24.7% (70)	**2, 0.002**
AR-Scor_OFF (media±ES)	0.64±0.45	0.95±0.76	**p=0.023**
Tremor kinetic	1.8%(1)	13.1%(37)	**2, 0.00**
Indice asimetrie dreapta/stânga (media±ES)	3.87±8.76	0.049±9.22	**p=0.015**
UPDRS_1 (media±ES)	6.49±2.55	8.95±6.85	**p=0.018**
UPDRS _2 (media±ES)	9.95±4.82	14.17±7.77	**p=0.001**
UPDRS_3_OFF (media±ES)	41.07±9.42	41.10± 12.56	**p=0.002**
Beck scor (media±ES)	9.33±6.44	13.97±9.70	**p=0.002**
Durere max (media±ES)	3.11±2.53	4.31±2.94	**p=0.014**
Scala Apatie (media±ES)	8.16±6.43	11.49±7.40	**p=0.005**
NMS Scor (media±ES)	39.31±18.13	51.332±7.89	**p=0.006**
NMS 1 (media±ES)	1.041± 1.77	2.60±3.29	**p=0.003**
NMS 8 (media±ES)	2.33±3.86	4.30±5.30	**p=0.020**
NMS 9 (media±ES)	5.78±4.37	8.54±6.24	**p=0.004**
LEDD (mg/zi, media±ES)	540.09±251.71	742.40±358.26	**p=0.000**
UPDRS_3_ON (media±ES)	12.51±3.97	14.77±5.41	**p=0.023**
PDQ 39 (media±ES)	29.31±19.99	46.08±27.84	**p=0.000**

În comparație cu pacienții cu BP+AVC, cei cu BP+FG, au avut un ritm de afectare a hemicorpului contralateral semnificativ mai lent (***Timp implicare contralaterală (luni)***: BP+FG: 21.77±11.05 vs. BP+AVC: 16.24±9.82, p=0.001), iar gradul de severitate al akineziei-rigidității – semnificativ mai mic (***AR-Scor***: BP+FG: 0.95±0.76 vs. BP+AVC: 1.75±1.06, p=0.000). Deși dozele de dopaminergice au fost semnificativ mai mici (***LEDD***: BP+FG: 742.40±358.26 vs. BP+AVC: 821.61±387.87, p=0.001), deficitul lor restant post-levodopa a fost și el semnificativ mai mic (***UPDRS_3_ON***: BP+FG: 14.77±5.41 vs. BP+AVC: 19.98±8.19, p=0.000), iar levodopa-responsivitatea - mai mare (BP+FG: 68.86±7.61 vs. BP+AVC: 58.97±10.56, p=0.000). Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson asociată cu AVC este prezentat în Tabelul 5.10.

Deci, în comparație cu pacienții cu boală Parkinson neasocată cu leziuni cerebrovasculare, la cei cu focare gliotice intracerebrale, boala mai frecvent a debutat prin rigiditate și aceasta a fost semnificativ mai exprimată. Ei au avut o afectare motorie mai simetrică și a fost prezent tremorul kinetic. Scorurile de afectare motorie obiectivă, precum și scorurile de afectare a aspectelor motorii și non-motorii ale activităților cotidiene au fost semnificativ mai mari, precum și scorurile simptomelor non-motorii ale bolii, în particular – cele de deprese, durere maximă și apatie. La acești pacienți deficitul restant post-levodopa a fost semnificativ mai mare, în pofida dozelor similare de dopaminergice utilizate. De asemeni, calitatea vieții lor a fost semnificativ mai joasă.

Tabelul 5.10. Sumarul particularităților clinice ale bolii Parkinson asociate cu focare gliotice în comparație cu boala Parkinson asociată cu AVC

	BP+FG (nr=283)	**BP+AVC (nr=59)**	**p**
Timp implicare contralaterală (luni, media±ES)	21.77±11.05	16.24±9.82	p=0.001
AR-Scor_OFF (media±ES)	0.95±0.76	1.75±1.06	p=0.000
LEDD (mg/zi, media±ES)	742.40±358.26	821.61±387.87	p=0.000
Ldopa responsivitate (%, media±ES)	68.86±7.61	58.97±10.56	p= 0.000
UPDRS_3_ON (media±ES)	14.77±5.41	19.98±8.19	p= 0.000

Comparativ cu pacienții cu boală Parkinson și AVC asociat, cei cu boală Parkinson și FG asociate, au avut o latență mai mare de afectare a hemicorpului contralateral și akinezie-rigiditate mai puțin exprimată. Ei au utilizat dopaminergice simnificativ mai puține și au avut o levodopa-responsivitate semnificativ mai mare și un deficit restant post-levodopa semnificativ mai mic.

Prevalența FG în populația generală este foarte variabilă - 5-95% - fiind influențată de particularitățile de vârstă ale cohortelor studiate și de tehnica neuroimagistică aplicată [63]. Un studiu a constatat o prezență semnificativ mai frecventă a focarelor gliotice la pacienții cu BP versus control (76% vs. 44%). În cercetarea curentă, focarele gliotice au fost identificate la 65.8% dintre pacienții cu BP studiați.

Studiile din domeniu, sugerează că prezența FG grad sever poate fi asociată cu o probabilitate crescută de progresie a semnelor parkinsoniene ușoare către parkinsonism evident sau BP pe o perioadă de 5 ani [359]. De asemeni, au fost raportate rezultate funcționale slabe la pacienții cu BP și FG [360]. Pacienții cu BP și FG au un răspuns mai rău la levodopa, decât cei fără FG; scorurile mai mari de severitate a FG corelează cu un răspuns mai scăzut la levodopa, în special pentru sub-scorurile UPDRS de afectare axială [361]. De asemeni, FG au un impact asupra fenotipului motor al BP prin implicarea căilor subcorticale nondopaminergice [362]. Simptomele non-motorii precum oboseala, depresia, anxietatea și calitatea vieții sunt afectate semnificativ în prezența FG [363]. A fost semnalată o legătura dintre prezența și / sau severitatea FG și conversia BP cu cogniție normală către BP cu tulburări cognitive minore sau demența bolii Parkinson [364].

În cercetarea curentă, pacienții cu BP și FG au avut o severitate semnificativ mai mare a afectării motorii, exprimată prin scorul UPDRS_3_OFF, comparativ cu pacienții fără FG; cu fenotip motor semnificativ mai akinetic exprimat prin scorul akinetic. De asemeni, în prezența FG, pacienții cu BP ai actualei cercetări, au avut rezultate funcționale mai slabe exprimate prin scoruri UPDRS_1 și UPDRS_2 semnificativ mai mari, idicând o disfuncționalitate semnificativ mai mare a acestor pacienți în domeniile motor și non-motor ale vieții cotidiene. În comparație cu pacienții fără FG, cei cu FG, au avut simptome non-motorii mai severe exprimate prin scoruri NMS mai

mari; ei au avut depresie mai severă, exprimată prin scorul Beck mai mare - toate în corespundere cu datele literaturii de specialitate.

Astfel, conform rezultatelor acestui studiu, prezența și gradul de afectare vasculară a creierului influențează prezența și gradul de exprimare a simptomelor motorii, non-motorii, cognitiv-afective și levodopa-responsivitatea: mai mare gradul de afectare vasculară a creierului – mai mare severitatea simptomelor motorii, non-motorii, cognitiv-afective și mai mică levodopa-responsivitatea.

În funcție de prezența și gradul de afectare vasculară a creierului, medicul neurolog ar putea prognoza severitatea evolutivă a bolii, răspunsul la tratamentul dopaminergic și ar putea estima necesitățile de administrare a unor doze mai mari de dopaminergice [365].

Studiul a evidențiat că boala cerebrovasculară comorbidă, exprimată prin prezența focarelor gliotice sau a accidentului vascular cerebral, se asociază cu o reducere semnificativă a levodopa-responsivității la pacienții cu boala Parkinson. Corelațiile negative identificate ($r = -0.349$, $p=0.000$ pentru leziunile cerebrovasculare în general și $r = -0.415$, $p=0.000$ pentru AVC) sugerează un impact direct al comorbidității cerebrovasculare asupra eficienței tratamentului dopaminergic. În plus, prezența factorilor de risc vascular a fost corelată cu un răspuns terapeutic mai slab ($r = -0.317$, $p=0.024$), indicând un posibil rol cumulativ al afectării cardio-vasculare în reducerea eficienței levodopei.

În final, asemeni altor studii, cercetarea curentă, confirmă un plus de gravitate clinică a bolii Parkinson legată de comorbiditatea cerebrovasculară [366], începând cu prezența focarelor gliotice, urmând infarctele lacunare și cele teritoriale și culminând cu parkinsonismul posibil vascular. Asocierea acestora la un pacient cu boală Parkinson, crește severitatea simptomelor motorii, în special a celor axiale, severitatea simptomelor non-motorii, în particular a depresiei, apatiei, durerii și tulburărilor cognitive. Pacienții cu comorbiditate cerebrovasculară, pe măsura creșterii severității leziunilor, manifestă o sensibilitate tot mai mică la levodopa, având deficite motorii de fază ON restante post-levodopa semnificativ mai mari.

Deci, în evaluarea pacienților cu BP și comorbiditate cerebrovasculară, este recomandată abordarea complexă a pacientului pentru a cuprinde factorii de risc vascular subiacenți, dar și resurse semnificative pentru managementul comorbidităților psihoafective și cognitive masive. Este necesară administrarea levodopei în doze mari, pentru atingerea pragului de efect al levodopei.

Sinteza capitolului 5:

În cadrul acestei cercetări au fost constatate particularități legate de: vârstă, modalități de debut și evoluție ale bolii Parkinson, caracteristici clinice ale parkinsonismului, comorbidități psiho-afective sau simptome non-motorii, comorbidități vasculare și răspuns la tratament - în funcție de modalitatea asocierii bolii Parkinson cu boala cerebrovasculară.

Prezența bolii cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson, s-a asociat cu afectare mai severă a aspectelor motorii ale vieții cotidiene, cu simptome non-motorii ale bolii mai severe, inclusiv – depresie, durere și simptome cardiovasculare, inclusiv căderi, cu un necesar de dopaminergice semnificativ mai mare, precum și cu o calitate a vieții semnificativ mai joasă.

Severitatea bolii cerebrovasculare s-a asociat cu vârste ale pacienților și vârste de debut a bolii Parkinson semnificativ mai mari, precum și cu afectare motorie semnificaiv mai exprimată.

Ambele, prezența și gradul mai mare de severitate al bolii cerebrovasculare, s-au asociat cu ritm mai rapid de afectare a hemicorpului contralateral, cu debut mai frecvent al bolii prin afectare a membrelor inferioare și cu o afectare semnificativ mai severă a hemicorpului inferior (comparativ cu cele ale pacienților cu boală Parkinson neasociată cu boală cerebrovasculară), precum și cu fenotip akinetic-rigid mai frecvent și akinezie-rigiditate semnificativ mai exprimată, cu un tip particular de tremor – tremor kinetic. De asemeni, prezența și gradul mai mare de severitate al bolii cerebrovasculare, s-au asociat cu levodopa-responsivitate mai mică și deficite mororii restante de fază ON mai mari.

În comparație cu pacienții cu boală Parkinson fără boală cerebrovasculară asociată, la pacienții cu boală Parkinson și focare gliotice intracerebrale, boala mai frecvent a debutat prin rigiditate, rigiditatea la ei fiind semnificativ mai mare; afectarea motorie la ei a fost semnificativ mai simetrică și au avut și tremor kinetic; afectrea motorie obiectivă, precum și afectarea aspectelor motorii și non-motorii ale vieții cotidiene au fost semnificativ mai exprimate; ei au avut simptome non-motorii, inclusiv deprese, durere maximă și apatie, semnificativ mai severe; deși au utilizat doze de dopaminergice semnificativ mai mari decât ale pacienților fără boală cerebrovasculară asociată, pacienții cu focare gliotice intracerebrale, au avut deficite restante post-levodopa – la fel - semnificativ mai mari, și calitatea vieții lor a fost semnificativ mai joasă.

Comparativ cu pacienții cu boală Parkinson și AVC asociat, pacienții cu FG au avut o latență semnificativ mai mare de afectare a hemicorpului contralateral și akinezie-rigiditate semnificativ mai puțin exprimată; deși ei au utilizat dopaminergice semnificativ mai puține și au avut o levodopa-responsivitate semnificativ mai mare și un deficit restant post-levodopa semnificativ mai mic.

Levodopa-responsivitatea pacienților acestui studiu a fost influențată negativ de prezența factorilor de risc vascular, prezența semnelor de atingere piramidală, și mai ales – de prezența accidentului vascular cerebral; ea a scăzut progresiv pe măsura creșterii severității bolii cerebrovasculare asociate.

6. STUDIUL COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC VASCULAR LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON

Acest capitol își propune studiul prevalenței factorilor de risc vascular, care pot fi considerați mediatori ai relației dintre leziunile vasculare cerebrale și neurodegenerarea din cadrul parkinsonismului. Ei reprezintă câmpul de intervenție pentru profilaxia primară și secundară a bolii cerebrovasculare, dar și pentru profilaxia primară, secundară și terțiară a bolii Parkinson, or este stabilit deja, că cea mai mare parte dintre factorii de risc vascular, cresc riscul de boală Parkinson sau o agravează.

Estimarea ponderii factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson, incluși în această cercetare, ar permite determinarea necesităților asociate, ne-legale de boala de bază a acestor pacienți și prognozarea acțiunilor și resurselor necesare pentru combaterea lor, întru diminuarea impactului bolii Parkinson asupra stării globale de sănătate.

6.1 Metodologia studiului

Tipul studiului – studiu observațional, analitic, caz-control. **Metoda de colectare a cazurilor –** Au fost analizați 397 pacienți cu boală Parkinson și 306 subiecți-control.

A fost utilizată ***metoda clinică,*** care a presupus aplicarea chestionarului structurat pentru a determina:

- *Date demografice*: anul nașterii, vârsta intrării în studiu, sexul, încadrarea profesională, studiile (tipul), statutul matrimonial, mediul de reședință;
- Prezența *factorilor de risc vascular* în baza scorului QRISK3 (HTA, dislipidemie, DZ, obezitate, fibrilație atrială, istoric familial de boală cerebro- sau cardio-vasculară, statutul de fumător, migrenă, boală cronică de rinichi, artrită reumatoidă / LES / utilizare medicamente steroide, boală mentală severă / utilizarea de antipsihotice atipice), numărul de factori de risc vascular per subiect, scorul QRISK3 și *riscul relativ de boală cerebro-/cardio-vasculară* [116];

Calculul numărului minim de pacienți necesari:

Lotul de cercetare a fost calculat cu ajutorul Programului EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul ”StatCalc- Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, prevalența hipertensiunii arteriale – celui mai frecvent factor de risc vascular - este, în mediu, de 50.0% [125], OR=2, raport dintre loturi – 1:2. Rezultat: valoarea calculată este de 335, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%, mărimea lotului ajustat = 369. Pentru cercetare sunt necesare două loturi: lotul

de cercetare – minim *123 pacienți cu boală Parkinson* și lotul control – minim *246 subiecți non-boală Parkinson* cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

6.2 Caracteristica generală a lotului de studiu

Factorii de risc vascular au fost studiați pe un lot de 703 persoane (Anexa 6.1, Anexa 6.2). Din ele – 56.5% (397) pacienți cu BP și 43.5% (306) subuecți control.

Vârsta medie a pacienților din lotul cercetat a fost de 63.46±8.31 ani. Pacienți din categoria de vârstă de până la 60 ani au fost 34.4% (242), iar din categoria de vârstă de peste 60 ani – 65.6% (461). Din aceștia, conform *sexelor*, 49.9% (351) subiecți au fost bărbați, iar 50.1% (352) au fost femei. *Rezidenți ai mediului* uban au fost 56.6% (398), iar ai mediului rural – 43.4% (305) persoane. Conform *statutului ocupațional*, cea mai mare parte a lotului de cercetare au fost pensionari (49.9% (351)), angajați au fost 28.7% (202), neangajați – 9.4% (66) și șomeri înregistrați – 0.9% (6), grad de dizabiltate au avut 11.1% (78) persoane. Majoritatea au fost căsătoriți – 79.8% (56), văduvi – 12.5% (88), divorțați – 5.3% (37) și celibatari – 2.4% (17 (2.4%) persoane. Cei mai mulți dintre subiecții studiați au fost cei cu *studii* medii speciale – 50.6% (356), studii superioare au avut 33.9% (238), iar studii medii – 15.5% (109) persoane. Numărul mediu de ani de studiu fost de 11.82±2.32 ani.

Factorii de risc vascular au fost prezenți la 91.6 % (644) dintre persoanele acestui lot de studiu, fiind reprezentați de: HTA – 53.1% (373), dislipidemie – 48.6% (342), ateroscoroză cerebrală stenozantă – 34% (239), obezitate – 27.3% (192), migrenă – 30.7% (216), DZ – 17.4% (167), AVC – 11.8% (83), fibrilație atrială –9.1% (64), fumat – 7.4% (52), boală cronariană – 5.7% (40), tratament steroid reguat – 3.3% (23), artrită reumatoidă – 2.4% (17), boală mentală severă – 1.6% (11), tratament antipsihotic – 1.3% (9), boală renală cronică – 1.8% (13), disfuncție erectilă cu tratament – 1.1% (8), istoric familial de AVC – 28% (197), istoric familial de infarct miocardic – 11.7% (82) pacienți. *Numărul mediu de factori de risc vascular per subiect* a fost de 2.99±1.99, scorul QRISK3 în mediu a fost de 15.87±16.51, iar riscul relativ medu a fost de 1.87±3.61. În baza scorului QRISK3, risc vascular scăzut (<10%) au avut 37.8% (266) pacienți, risc vascular moderat (10-20%) – 35.6% (250) pacienți, iar risc vascular crescut (>20%) – 26.6% (187) pacienți.

Caracteristicile generale ale lotului de studiu comparativ al factorilor de risc la pacienții cu boală Parkinson versus control, sunt prezentate în figura 6.1.

Figura 6.1. Caracteristicie generale ale lotului de studiu comparativ al factorilor de risc la pacienții cu boală Parkinson versus control, (%).

6.3 Analiza comparativă a factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control

Factorii de risc vascular au fost studiați în comparație între două categorii diagnostice: **(1) pacienți cu boală Parkinson** (397 pacienți); și **(2) grup control** (306 subiecți-control) (Anexa 6.3, Anexa 6.4).

Vârstele medii ale pacienților cu BP și ale pacienților din grupul control au fost similare: 62.83±8.86 și 64.43±7.48 ani, respectiv (p=0.408). Distribuția pe *categorii de vârste* (<60 ani și >60 ani) în lotul pacienților cu BP și în lotul control au fost similare, predominând subiecții cu vârste de peste 60 ani ($_{BP<60ani}$: 34.8% (138), $_{BP>60ani}$: 65.2% (259); $_{Control<60ani}$: 34% (104), $_{Control>60ani}$: 66% (202); Df=1, p=0.873.

Pacienții cu BP semnificativ mai frecvent au provenit din *mediul de reședință* urban ($_{Urban}$: 65.0% (258) și $_{Rural}$: 35.0% (139)), subiecții-control au fost rezidenți ai mediilor urban și rural în mod similar de frecvent ($_{Urban}$: 45.8% (140) și $_{Rural}$: 54.2% (166)), Df=1, p=0.000).

Conform *sexelor*, pacienții cu BP au fost repartizați în modul următor: $_{BP_B}$ 49.9% (198) vs. $_{BP_F}$ 50.1% (199) și $_{Control_B}$ 50% (153) vs. $_{Control_F}$ 50% (153)), (Df=1, p=0.000).

Atât pacienții cu BP, cât și subiecții lotului control, cel mai frecvent au avut *studii* medii speciale ($_{BP}$: 48.6% (193) și $_{Control}$: 53.3% (163)); studii superioare au avut 39.8% (158) pacienți cu BP și 26.1% 980) subiecți-control, iar studii medii – 11.6% (46) pacienți cu BP și 20.6% (63) subiecți-control, (Df=2, p=0.000). Numărul mediu de ani de instruire a fost similar (11.86±2.03 vs. 11.77±2.37, p=0.277).

Factorii de risc vascular au fost prezenți semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP (95.7% (380) vs. 86.3% (264), Df=1, p=0.000) (Figura 6.1).

Figura 6.2. Prezența factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

În comparație cu pacienții grupului control, pacienții cu BP, semnificatv mai frecvent au avut: HTA ($_{BP}$ 59.7% (223) vs. $_{Control}$ 44.4% (136), Df=1, p=0.000); dislipidemie ($_{BP}$ 56.4% (224) vs. $_{Control}$ 38.6% (118), Df=1, p=0.000); ateroscleroză cerebrală stenozantă ($_{BP}$ 45.6% (181) vs. $_{Control}$19.0% (58), Df=1, p=0.000); migrenă ($_{BP}$ 43.6% (173) vs. $_{Control}$ 14.1% (43), Df=1, p=0.000); obezitate ($_{BP}$ 32.2% (128) vs. $_{Control}$ 20.9% (64), Df=1, p=0.001); DZ ($_{BP}$ 22.4% (89) vs. $_{Control}$ 10.8% (33), Df=1, p=0.000); AVC ($_{BP}$ 14.6% (58) vs. $_{Control}$ 8.2% (25), Df=1, p=0.009); fibrilație atrială ($_{BP}$ 10.1% (40) vs. $_{Control}$ 7.8% (24), Df=2, p=0.003); și boală renală cronică ($_{BP}$ 2.8% (11) vs. $_{Control}$ 0.7% (2), Df=1, p=0.048). Indicele masei corporale la pacienții cu BP a fost semnificativ mai mare (BP 28.20±5.09 vs. 26.91±4.99, p=0.000) (Figura 6.2).

Figura 6.3. Factorii de risc vascular semnificativ mai frecvenți la pacienții cu boală Parkinson (versus control), (%).

În mod similar, în grupurile BP și control, s-au înregistrat: boală mentală severă ($_{BP}$ 2.3% (9) vs. 0.7% (2), Df=1, p=0.125) și tratamentul antipsihotic ($_{BP}$ 1.5% (6) vs. 1.0% (3), Df=1, p=0.739); artrita reumatoidă ($_{BP}$ 2% (8) vs. 2.9% (9), Df=1, p=0.423) și tratamentul steroid ($_{BP}$ 3.3% (13) vs. 3.3% (10), Df=1, p=1.000), disfuncția erectilă cu tratament ($_{BP}$ 0.8% (3) vs. 1.6% (5), Df=1, p=1.000) și boala coronariană ($_{BP}$ 5.3% (21) vs. 6.2% (19), D=1, p=0.625). De asemeni, în mod similar, în grupurile BP și control, s-au înregistrat: istoricul familial de AVC ($_{BP}$ 30.2% (120) vs. 25.2% (77), D=1, p=0.150) și istoricul familial de infarct miocardic ($_{BP}$ 12.1% (48) vs. 11.1% (34), D=1, p=0.723).

La pacienții cu BP, în comparație cu pacienții grupului control semnificativ mai rar a fost constatat IM ($_{BP}$ 0.8% (3) vs. $_{Control}$ 5.9% (18), Df=1, p=0.000). Pacienții cu BP au fumat semnificativ mai rar ($_{fumători}$: $_{BP}$ 2.0% (8) vs. $_{Control}$ 14.4% (44); $_{non\text{-}fumători}$: $_{BP}$ 75.8% (301) vs. $_{Control}$ 85.6% (262); $_{ex\text{-}fumători}$: $_{BP}$ 22.2% (88) vs. $_{Control}$ 0% (0); Df=2, p=0.000).

Numărul de factori de risc vascular per subiect, la pacienții cu BP a fost semnificativ mai mare (p=0.000). Pacienții cu BP au avut scoruri QRSK3 (p=0.000) și riscuri relative (p=0.000) semnificativ mai mari, decât cele ale subiecților lotului control. Indicatorii numerici de cuantificare a factorilor de risc vascular ai pacienților cu BP și ai subiecților-control sunt prezentați în Tabelul 6.1.

Tabelul 6.1. Indicatorii numerici de cuantificare a factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson și ai subiecților-control

Parametru	BP (nr=397)	Control (nr=306)	p
Numărul FRV $_{(nr,\ media\pm ES)}$	3.48±2.04	2.37±1.74	0.000
Scorul QRISK 3 $_{(media\pm ES)}$	16.87±14.5	14.57±18.75	0.000
Riscul relativ$_{QRISK3}$ $_{(media\pm ES)}$	2.13±4.46	1.55±1.98	0.000

Risc vascular scăzut (în baza scorului QRISK3) au avut semnificativ mai mulți subiecți-control ($_{BP}$: 35% (130), $_{Control}$: 44.4% (136)), iar risc vascular crescut – semnificativ mai mulți pacienți cu BP ($_{BP}$: 29.6% (110), $_{Control}$: 20.3% (62)); riscul vascular crescut moderat s-a întâlnit cu aceiași frecvență la pacienții cu BP și la subiecții-control ($_{BP}$: 35.3% (131), $_{Control}$: 35.3% (108)); Df=2, p=0.001. (Figura 6.3).

Figura 6.4. Categoriile de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control, (%).

Deci, în comparație cu pacienții lotului control, pacienții cu BP au avut semnificativ mai frecvent factori de risc vascular. Pacienții cu BP semnificativ mai frecvent au suferit de HTA, dislipidemie, ateroscleroză cerebrală stenozantă, migrenă, obezitate, DZ, AVC, fibrilație atrială și boală renală cronică. Ei, semnificativ mai rar au avut IM și mai rar au fumat. Pacienții cu BP din această cercetare, au avut un număr de factori de risc vascular per subiect semnificativ mai mare, în comparație cu subiecții-control, ceia ce a generat scoruri vasculare QRISK3 și riscuri relative mai mari. Pacienții cu BP semnificativ mai frecvent s-au încadrat în categoria pacienților cu risc vascular crescut.

Astfel, factorii de risc vascular au fost foarte prevalenți în cadrul acestui studiu, fiind constatați la 95.7% dintre pacienții cu BP și la 86.3% dintre pacienții non-boală Parkinson.

DZ tip 2 este unicul factor de risc vascular, care a fost recunoscut drept marker de risc pentru boala Parkinson [367]. În studii, DZ a fost asociat cu o progresie mai rapidă a bolii Parkinson [159], iar antidiabeticele din clasa agoniști ai receptorului peptidei L, s-ar putea să devină tratament potențial de modificare a bolii Parkinson [151]. Diabetul zaharat este o boală foarte răspândită, care afectează cca 537 milioane de oameni din întreaga lume dintre care 81% - din țări cu venituri mici și mijlocii [144]. El afectează 1 din 5 persoanele cu vârsta de peste 65 ani, iar fiecare al doilea caz de DZ rămâne nediagnosticat. DZ este un factor de risc cardiovascular recunoscut, care se complică cu boală coronariană în 14-21% cazuri, cu insuficiență cardiacă în 19-26% cazuri, cu boală a arterelor periferice în 16-29% cazuri și cu stroke în 8-12% cazuri [145]. Întro meta-analiză cu 7 studii caz-control și 9 studii de cohortă, DZ a fost asociat cu risc crescut de BP (1.23), riscul de BP crește chiar dacă este afectată doar glicemia a jeun (1.038). Acest risc crește odată cu durata diabetului zaharat (DZ < 5 ani – 1.185; DZ ≥ 5 ani -1.618 [149]. BP comorbidă cu DZ a fost asociată cu o progresie motorie mai rapidă comparativ cu BP non-DZ (risc relativ 1.85). De asemenea, BP comorbidă cu DZ a fost asociată cu un declin cognitiv mai rapid

comparativ cu BP-non-DZ (risc relativ 1.92) [147]. Mecanismul central care leagă DZ și BP este insulino-rezistența. Interacțiuni complexe dintre variații genetice și factori de mediu, pot produce leziuni mitocondriale, cauzând o producție excesivă de specii reactive de oxigen, rezultând în insulinorezistență. Rezistența periferică la insulină poate cauza agregarea polipeptidelor amiloide și apoptoza celulelor beta din pancreas, iar rezistența centrală la insulină poate produce agregarea alfa-sinucleinei și degenerarea dopaminergică [161]. O altă verigă comună este axa intestin-creier. Disbioza intestinală se însoțește de descreșterea metaboliților bacteriilor benefice și creșterea nivelului de citokine proinflamatorii. Acestea se pot propaga dincolo de intestin prin axa intestin-encefal, producând activare microglială și activare a căilor generatoare de inflamație [161]. Mai mulți bio-markeri periferici și factori de transcripție implicați în reglarea insulinei, metabolismul glucozei și diabet, s-au dovedit a fi comuni și pentru BP [161]. Unele dintre medicamentele antidiabetice au demonstrat o scădere a riscului de BP. Astfel, medicamentele Glucagon-like peptide-1 receptor mimetics și medicamentele Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors s-au asociat cu un risc scăzut pentru boala Parkinson (0.38 și 0.64, respectiv). Mecanismele invocate în scăderea riscului de BP prin medicamente antidiabetice, ar fi: ameliorarea rezistenței la insulină, micșorarea stresului oxidativ, efectul lor antiinflamator, protejarea neuronilor dopaminergici, diminuarea agregării sinucleinei cu ameliorarea tulburărilor motorii ale BP prin consecință [151]. O meta-analiză a 156 de studii cu 10.041.928 pacienți a constatat că doar 54% (95% IÎ: 51-58%) dintre pacienți cu DZ tip II sunt aderenți la terapia antidiabetică orală, rata scăzând cu timpul - 59% (95% IÎ: 53–66%) la 12 luni de urmărire și 55% (95% IÎ: 48–63%) la > 12 luni de urmărire [169].

Date despre aderența la tratamentul antidiabetic a pacienților cu BP și DZ din Republica Moldova, pot fi extrase din compartimentul epidemiologic al actualei cercetări. Astfel, în cadrul sub-studiului epidemiologic, suferinzi de DZ erau 211 pacienți, tratament antidiabetic, însă, administrau doar 98 dintre ei – 46.44% - o rată inferioară celei raportate în literatura de specialitate.

Prevalența BP este mai mare dacă DZ rămâne netratat. Un studiu a constatat o prevalență a BP de 3.8 la100000 - la non-diabetici; de 10.7 la 100000 - la diabeticii tratați; și de 13.9 la 100000 - la diabeticii netratați [151]. Întro meta-analiză a: 21 studii (n = 11.396) cu date despre prevalența DZ la pacienții cu BP; 12 studii (n = 17.797.221) cu date despre incidența BP la pacienții cu DZ; și 10 studii (n = 2.482) cu date despre impactul DZ asupra severității BP și progresia bolii; prevalența DZ la pacienții cu BP a fost de 10.02%, (95% IÎ: 7.88 -12,16) [368].

În actualul studiu DZ a fost constatat la 22.4% pacienți cu BP - semnificativ mai frecvent decât în grupul control al acestei cercetări (10.8%) și comparativ cu datele literaturii despre prevalența DZ la pacienții cu BP. În grupul control al actualei cercetări, DZ s-a întâlnit dublu față

de datele disponibile pentru populația generală - prevalența la nivel global a DZ era de 5.3% în 2022 [369].

Deci, conform actualului studiu, la pacienții cu BP, DZ s-a întâlnit semnificativ mai frecvent comparativ cu grupul control; atât în grupul de studiu, cât și în grupul control, frecvența DZ a fost mai mare comparativ cu datele literaturii pentru aceste două categorii de pacienți; cu o rată mai joasă de aderență la tratament comparativ cu datele reflectate în literatura de specialitate.

Din datele literaturii cunoaștem, că hipertensiunea arterială, la vârsta 30 - 79 ani, are o prevalență globală de 32% la femei și 34% la bărbați. Prevalența hipertensiunii arteriale crește odată cu vârsta – la vârsta >65 ani este de peste 60%, iar la vârsta >75 ani este de peste 70% [125]. În Europa de Est, HTA nediagnosticată este de 23% (18-29%) la femei și de 37% (31-43%) la bărbați; HTA tratată este de 60% (52-67%) la femei și 45% (39-52%) la bărbați; HTA medicamentos controlată este de 25% (18-33%) la femei și de 17% (12-23%) la bărbați - toți acești indicatori fiind mai slabi decât cei constatați pentru Europa de Vest [125].

Pacienții cu BP sunt mai susceptibili de a avea HTA. Pe lângă hipertensiune arterială, în BP există o multitudine de profiluri anormale ale tensiunii arteriale – toate cu consecințe la nivel de flux cerebral (hipertensiune arterială - 38.13%; hipotensiune arterială ortostatică - 38.68%; hipertensiune în decubit dorsal - 27.76%; hipertensiune arterială nocturnă - 38.91%; modificarea statutului dipping: revers dippers (<0%) - 40.46%, redused dippers (0-10%) - 35.67%, extrem dippers (>20%) - 5.1%, non-dippers (<10%) - 75.53%; și hipertensiune arterială nocturnă - 64.9%) [140]. În cercetarea curentă, diagnosticați cu HTA au fost 59.9% dintre pacienții cu BP – semnificativ mai mulți decât subiecți-control (42.7%).

O meta-analiză a 7 studii de cohortă a constatat că debutul HTA înainte de diagnosticarea BP a fost asociat cu un risc semnificativ crescut de BP (risc relativ 1.799) [141]. Mecanismele potențiale care leagă HTA și BP sunt disfuncția unității neuro-vasculare, scăderea fluxului cerebral în repaos și neuroinflamația - toate ducând la neurodegenerare [141]. Iată de ce este importantă diagnosticarea, tratarea și monitorizarea aderenței la tratamentul hipotensiv a pacienților cu BP și HTA.

Evaluarea anterioară a 4783 pacienţii cu hipertensiune arterială din cadrul a 21 studii clinice de fază IV, cu durate cuprinse între 30 și 330 de zile, cu 43 de medicamente antihipertensive diferite, a constatat că aproximativ 50% dintre pacienți au abandonat tratamentul până la sfârșitul unui an, în pofida recomandării de administrare a medicamentelor pe termen nelimitat [286].

Din compartimentul epidemiologic al actualei cercetări, deducem o aderență slabă la tratamentul hipotensiv - pacienți cu BP și HTA au fost 1057, în timp ce au administrat tratament hipotensiv doar 516 – 48.81% dintre ei ($_{BP+HT}$).

Deci, la pacienții cu BP ai actualului studiu, HTA s-a întâlnit semnificativ mai frecvent decât la pacienți lotului control, cu o aderență slabă la tratamentul hipotensiv – date, în principiu, similare cu cele prezentate în literatura de specialitate.

Relația dintre dislipidemie, statine și boala Parkinson – este un subiect cu multe controverse. Pe de o parte, dislipidemia este factor de risc recunoscut, care conduce la afectarea micro- și macrovasculară cerebrală cu un potențial efect negativ asupra evoluției bolii Parkinson. Pe de altă parte, expunerea la niveluri serice mai ridicate de colesterol LDL poate scădea riscul viitor de BP (risc relativ 0.73) [174]. Și utilizarea de statine de către pacienții cu BP este controversată. Pe de o parte sunt studii care au dovedit efectele benefice ale statinelor pentru scăderea riscului de BP și de încetinire a deteriorării motorii. Astfel, a fost raportată scăderea riscului de BP între 0.42 și 0.92 [370], [371]. În plus, la utilizatorii de statine s-a constatat afectare motrie mai mică la 4 ani de evoluție, comparativ cu BP-non-utilizatori de statine [372]. Un substrat de mai multe rezultate experimentale, a argumentat efectul benefic al statinelor asupra patologiei BP, dovedind că statinele atenuează mediatorii proinflamatori și dezvoltarea BP [373]. Pe de altă parte - sunt studii care semnalează efectul detrimental al statinelor asupra BP. Astfel, la pacienții cu BP, tratați cu statine, s-a stabilit o disponibilitate mai scăzută a transportorului de dopamină în putamen, versus pacienții cu BP fără statine [374]. Există studii care au cuantificat o creștere a riscului de BP la utilizatorii de statineîntre 1.19 și 1.61 [375], [376]; și creșterea riscului în funcție de durata expunerii: riscul de BP pentru consumatorii de statine 6-12 luni – 1.03; și riscul de BP pentru consumatorii de statine >12 luni – 1.61 (comparativ cu consumatorii de statine <6 luni) [376]. Au fost publicate evidențe de deteriorare suplimentară a scorului UPDRS_3 la utilizatorii de statine în comparație cu grupul placebo [377] și creștere semnificativă a necesarului de dopaminergice la ei [374].

În actualul studiu, dislipidemia a fost constatată la 56.4% dintre pacienții cu BP – semnificativ mai frecvent decât la grupul control (38.6%). Pentru populația generală, în literatura de specialitate se stipulează o prevalență de 54% a dislipidemiei [172].

Din datele literaturii este clar că există o corelație puternică între BP și anomaliile metabolismului lipidic - există o asociere între BP și nivelurile de acizi grasi, glicerolipide, sfingolipide, steroli (precursori de colesterol), colesterol și lipoproteine (HDL, LDL și VLDL). În plus, există o relație evidentă între plierea, agregarea și distribuția α-sinucleinei și unele lipide care conduc către caracteristicile neuropatologice ale BP. Totuși, majoritatea studiilor s-au concentrat pe nivelurile plasmatice ale lipidelor, dar acestea s-ar putea să nu corespundă cu cele din LCR și encefal. Nu este clar dacă modificările nivelurilor speciilor de lipide reflectă un aspect patologic sau mai degrabă un mecanism compensator [378]. S-ar putea ca frecvența mare a dislipidemiei la

pacienții cu BP să reprezinte un mecanism compensator. Din compartimentul epidemiologic al actualei cercetări cunoaștem că dislipidemie au avut 749 pacienți. Tratament hipolipemiant au administrat 245 pacicienți – 32.71% dintre pacienții cu BP și dislipidemie. Cifrele înalte ale frecvenței dislipidemiei la pacienții cu BP din actualul studiu, indică o necesitate urgentă de programe de intervenție pentru prevenirea dislipidemiei, în special - instruirea despre stiluri de viață sănătoase (ținând cont de efectele detrimentale posibile ale statinelor pentru evoluția BP).

Având în vedere rezultatele contradictorii despre influența statinelor asupra riscului de BP și evoluția ei, deocamdată nu pot fi făcute recomandări certe pentru tratamentul dislipidemiei la pacienții cu BP. Probabil, că, în cazul dislipidemiei la un pacient cu BP, medicul ar trebui să țină cont de prezența și gradul afectării aterosclerotice a vaselor magistrale și să evalueze raportul risc-beneficiu pentru controlul factorului de risc vascular și potențiala influență a hipolipemiantului asupra procesului neurodegenerativ.

Fibrilația atrială în actualul studiu s-a întâlnit la 10.1% dintre pacienții cu BP examinați - în acord cu datele literaturii de specialitate și semnificativ mai frecvent în comparație cu grupul control al acestui studiu (7.8%). Pentru populația generală, datele literaturii indică o prevalența a FA de 9% pentru categoria de vârstă >65ani [94]. Sunt studii care constată că BP se asociază cu un risc crescut de FA (risc de hazard 3.06) [23]. Mai mult, se consideră că, FA ar putea fi unul dintre simptomele premotorii ale BP, mecanismul fiind disfuncția sistemului nervos autonom și denervarea simpatică cardiacă din BP [23].

Supraponderali au fost 32.2% dintre pacienții cu BP din acest studiu – semnificativ mai frecvent decât pacienții lotului control (20.9%). În literatura de specialitate prevalența supraponderii la pacienții cu BP este de 46.9% [205], iar în populația generală – de 16% (pentru toată populația de peste 18 ani). S-a stabilit că indicele masei corporale ≥25, crește riscul de BP cu 17% (risc relativ de 1.17) [205]. Unele studii au arătat că dopamina joacă un rol important în reglarea aportului de alimente - comportamentul alimentar anormal este asociat cu neurotransmisia hipotalamică anormală [379], iar pacienții cu BP au o pierdere a neuronilor dopaminergici și o activitate mai scăzută a dopaminei în hipotalamus [380]. Obezitatea induce o stare de inflamație cronică de grad scăzut, care a fost implicată în dezvoltarea sindromului metabolic și a consecințelor fiziopatologice asociate acestuia, cum ar fi rezistența la insulină, bolile cardiovasculare și multe sechele nemetabolice legate de obezitate [381].

O pierdere în greutate de 5% îmbunătățește factorii de risc legați de obezitate, iar beneficiile acesteia pot persista atâta timp cât se menține o astfel de pierdere în greutate [381]. Cifrele înalte pentru frecvența obezității din acest studiu indică necesitatea adoptării diferitor strategii pentru pierderea în greutate, inclusiv intervenții în stilul de viață.

Migrena a fost constatată la 43.6% dintre pacienții cu BP ai acestui studiu – semnificativ mai frecvent decât în grupul control (14.1%) și semnificativ mai frecvent decât raportează datele literaturii pentru pacienții cu BP – 27.8% [104]. Pentru populația generală prevalența migrenei este de 14-15% (toate vârstele) [382]. Pacienții cu migrenă au mai multe șanse de a dezvolta boala Parkinson decât persoanele fără migrenă. În plus, această asociere pare să fie mai strâns legată de frecvența migrenelor (episodice vs. cronice) mai degrabă decât de subtipul de migrenă (cu aură vs. fără aură). Diagnosticul de migrenă crește riscul de BP, acesta fiind de 1.35 – 1.65 [383], [106].

Legătura s-ar explica prin faptul că migrena este o patologie complexă a creierului care implică disfuncție vasculară, modificări ale reglării hormonale și ale neuromodulației, care pot induce modificări atât fiziologice, cât și anatomice cronice la nivelul creierului [384], [385]. De asemeni, migrena este frecvent comorbidă cu accidentul vascular cerebral [386], iar migrenele severe, cu accese frecvente, se asociază cu focare gliotice intracerebrale [387], a căror impact asupra patologiei BP a fost anterior discutat.

Frecvența migrenei la pacienții cu BP din actualul studiu a fost semnificativ mai mare decât prevalența migrenei în BP raportată anterior în literatură; dar și un alt studiu autohton anterior, al cefaleelor primare din Republica Moldova, a constatat o prevalență pentru migrena cronică (7.76%) net superioară celor raportate în studiile epidemiologice europene anterioare [388]. Autorii acelui studiu autohton au invocat drept cauze pentru o prevalență atât de mare a migrenei cronice, neconsumul de droguri pe motivul fobiilor medicamentoase și toleranței ridicate la durere - o formă specifică de model de comportament numit de ei "toleranță la durere" sau comportament de "abuz de rezistență" [388]. Probabil că aceleași particularități regionale, ar explica rata mare de migrenă raportată de către pacienții cu BP din studiul actual, care contrastează cu raportarea ameliorării migrenei după stabilirea unui diagnostic de BP [104], în parte, explicată și prin acțiunea benefică a medicamentelor dopaminergice asupra proceselor de modulare a durerii [389]. Studiind scanările PET din timpul diferitelor faze ale unui atac de migrenă, cercetătorii au constatat scăderi ale dopaminei la debutul atacului migrenos și revenirea lor la valoarea inițială la finalul atacului de migrenă. Mai mult, cu cât istoricul și recurența atacurilor de migrenă sunt mai lungi, cu atât eliberarea ictală endogenă de dopamină este mai mică. Reducerile și dezechilibrele nivelurilor de dopamină din creier din timpul atacurilor de migrenă cresc durerea, disconfortul și sensibilitatea senzorială a persoanei. Adulții de vârstă medie care suferă de migrenă cu aură sunt mai susceptibili de a fi diagnosticați cu boala Parkinson și sindromul picioarelor neliniştite - toate asociate cu dopamină scăzută [390]. În acest context, frecvența înaltă a migrenei la pacienții cu BP, indică necesitatea diagnosticării și tratării adecvate a ei, pentru a micșora potențialul ei de agravare a bolii Parkinson.

În actualul studiu, boala coronariană a fost constatată la 5.3% dintre pacienții cu BP examinați – nesemnificativ mai mult în comparație cu lotul control (6.2%). Datele despre prevalența bolii coronariene variază în literatura de specialitate între 5 și 32.2%, în funcție de categoria de vârstă [201]. Studiile au dovedit că BP crește riscul de boală coronariană – risc relativ 1.45 în studiile de cohortă și 1.47 în studiile caz-control [199]. Nivelele mai mari de homocisteină la pacienții cu BP pot duce la o stare de hipercoagulare care crește riscul de tromboză coronariană și evenimente cardiovasculare adverse [192].

Accidentul vascular cerebral, în actualul studiu, s-a întâlnit la 14.6% dintre pacienții cu BP – semnificativ mai frecvent decât în grupul control al acestui studiu (8.2%). Pentru populțația generală datele de prevalență sunt în funcție de categoria de vârstă. Pentru categoria de vârstă similară celei studiate în această cercetare (>60), prevalența AVC raportată în literatură este de 5.7% (pentru categoria 60-75 ani) [391].

Unele studii au descoperit că prezența BP comportă un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic, estimat a fi între 1.5 și 3.6 [81]. Mecanismele invocate ar fi prevalența înaltă la pacienții cu BP a HTA, DZ și FA, nivelele înalte de homocisteină și ateroscleroza care rezultă [81]. Din 1990 pană în 2021 povara accidentului vascular cerebral și contribuția mai multor factori de risc vascular au crescut foarte mult [392]. Frecvența înaltă a accidentului vascular cerebral la pacienții cu BP, încă o dată subliniază necesitatea screeningului pentru factorii de risc vascular și managementul adecvat al acestora [197]. Pacienții cu BP au nevoie de măsuri eficiente și accesibile pentru a îmbunătăți supravegherea, prevenirea accidentului vascular cerebral (cu accent pe diabetul zaharat și hipertensiunea arterială); ei trebuie să beneficieze de îngrijire în perioada acută și reabilitare pentru a reduce povara accidentului vascular cerebral.

În acord cu datele literaturii, infarctul miocardic s-a întâlnit semnificativ mai rar la pacienții cu BP ai acestui studiu – 0.8%, comparativ cu pacienții lotului control (5.9%). Pentru populația generală se raportează cifre între 3.8 și 9.5% [189]. În literatura de specialitate se stipulează o asociere negativă între BP și infarctul miocardic, posibil în legătură cu statutul mai rar de fumători al pacienților cu BP [190]. Fumători, în actualul studiu, au fost 2.2% dintre pacienții cu BP – semnificativ mai puțini decât pacienți din lotul control (7.2%). Este posibil ca persoanele care dezvoltă BP să nu aibă capacitatea de a experimenta ranforsarea pozitivă și, posibil, răspunsul adictiv la nicotină încă cu mulți ani înainte de dezvoltarea simptomelor motorii [393].

Ținând cont de existența mecanismelor comune pentru bolile cardiovasculare și pentru boala Parkinson, care explică creșterea riscului de boală Parkinson și de agravare a evoluției ei, precum și prevalența lor semnificativ mai frecventă în BP în comparație cu populația generală,

este stringent necesar screeningul activ al acestor factori de risc vascular la pacienții cu BP, pentru punerea lor sub control și micșorarea impactului lor asupra bolii neurodegenerative.

6.4 Analiza rolului variabilei de sex în relația dintre boala Parkinson și factorii de risc cardiovasculari

În vederea evidențierii rolului factorului de sex în interrelația dintre boala Parkinson și factorii de risc vascular, a fost efectuată stratificarea subgrupurilor de cercetare conform acestui criteriu. Tabelul cu datele acestei analize poate fi consultat în Anexa 6.5, aici se vor descrie doar rezultatele statistic semnificative sau relevante obiectivelor cercetării.

În rezultatul acestei stratificări s-a determinat, că 94.4% (187) dintre bărbații și 97% (193) dintre femeile grupului BP au avut factori de risc vascular, fără diferențe statistic semnificative pentru bărbați și femei (p=0.227). În mod similar, factorii de risc vascular au fost prezenți la 88.2% (135) dintre bărbații și 84.3% (129) dintre femeile grupului control (p=0.403). Lipsa diferențelor de sex pentru prezența factorilor de risc vascular, atât la grupul BP, cât și la grupul control, poate fi explicat prin categoria de vârstă, în mod tipic, afectată de BP, care a și determinat contingentul de vârstă selectat pentru această cercetare.

Diferențe statistic semnificative între sexe, și la pacienții cu BP, și la grupul control, s-au determinat pentru migrenă, pentru fumat și pentru categoriile de risc vascular (Figura 6.5).

Figura 6.5 Factori de risc vascular semnificativ diferiți în ambele grupuri (BP și Control), (%).

Semnificativ mai multe femei decât bărbați, atât din grupul pacienților cu BP, cât și din grupul control au avut migrenă ($_{BP_B}$: 34.8% (69) vs. $_{BP_F}$: (52.3% (104), Df=1, p=0.001; $_{Control_B}$: 7.8% (12) vs. $_{Control_F}$:20.3% (31), Df=1, p=0.011). Fumători au fost semnificativ mai mulți bărbați decât femei, atât din grupul pacienților cu BP, cât și din grupul control ($_{BP_B}$: 4% (8) vs. $_{BP_F}$: 0% (0), Df=2, p=0.000); $_{Control_B}$: 28.1% (43) vs. $_{Control_F}$: 0.7% (1), Df=2, p=0.000).

Migrena este raportată a fi de două - trei ori mai răspândită la femei decât la bărbați, cu o prevalență globală de 20.7% la femei și de 9.7% la bărbați. Această diferență este parțial explicată de diferențele hormonale, precum și de diferențele din structura creierului, polimorfismele genetice și a căilor neuronale [394]. Grupul control al actualului studiu, are cifre pentru frecvența migrenei similare cu cele raportate în populația generală. La pacienții cu BP ai actualului studiu se menține patternul de afectare diferențiată a sexelor – cu afectare mai frecventă a femeilor, dar nu și proporția. Posibil mecanisme legate de patologia BP influențează asocierea dintre BP și migrenă.

Cu referire la fumat, bărbații tind să folosească produsele din tutun în rate mai mari decât femeile. Aceste diferențe se pot baza pe o combinație de factori fiziologici (hormoni), culturali și comportamentali. Rezultatele studiilor de neuroimagistică sugerează că fumatul activează căile de recompensă ale bărbaților mai mult, decât pe cele ale femeilor [395].

Riscul relativ *scăzut* (<10%), mai rar s-a determinat atât la bărbații grupului BP, cât și la bărbații grupului control ($_{BP_B}$: 21.2% (42) vs. $_{BP_F}$: 44.2% (88); $_{Control_B}$: 28.1% (43) vs. $_{Control_F}$: 60.8% (305); riscul relativ *moderat* (10-20%), mai frecvent s-a determinat atât la bărbații grupului BP, cât și la bărbații grupului control ($_{BP_B}$: 43.4% (86) vs. $_{BP_F}$: 28.1% (56); $_{Control_B}$: 43.8% (67) vs. $_{Control_F}$: 22.8% (41); riscul relativ *crescut* (>20%), mai frecvent s-a determinat atât la bărbații grupului BP, cât și la bărbații grupului control ($_{BP_B}$: 35.4% (70) vs. $_{BP_F}$: 27.6% (55); $_{Control_B}$: 28.1% (43) vs. $_{Control_F}$: 12.4% (99)); (DF=2, p=0.000) (Figura 6.6).

Figura 6.6. Categoriile de risc vascular, în funcție de sex, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Diferențe statistic semnificative între sexe doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: atrita reumatoidă, tratamentul steroid regulat și ateroscleroză.

Semnificativ mai multe femei decât bărbați din grupul pacienților cu BP au avut: artrită reumatoidă (B: 0% (0) vs. F: 4% (8), Df=1, p=0.007), tratament steroid regulat (B: 0.5% (1) vs. F: 6% (12), Df=1, p=0.002) și ateroscleroză stenozantă (B: 51% (101) vs. F: 40.2% (80), Df=1, p=0.034) (Figura 6.7).

Artrita reumatoidă, ca și majoritatea afecțiunilor autoimune, apare mai frecvent la femei decât la bărbați, cu un raport de aproximativ trei la unu. Afectarea mai frecventă a sexului feminin, poate fi explicată prin faptul că, mai multe gene ale cromozomului X reglează răspunsurile imune înnăscute și adaptative, iar hormonii sexuali sunt imunoregulatori și participă la secreția de citokine, interacționează cu mediatorii inflamatori și joacă un rol esențial în diferențele patobiologice. În plus, sunt studii care au stabilit, că femeile nu răspund la fel de bine la medicamentele antiinflamatorii precum bărbații [396].

Întrun studiu a 1397 pacienți cu accident vascular cerebral, prezența aterosclerozei în segmentele intracraniene a fost găsită la fel de frecvent la bărbați și femei, în timp ce ateroscleroza vaselor extracraniene a fost mai frecventă la bărbați (81% și 74%) [397]. Mai mult, și componența plăcilor este diferită în funcție de sex - bărbații sunt mai predispuși la plăci bogate în lipide, în timp ce femeile sunt mai susceptibile de a dezvolta plăci fibroase cu disfuncție endotelială [398]. Prin studii genetice și epigenetice, au fost identificate peste 40 de gene, care pot explica, cel puțin parțial, diferențele de sex în remodelarea vasculară, metabolismul lipidic și disfuncția endotelială [398]. În actualul studiu, ateroscleroza a fost identificată la 51% bărbați-BP și la 40.2% femei-BP. În lotul control, ateroscleroza, de asemeni, a fost mai frecventă la bărbați, decât la femei, dar nu s-a atins pragul semnificatiei statistice.

Figura 6.7. Factori de risc vascular cu diferență semnificativă B/F doar la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Diferențe statistic semnificative între sexe, doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP) s-au determinat pentru: FA, boala coronariană, IM, numărul FRV, scorul QRISK3.

Semnificativ mai mulți bărbați din grupul control au suferit de FA ($_B$: 12.4% (19) vs. $_F$: 3.3% (5), Df=1, p=0.005), boală coronariană ($_B$: 11.1% (17) vs. $_F$: 1.3% (2), Df=1, p=0.001) și IM ($_B$: 11.1% (17) vs. $_F$: 0.7% (1), Df=1, p=0.000) (Figura 6.8).

Femeile prezintă o prevalență mai mică a fibrilației atriale, comparativ cu bărbații [399]. Diferențele semnificative specifice sexului ale fibrilației atriale, țin nu doar de aspectele epidemiologie (rata mai scăzută de prevalență la femei, afectarea femeilor la o vârstă mai înaintată), ci și de cele fiziopatologice - diferențe legate de sex în declanșatorii și substratul fibrilației atriale și diferențe în prezentarea clinică - femeile sunt mai probabil simptomatice și cu simptome relativ mai severe [399]. În lotul control al actualului studiu, rata de afectare a bărbaților prin fibrilație atrială a fost mai mare, decât cea a femeilor (12.4% vs. 3.3%). Pentru lotul BP nu au fost diferențe statistic semnificative în afectarea bărbaților și femeilor ($_B$: 12.1% (24) vs. $_F$: 8% (16), df=1, p=0.302).

Susceptibilitatea genomică pentru dezvoltarea bolii coronariene este mai mare la bărbați decât la femei [400]. Însă, diagnosticarea bolii coronariene la femei, tinde să fie întârziată, deoarece simptomele lor sunt mai atipice, decât la bărbați [401]. Probabil, astfel se explică diferența mare de boală coronariană la bărbații și femeile lotului control ai acestui studiu ($_{B:}$ 11.1% vs. $_{F:}$ 1.1%). În lotul BP, dimpotrivă, rata de afectare a fost mai mare la femei ($_B$: 4.5% (9) vs. $_F$: 6% (12), Df=1, p=0.655).

Alte studii stipulează că bărbații au o incidență mai mare de infarct miocardic, decât femeile, pacienții bărbați reprezentând aproximativ 70% din toți pacienții cu infarct miocardic, având un debut al infactului de miocard cu 7-10 ani mai devreme decât femeile. La femei și bărbați, au fost constatate diferențe fiziologice și fiziopatologice care pot avea impact asupra diferențelor de sex în infarctul miocardic - nivelul de acetilare al ADN-ului mitocondrial, nivelul metaboliților antioxidanți și al macrofagelor inflamatorii, variabilitatea frecvenței cardiace, etc. [402]. În cercetarea curentă, s-a constatat o diferență semnificativă de afectare prin infarct miocardic a bărbaților-control, în comparație cu femeile-control (11.1% vs. 1%). În schimb, în lotul BP, bărbații și femeile au fost afectate în mod egal (0.5% (1) și 1% (2), df=1, p=1.000).

Figura 6.8. Factori de risc vascular cu diferență semnificativă B/F doar la subiecții-control, (%).

Pentru factorii de risc vascular, în care istoric au fost constatate diferențe de sex, dar care nu s-au replicat la pacienții cu BP ai acestui studiu, putem presupune efectele neuropatologiei BP asupra mecanismelor și căilor dependente de sex.

Astfel, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între sexe nici la pacienții cu BP, nici la grupul control, pentru: AVC, HTA, DZ, dislipidemie, obezitate, boala renală cronică și tratamentul antipsihotic (Tabelul 6.2).

Tabelul 6.2. Factori de risc vascular fără diferențe între sexe în ambele grupui – boală Parkinson și subiecți-control

	BP, nr 397			**Control, nr 306**		
	Bărbați % (nr)	**Femei** % (nr)	**p**	**Barbați** % (nr)	**Femei** % (nr)	**p**
HTA	62.1% (123)	57.3% (114)	0.358	45.8% (70)	43.1% (66)	0.730
Dislipidemie	52.0% (103)	60.8% (121)	0.086	37.3% (57)	39.9% (200)	0.725
Obezitate	33.8% (67)	30.7% (61)	0.521	22.9% (35)	19.0% (29)	0.482
DZ	19.2% (38)	25.6% (51)	0.149	13.7% (21)	7.8% (12)	0.097
AVC	12.6% (25)	16.6% (33)	0.264	9.8% (15)	6.5% (10)	0.404
Boală renală cronică	1% (2)	4.5% (9)	0.062	1.3% (2)	0% ()	0.156
Tratament antipsihotic	1% (2)	2% (4)	0.414	1.3% (2)	0.7% (1)	1.000

În actuala cercetare, AVC au suportat în mod similar bărbații și femeile ambelor grupuri cercetate – BP și control ($_{BP_B:}$12.6% și $_{BP_F:}$16.6%, p=0.264; și $_{Control_B:}$ 9.8%și $_{Control_F:}$ 6.5%, p=0.404).

În alte studii se raportează rate semnificativ diferite de afectare a sexelor. Principalul motiv pentru diferențele legate de sex în accidentul vascular cerebral, sunt diferențele dintre hormonii steroizi sexuali - estradiolul având efecte puternice de dilatare asupra endoteliului vascular și de

promovare a fluxuuil sangvin, iar testosteronul având efectele opuse. Mai contribuie factorii genetici și anatomici – dimensiunile mai mari ale atriului stâng este asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral. În plus, există diferențe în stilul de viață – activitatea fizică, tipurile de alimente, aportul alimentar, comunicarea socială și fumatul - acestea contribuind independent sau conjugat la apariția accidentului vascular cerebral. La nivel global, povara accidentului vascular cerebral este mare atât la bărbați, cât și la femei, dar este mai mare la bărbați. Această diferență se poate datora sensibilității femeilor la informațiile de sănătate, comportamentelor de căutare a sănătății și accesului timpuriu la prevenirea primară a accidentului vascular cerebral. În plus, accidentul vascular cerebral este complicația acțiunii sinergice a mai multor factori de risc vascular, or majoritatea factorilor de risc neurovasculari ai accidentului vascular cerebral, sunt mai frecvenți și mai gravi la bărbați, decât la femei [403].

În cercetarea curentă, de HTA au suferit 62.1% bărbați-BP și 57.3% femei-BP, p=0.358; precum și 45.8% bărbați-control și 43.1% femei-control, p=0.730 – fără diferențe statistic semnificative între sexe, atât pentru grupul BP, cât și pentru grupul control – în acord cu datele literaturii.

Prevalența hipertensiunii arteriale este, în general, similară la bărbați și femei [404]. În anul 2000, aproape un miliard de adulți - 27% dintre toți bărbații și 26% dintre toate femeile au avut hipertensiune arterială; aceste cifre se estimează că vor crește la 1.5 miliarde de adulți - 29% dintre bărbați și 30% dintre femei către anul 2025 [404].

Prevalența estimată a diabetului zaharat este similară la femei și la bărbați (10.2% și respectiv 10.8%) la nivel mondial (toate vârstele) [405]. Similar datelor literaturii, în actuala ceretare, pentru DZ, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între sexe, nici la pacienții cu BP, nici la grupul control – DZ au avut 19.2% bărbați-BP și 25.6% femei-BP, p=0.149, precum și 13.7% bărbați-control și 7.8% femei-control, p=0.097 – pentru ambele categorii – cifre mai mici decât cele la nivel global, pentru categoria de vârstă respectivă.

Potrivit unui sondaj, prevalența diabetului zaharat și prediabetului în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 ani este de 11.1% și, respectiv, 40.3%, în timp ce prevalența diabetului și prediabetului în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 ani a crescut la 23.9% și, respectiv, 47.6%. - vârsta înaintată este un factor de risc major pentru diabet și prediabet [406]. Diferențe regionale sunt stipulate în literatura de specialitate, în deosebi, pentru țările cu venit mic și mijlociu. Experții menționează prevalențe mai înalte ale DZ în aceste țări și explică acest fapt prin aceia că persoanele din aceste regiuni sunt mai predispuse la inactivitate fizică, stres psihosocial și obezitate, în comparație cu persoanele din țări cu venituri mai mari [405]. Rata mai

joasă a diagnosticului stabilit de DZ din actualul studiu, comparativ cu cea globală, semnalează, probabil, neadresarea și nediagnosticarea DZ.

În studiul curent, dislipidemie au avut 52% bărbați-BP și 60.8% femei-BP, p=0.086, precum și 37.3% bărbați-control și 39.9 femei-control, p=0.725 - fără diferențe statistic semnificative între sexe, atât pentru grupul BP, cât și pentru grupul control – în acord cu datele literaturii.

Un alt studiu, a 1800 persoane, cu vârste cuprinse între 25 și 64 ani, a constatat că prevalența dislipidemiei a fost înaltă atât la bărbați (47.3%), cât și la femei (51.4%) [407]. De fapt, diferențele de sex pentru dislipidemie, constau nu atât în prevalența fenomenului, cât în profilul diferit de afectare al lipidelor, [407]. În plus, în funcție de sex, în mod diferit, dislipidemia corelează cu alți factori de risc vascular – astfel, la bărbați dislipidemia a fost asociată semnificativ cu obezitatea centrală, supraponderea / obezitatea și diabetul, iar la femei dislipidemia a fost asociată semnificativ cu diabetul, obezitatea centrală, supraponderea / obezitatea și hipertensiunea arterială [407].

În cercetarea curentă suprapondere au avut 33.8% bărbați-BP și 30.7% femei-BP, p=0.521; precum și 22.9% bărbați-control și 19% femei-control p=0.482 – fără diferențe statistic semnificative între sexe, atât pentru grupul BP, cât și pentru grupul control.

Literatura de specialitate descrie diferențe de sex în prevalența obezității și a bolilor cu care se complică aceasta, dar mecanismele exacte nu au fost încă deplin clarificate [381]. În majoritatea populațiilor, prevalența obezității la adulți este mai mare la femei decât la bărbați, dar bărbații sunt mai susceptibili de a dezvolta boli care complică obezitatea. Obezitatea induce o stare de inflamație cronică de grad scăzut, care se consideră implicată în dezvoltarea sindromului metabolic și a consecințelor fiziopatologice asociate acestuia, cum ar fi rezistența la insulină, bolile cardiovasculare și multe sechele nemetabolice legate de obezitate [381]. Hormonii steroizi sexuali modulează și afectează distribuția țesutului adipos în funcție de sex, precum și producția citokinelor proinflamatorii, fapt care se nivelează după menopauză [381]. Examinarea categoriei de vârstă respectivă, din actualul studiu, explică absența diferențelor de frecventă a supraponderii în grupurile studiate. În literatură se descriu și diferențele de gen pentru adoptarea diferitor strategii de scădere a greutății la nivel mondial: bărbații preferând activitățile fizice, iar femeile – dietele și strategiile medicamentoase sau chirurgicale. Pierderea în greutate obținută prin chirurgia bariatrică, a micșorat semnificativ numărul de spitalizări din cauza factorilor de risc asociați obezității și a redus incidența diabetului, a hipertrigliceridemiei, a hiperuricemiei, precum și a cancerului și a mortalității generale [381].

Mai multe femei decât bărbați din grupul pacienților cu BP, dar statistic nesemnificativ, au avut: boală renală cronică (1% bărbați-BP și 4.5% femei-BP, p=0.062, precum și 1.3% bărbați-control și 0% femei-control, p=0.156).

La nivel global, prevalența estimată a bolii renale cronice este mai mare la femei decât la bărbați. Conform datelor literaturii, la prevalența bolii renale cronice, diferiți factori au contribuit diferit în funcție de sex. Astfel, contribuția observată a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat la prevalența bolii renale cronice a fost mai mare la bărbați decât femei, hipertensiunea arterială contribuind cel mai mult. Un model opus a fost observat pentru obezitate – o contribuție mai mare pentru prevalența bolii renale cronice, obezitatea a avut-o la femei decât la bărbați [408]. În studiul curent femeile-BP au avut boală renală cronică semnificativ mai frecvent decât bărbații (4.4% vs. 1%). Acest fenomen nu s-a pastrat în grupul control, fapt care poate fi explicat prin aceia că la grupul control, factorii de risc vascular precum DZ, HTA și obezitatea au fost semnificativ mai rari, comparativ cu grupul BP, or aceștia sunt factori etiologici ai bolii renale cronice.

Diferențe statistic semnificative între sexe, pentru numărul de factori de risc vascular per subiect și scorul QRISK3 au fost constatate doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP). Numărul FRV ($_{Control_B}$: 2.73±1.88 vs. $_{Control_F}$: 2.01±1.52, p=0.000) și scorul QRISK3 ($_{Control_B}$: 18.32±24.53 vs. $_{F}$: 10.82±8.68, p=0.000) a fost semnificativ mai mare la bărbații grupului control. Totuși, riscul relativ a fost statistic semnificativ diferit între sexe, doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control). Riscul relativ a fost semnificativ mai mare la femeile grupului BP ($_{BP_B}$: 1.68±0.90 vs. $_{BP_F}$: 2.57±6.21, p=0.047) (Tabelul 6.3).

Tabelul 6.3. Diferențele de sexe ale factorilor de risc vascular per subiect, scorului QRISK3 și a riscului relativ la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control

	BP (nr=397)			**Control (nr=306)**		
	Bărbați$_{(media±ES)}$	**Femei**$_{(media±ES)}$	**p**	**Bărbați**$_{(media±ES)}$	**Femei**$_{(media±ES)}$	**p**
Numărul FRV	3.29±1.87	3.66±2.18	0.083	2.73±1.88	2.01±1.52	**0.000**
Scorul QRISK 3	18.31±10.98	15.45±17.21	0.056	18.32±24.53	10.82±8.68	**0.000**
Risc relativ$_{QRISK3}$	1.68±0.90	2.57±6.21	**0.047**	1.57±1.69	1.52±2.24	0.217

Astfel, analiza scorului QRISK3, a arătat diferențe statistic semnificative între bărbați și femei în cadrul grupului control, dar nu și în cadrul grupului de pacienți cu boală Parkinson. Același lucru s-a constatat și pentru numărul de factori de risc vascular per subiect, pentru care diferența a atins semnificația statistică doar în grupul control, nu și în grupul de pacienți cu boală Parkinson. Acest fapt indică o încărcătură mare de factori de risc vascular a pacienților cu BP la ambele sexe, pierzându-se diferențele fiziologice inter-sex, contrar celor care există în populația generală, posibil prin acțiuni ale mecanismelor degenerării asupra mecanismelor vasculare.

Deci, în rezultatul stratificării pe sexe a pacienților cu BP și a pacienților grupului control, s-a constatat că factorii de risc vascular au fost prezenți la majoritatea pacienților cu BP și la majoritatea pacienților lotului control, fără diferențe semnificative între sexe. Diferențe statistic semnificative între sexe doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: boala renală cronică, atrita reumatoidă, tratamentul steroid regulat și ateroscleroză; semnificativ mai multe femei decât bărbați din grupul pacienților cu BP au avut: boală renală cronică, artrită reumatoidă și tratament steroid regulat; ateroscleroză stenozantă au avut semnificativ mai mulți bărbați decât femei din grupul pacienților cu BP. Diferențe statistic semnificative între sexe și la pacienții cu BP, și la grupul control s-au determinat pentru: migrenă și fumat; semnificativ mai multe femei decât bărbați, atât din grupul pacienților cu BP, cât și din grupul control au avut migrenă; fumători au fost semnificativ mai mulți bărbați decât femei, atât din grupul pacienților cu BP, cât și din grupul control.

Diferențe statistic semnificative între sexe doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP) s-au determinat pentru: FA, boala coronariană, IM, AVC, numărul FRV, scorul QRISK3; semnificativ mai mulți bărbați din grupul control au suferit de FA, boală coronariană, IM și AVC . Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între sexe, nici la pacienții cu BP, nici la grupul control, pentru: HTA, DZ, dislipidemie, tratament antipsihotic.

Diferențe statistic semnificative între sexe pentru numărul FRV și scorul QRISK3 au fost constatate doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP); numărul FRV și scorul QRISK3 au fost semnificativ mai mari la bărbații grupului control

Totuși, riscul relativ a fost statistic semnificativ diferit între sexe doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control), el a fost semnificativ mai mare la femeile grupului BP. Riscul relativ scăzut (<10%), semnificativ mai rar s-a determinat atât la bărbații grupului BP, cât și control, iar riscul relativ moderat și riscul relativ crescut, semnificativ mai frecvent s-a determinat atât la bărbații grupului BP, cât și ai grupului control.

Diferențele de sex ar putea fi explicate prin diferențe în fiziopatologie [12] tratament și comportamente de sănătate [13].

6.5 Analiza rolului variabilei de vârstă în relația dintre boala Parkinson și factorii de risc cardiovasculari

Pentru elucidarea rolului factorului de vârstă a fost efectuată o stratificare a pacienților pe *categorii de vârste* (până la 60 ani vs. după 60 ani) (Anexa 6.6). Tabelul din anexă va prezenta toate datele, aici vor fi prezentate doar rezultatele statistic semnificative sau relevante obiectivelor cercetării.

Factorii de risc vascular au fost prezenți în mod similar în categoriile de vârstă până și după 60 ani, atât în grupul BP, cât și în grupul control ($_{BP<60}$: 93.5% (129) vs. $_{BP>60}$: 96.9% (251), Df=1, p=0.112; $_{Control<60}$: 86.5% (90) vs. $_{Control>60}$: 86.1% (174), Df=1, p=1.000).

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: fumat și numărul de factori de risc vascular per subiect.

Pacienții BP până la 60 ani au fumat statistic semnificativ mai frecvent decât pacienții BP după 60 ani ($_{BP<60}$: 3.6% (5) vs. $_{BP>60}$: 1.2% (3), Df=2, p=0.012).

O meta-analiză a studiilor observaționale a relevat asocierea inversă dintre fumat și riscul de BP [409], iar un studiu prospectiv a 30000 de bărbați a demonstrat un efect protector al fumatului asupra riscului de BP [410]. Astfel, ratele brute de deces prin BP, au fost mai mici la fumători decât la cei care nu au fumat niciodată (30/100 000 versus 46/100 000 persoane-ani). Fumătorii au avut un risc cu 30 – 40% mai mic de BP, comparativ cu cei care nu au fumat niciodată. Riscurile de BP au fost invers asociate cu cantitatea de tutun fumat [410]. Un studiu neuroimagistic a obiectivizat, că degenerarea neuronilor dopaminergici din BP are ca și rezultat o reducere substanțială a transportorului striatal de dopamină (care este responsabil pentru recaptarea dopaminei libere din fanta sinaptică înapoi în butonul axonal) și a nivelurilor de dopamină; iar nicotina poate inhiba acțiunea transportorului striatal de dopamină, crescând nivelurile de dopamină în fanta sinaptică [411]. Utilizarea semnificativ mai rară a nicotinei de către pacienții BP mai vârstnici ai actualei cercetări, s-ar putea explica prin rezerva de dopamină semnificativ redusă și diminuarea efectului de remunerare prin fumat, de rând cu modificarea comportamentelor de sănătate ale vârstnicilor. Pe de altă parte, mai multe studii au raportat impactul nociv al fumatului asupra BP - fumatul a fost asociat cu afectarea cognitivă globală la pacienții cu BP, chiar și la ex-fumători [412] și cu tulburările de control ale impulsurilor [413].

Numărul de factori de risc vascular per subiect, a fost semnificativ mai mare la pacienții BP după 60 ani, comparativ cu pacienții BP până la 60 ani ($_{BP<60}$: 3.15±2.13 vs. $_{BP>60}$: 3.65±1.97, p=0.015).

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), la pacienții cu BP, și la grupul control s-au determinat pentru: HTA și scorul QRISK3.

Semnificativ mai mulți subiecți după 60 ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control au suferit de HTA ($_{BP<60}$: 47.1% (65) vs. $_{BP>60}$: 66.4% (172), Df=1, p=0.000; $_{Control<60}$: 26.9% (28) vs. $_{Control>60}$: 53.5% (108), Df=1, p=0.000).

Îmbătrânirea este principalul factor de risc, care stă la baza hipertensiunii arteriale - odată cu îmbătrânirea, sistemul vascular suferă modificări structurale și funcționale caracterizate prin

disfuncție endotelială, îngroșarea peretelui vascular, distensibilitate redusă și rigidizare arterială [414]. Rigidizarea arterială este cauzată, în primul rând, de fibroză excesivă prin acumularea unui surplus de colagen vascular și prin degradarea elastinei – inițial, fiind un răspuns adaptiv de reparare, iar ulterior, prin progresare, ducând la agravarea în continuare a rigidității arteriale și a fibrozei care se extinde treptat în spațiul interstițial vecin, provocând leziuni ale țesuturilor și organelor [414].

Scorul QRISK3 a fost semnificativ mai mare la pacienții după 60 ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control ($_{BP<60}$: 13.65±17.46 vs. $_{BP>60}$: 18.59±12.34, Df=1, p=0.000; $_{Control<60}$: 7.06±3.68 vs. $_{Control>60}$: 18.44±21.96, Df=1, p=0.000).

Ateroscleroza a afectat proporții semnificativ mai mari ale pacienților de peste 60 ani (comparativ cu ale pacienților de până la 60 ani), atât din grupul BP, cât și din grupul control ($_{BP<60}$: 29% (40) vs. $_{BP>60}$: 54.4% (141), Df=1, p=0.000; $_{Control<60}$: 10.6% (11) vs. $_{Control>60}$: 23.3% (47), Df=1, p=0.008).

Înaintarea în vârstă este un factor de risc major pentru boala aterosclerotică. Mecanismele care stau la baza acestui fenomen rămân neclare. Ar putea fi implicate mecanismele vasculare intrinseci și extrinseci prin care îmbătrânirea influențează substratul aterosclerozei. Printre mecanismele extrinseci sistemului vascular, ar putea fi menționată afectarea, specifică îmbătrânirii, a dezvoltării celulelor mieloide – cu extinderea anumitor clone de celule mieloide și modificarea funcțiilor celulelor mieloide - care promovează ateroscleroza prin inflamație. Printre mecanismele intrinseci sistemului vascular, prin care îmbătrânirea promovează aterogeneza, poate fi menționat efectul îmbătrânirii asupra funcției mitocondriale - îmbătrânirea duce la o scădere a funcției mitocondriale vasculare și la afectarea mitofagiei, precum și la creșterea nivelurilor citokinei inflamatorii interleukina-6, care prin feedback pozitiv cu funcția mitocondrială vasculară afectată, poate accelera aterogeneza [415]. Plăcile aterosclerotice prezintă dovezi de senescență celulară - proliferare celulară redusă, oprirea ireversibilă a creșterii și apoptoza, deteriorarea crescută a ADN-ului, modificări epigenetice și disfuncție și scurtare a telomerilor. Senescența celulară, nu doar se asociază cu ateroscleroza – există dovezi că senescența celulară promovează ateroscleroza [416].

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP) s-au determinat pentru: migrenă, tratamentul steroid regulat, IM și DZ.

În mod firesc, în grupul control, migrena s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții până la 60 ani. ($_{Control<60}$: 24% (25) vs. $_{Control>60}$: 8.9% (18), Df=1, p=0.000). În același timp, ea a

afectat proporții similare, inclusiv la vârsta de peste 60 ani, din pacienții cu BP ($_{BP<60}$: 40.6% (56) vs. $_{BP>60}$: 45.2% (117), Df=1, p=0.397).

Migrena este o boală neurologică frecventă care prezintă o dependență neobișnuită de vârstă. Pentru majoritatea pacienților, intensitatea maximă a migrenei apare la vârsta de 20 - 40 de ani, iar apoi accesele de cefalee devin mai puțin intense, apar mai rar, iar boala devine mai receptivă la terapie [417]. Prevalența înaltă a migrenei la vârsta tânără ar putea fi explicată prin statutul hormonal la această vârstă și prin nivelul înalt de stres social, caracteristic acestui segment al vieții. În același timp, prevalența scăzută a migrenei la vârste mai avansate, poate fi atribuită îmbătrânirii metabolice, strâns legate de epuizarea celulelor stem, senescența celulară și îmbătrânirea epigenetică [417]. Vasodilatația și alte modificări vasculare, considerate că ar contribui la patogenia migrenei, sunt afectate progresiv odată cu înaintarea în vârstă. Pe de altă parte, creierul poate prezenta o sensibilitate redusă la stresul oxidativ bazal crescut, caracteristic procesului de îmbătrânire [417].

Ganglionii bazali se asociază cu aspecte importante ale procesării durerii, inclusiv cu aspectele ei senzorial-discriminative, cognitive și afective [418], iar dopamina joacă un rol crucial în funcția ganglionilor bazali. Există conexiuni între mecanismele dopaminei endogene și migrenă. Studiile au constatat o schimbare provizorie a legării receptorilor de către dopamina endogenă la migrenoși. Dopamina striatală este un atenuator endogen al nocicepției la animale și al durerii la oameni [419], iar durerea din timpul fazei ictale migrenoase se datorează, cel puțin parțial, dopaminei striatale reduse. O cale dopaminergică descendentă, care acționează prin intermediul receptorilor de tip D2, exercită o acțiune de inhibiție tonică a neuronilor trigeminali. Eliberarea endogenă de dopamină trebuie să crească, pentru a inhiba un stimul dureros. Se cunoaște, că dopamina modulează pragul necesar pentru un anumit stimul, iar hipersensibilitatea receptorului dopaminei, pare să joace un anumit rol [420]. Studiile indică faptul, că migrenoșii au mai frecvent hipersensibilitate a receptorilor dopaminergici, în comparație cu persoanele sănătoase [421]. Există date privind eficiența profilactică a unui agonist de dopamină în reducerea severității migrenei, indicând faptul că migrenoșii sunt susceptibili pentru patologii dopamin-deficiente [422]. Astfel, subiecții cu migrenă la vârsta medie, în special migrenă cu aură, au fost mai probabil, decât alții, să raporteze mai târziu simptome parkinsoniene (raport de șanse 3.6) și să fie diagnosticați cu BP (raport de șanse 2.5). Femeile cu migrenă cu aură au avut mai multe șanse să aibă un părinte (raport de șanse 2.26) sau frați (raport de șanse 1.78) cu BP [422].

Totuși, mecanismele plauzibile care leagă migrena cu tulburările de mișcare, includ nu doar deteriorarea structurilor dopaminergice (disfuncția dopaminei fiind presupusă a fi factor cauzal în patogenia migrenei), ci și boala cerebrovasculară ischemică prezentă în ambele - migrenă

și patologia ganglionilor bazali, precum și depunerile intracerebrale de Fe, incriminate în migrenă și neurodegenerarea din boala Parkinson. Studii populaționale anterioare au descoperit că migrena, în special cea cu aură, prezintă un risc crescut de boală cerebrovasculară (leziuni subclinice asemănătoare infarctului – hiperintensități ale substanței albe, accident vascular cerebral clinic manifest) și boli cardiovasculare (infarct miocardic, factori de risc pentru bolile cardiovasculare) [422], . Oricum, natura relației dintre migrenă și BP este complicată, deoarece dopamina poate fi, atât terapeutică (s-a constatat, că dopamina atenuează semnalizarea nociceptivă), cât și patogenă în migrenă (s-a demonstrat, că antagoniștii receptorului D2, utilizați pentru tratamentul acut al migrenei, atenuează componenta cefalgică, de rând cu simptomele asociate ale migrenei și care sunt atribuite hipersensibilității receptorilor dopaminergici din cadrul migrenei) [423], [422]. S-a sugerat, chiar, că BP poate avea un efect favorabil asupra migrenei după diagnostic [422]. Probabil, că rolul dopaminei în migrenă este atât de complex, din cauza existenței unei multitudini de receptori, la diverse nivele ale creierului.

Depunerile patologice de fier în regiunea ganglionilor bazali a fost descrisă pentru ambele patologii – migrena și BP. Unele studii au sugerat că migrenoșii, mai des decât non-migrenoșii, au acumulări crescute de fier în nucleii bazali ai creierului [424]. În cantități normale, fierul este esențial pentru funcția neuronală, inclusiv pentru reglarea dopaminei. Depunerea de fier, îndeosebi, în ganglionii bazali, crește odată cu îmbătrânirea normală, iar în patologii precum BP, fierul este crescut în regiunea substanței nigra.

La fel, boala cerebrovasculară și leziunea traumatică a creierului, sunt ambele motive plauzibile pentru care migrena ar putea fi asociată cu parkinsonismul, deoarece ambele au fost legate de patogenia migrenei și ambele pot fi cauze ale parkinsonismului [422].

Artrita reumatoidă a afectat semnificativ mai mulți pacienți control tineri ($_{Control<60}$: 6.7% (7) vs. $_{Control>60}$: 1% (2), Df=1, p=0.008) și proporții comparabile de pacienți BP din ambele categorii de vârstă ($_{BP<60}$: 0.7% (1) vs. $_{BP>60}$: 2.7% (7), Df=1, p=0.271). În grupul control, și tratamentul steroid regulat ($_{Control<60}$: 6.7% (7) vs. $_{Control>60}$: 1.5% (3), Df=1, p=0.035) s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții de până la 60 ani.

În timp ce DZ s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții control după 60 ani ($_{Control<60}$: 4.8% (5) vs. $_{Control>60}$: 13.9% (28), Df=1, p=0.018); IM s-a înregistrat mai frecvent la pacienții control până la 60 ani ai lotului control ($_{Control<60}$: 10.6% (11) vs. $_{Control>60}$: 3.5% (7), Df=1, p=0.019).

Și alte studii au semnalat o scădere a prevalenței infarctului miocardic în rândul grupelor de vârstă mai înaintată (≥70 de ani), comparativ cu persoanele tinere și de vârstă mijlocie [425]. În același timp, o meta-analiză recentă, a determinat la persoanele <60 de ani (29826717 persoane

evaluate) o prevalența globală a infarctului miocardic de 3.8%, iar la persoanele >60 de ani (5071185 persoane evaluate) - o prevalența globală a infarctului miocardic de 9.5% [189].

În actualul studiu, diabetul zaharat, care a afectat preponderent vârstnicii control ($_{Control<60}$: 4.8% vs. $_{Control>60}$: 13.9%), a afectat proporții similare, inclusiv de pacienți tineri din cadrul grupului BP ($_{BP<60}$: 21% (29) vs. $_{BP>60}$: 23.2% (60), Df=1, p=0.705) (Figura 6.9).

Există dovezi puternice, că diabetul zaharat și boala Parkinson ar putea fi conectate. Cercetările au arătat, că persoanele cu diabet de tip 2, au un risc crescut de a dezvolta boala Parkinson, riscul fiind și mai mare pentru cei care au avut diabet zatarat tip 2 timp de mai mult de 10 ani, determinând prognosticul și progresia simptomelor parkinsoniene [151].

Figura 6.9. Factori de risc vascular semnificativ diferiți în funcție de categoria de vârstă doar la subiecții-control, (%).

Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), nici la pacienții cu BP, nici la grupul control, pentru: boala renală cronică ($_{BP<60}$: 3.6% (5) vs. $_{BP>60}$: 2.3% (6), Df=1, p=0.525; $_{Control<60}$: 0% (0) vs. $_{Control>60}$: 1% (2), Df=1, p=0.550), fibrilația arială ($_{BP<60}$: 11.6% (16) vs. $_{BP>60}$: 9.3% (24), Df=1, p=0.183; $_{Control<60}$: 4.8% (5) vs. $_{Control>60}$: 9.4% (19), Df=1, p=0.183), boala coronariană ($_{BP<60}$: 5.8% (8) vs. $_{BP>60}$: 5% (13), Df=1, p=0.757; $_{Control<60}$: 8.7% (9) vs. $_{Control>60}$: 5% (10), Df=1, p=0.657), boala mentală severă ($_{BP<60}$: 1.4% (2) vs. $_{BP>60}$: 2.7% (7), Df=1, p=0.725; $_{Control<60}$: 0% (0) vs. $_{Control>60}$: 1% (2), Df=1, p=0.550), tratamentul antipsihotic ($_{BP<60}$: 0.7% (1) vs. $_{BP>60}$: 1.9% (5), Df=1, p=0.669; $_{Control<60}$: 0% (0) vs. $_{Control>60}$: 1.5% (3), Df=1, p=0.554), dislipidemie ($_{BP<60}$: 55.1% (76) vs. $_{BP>60}$: 57.1% (148), Df=1, p=0.750; $_{Control<60}$: 34.6% (36) vs. $_{Control>60}$: 40.6% (82), Df=1, p=0.324), AVC ($_{BP<60}$: 11.6% (16) vs. $_{BP>60}$: 16.2% (42), Df=1, p=0.236; $_{Control<60}$: 4.8% (5) vs. $_{Control>60}$: 9.9% (20), Df=1,

p=0.185) și obezitate ($_{BP<60}$: 34.1% (8) vs. $_{BP>60}$: 31.3% (81), Df=1, p=0.635; $_{Control<60}$: 19.2% (20) vs. $_{Control>60}$: 21.8% (44), Df=1, p=0.787).

Deși, numărul de factori de risc vascular per subiect a fost semnificativ mai mare la pacienții BP după 60 ani, comparativ cu pacienții BP până 60 ani; iar scorul QRISK3 a fost semnificativ mai mare la subiecții după 60ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control; riscurile relative au fost similare între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), atât la pacienții cu BP, cât și la pacienții grupului control ($_{BP<60}$: 2.63±5.96 vs. $_{BP>60}$: 1.86±3.38, p=0.107; $_{Control<60}$: 1.47±1.32 vs. $_{Control>60}$: 1.59±2.25, p=0.551) (Tabelul 6.4).

Tabelul 6.4. Diferențele numerice ale factorilor de risc vascular per subiect, scorului QRISK3 și ale riscului relativ la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, stratificați pe categorii de vârste

	BP (nr=397)			Control (nr=306)		
	< 60 ani	**> 60 ani**	**p**	**< 60 ani**	**> 60 ani**	**p**
	media±ES	media±ES		media±ES	media±ES	
Numărul FRV	3.15±2.13	3.65±1.97	**0.015**	2.22±1.67	2.44±1.77	0.068
Scorul QRISK 3	13.65±17.46	18.59±12.34	**0.000**	7.06±3.68	18.44±21.96	**0.000**
Risc relativ$_{QRISK3}$	2.63±5.96	1.86±3.38	0.107	1.47±1.32	1.59±2.25	0.551

Riscul cardiovascular relativ scăzut (<10%) a predominat la pacienții până la 60 ani, atât ai grupului BP, cât și ai grupului control ($_{BP<60}$: 56.1% (76), $_{BP>60}$: 20.8% (54); $_{Control<60}$: 80.8% (84), $_{Control>60}$: 25.7% (52). La subiecții după 60 ani, a predominat riscul moderat (10-20%) ($_{BP<60}$: 22.5% (31), $_{BP>60}$: 42.9% (111), Df=1, p=0.000; $_{Control<60}$: 18.3% (19), $_{Control>60}$: 44.1% (89) și crescut (>20%) ($_{BP<60}$: 22.5% (31), $_{BP>60}$: 36.3% (94); $_{Control<60}$: 1% (1), $_{Control>60}$: 30.2% (61), atât ai grupului BP, cât și ai grupului control (Df=, p=0.000) (Figura 6.10).

Figura 6.10. Categoriile de risc vascular, în funcție de vârstă, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control, (%).

Deci, în rezultatul stratificării pe categorii de vârste a pacienților cu BP și a subiecților grupului control, s-a constatat, că factorii de risc vascular au fost prezenți la majoritatea pacienților cu BP și la majoritatea pacienților lotului control, fără diferențe semnificatve între categoriile de vârste examinate. Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: fumat și numărul de factori de risc vascular per subiect; pacienții BP până la 60 ani au fumat statistic semnificativ mai frecvent decât pacienții BP după 60 ani; numărul de factori de risc vascular per subiect a fost semnificativ mai mare la pacienții BP după 60 ani comparativ cu pacienții BP până la 60 ani. Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), la pacienții cu BP, și la subiecții de control s-au determinat pentru: HTA, ateroscleroză, scorul QRISK3; semnificativ mai mulți subiecți după 60 ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control au suferit de HTA și ateroscleroză; scorul QRISK3 a fost semnificativ mai mare la subiecții după 60 ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control. Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP) s-au determinat pentru: migrenă, atrita reumatoidă, tratamentul steroid regulat, DZ și IM; atrita reumatoidă și tratamentul steroid regulat s-au întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții până la 60 ani. În timp ce DZ s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la pacienții după 60 ani, IM s-a înregistrat mai frecvent la subiecții până la 60 ani ai lotului control. Deși, numărul de factori de risc vascular per subiect a fost semnificativ mai mare la pacienții BP după 60 ani, în comparație cu pacienții BP până la 60 ani, iar Scorul QRISK3 a fost semnificativ mai mare la subiecții după 60 ani, atât din grupul BP, cât și din grupul control; riscurile relative au fost similare între categoriile de vârstă (până la 60 ani vs. după 60 ani), atât la pacienții cu BP, cât și la subiecții-control. Riscul relativ scăzut (<10%) a predominat la pacienții până la 60 ani, atât ai grupului BP, cât și ai grupului control, iar la pacienții după 60 ani, a predominat riscul moderat (10-20%) și crescut (>20%), atât ai grupului BP, cât și ai grupului control.

Sinteza capitolului 6:

În comparație cu pacienții lotului control, pacienții cu BP semnificativ mai frecvent au avut factori de risc vascular și număr de factori de risc vascular per subiect semnificativ mai mare. Pacienții cu BP semnificativ mai frecvent au suferit de HTA, DZ, dislipidemie, ateroscleroză cerebrală stenozantă, AVC, obezitate, fibrilație atrială, migrenă și boală renală cronică; și au avut istoric familial pozitiv pentru AVC și IM. Ei semnificativ mai rar au avut IM și semnificativ mai rar au fumat.

În rezultatul stratificării pe sexe a pacienților cu BP și a pacienților grupului control, s-a stabilit, că factorii de risc vascular au fost frecvent întâlniți în ambele grupuri, fără diferențe semnificative între sexe. Diferențe semnificative între sexe, identificate doar la pacienții cu BP, au fost constatate pentru: boală renală cronică, artrită reumatoidă și tratament steroidian regulat – mai frecvente la femei; și ateroscleroză stenozantă – mai frecventă la bărbați. Diferențe semnificative comune ambelor grupuri (BP și control) au fost identificate pentru: migrenă – mai frecventă la femei; și pentru fumat – mai frecvent la bărbați. Diferențe semnificative între sexe doar în grupul control au fost observate pentru: fibrilație atrială, boală coronariană, infarct miocardic și AVC – mai frecvente la bărbați; și numărul total de factori de risc vascular și scorul QRISK3 – semnificativ mai mari la bărbați. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între sexe în niciun grup pentru: HTA, DZ, dislipidemie și tratament antipsihotic. Riscul relativ a fost semnificativ mai mare la femeile cu BP, fără diferențe între sexe în grupul control. Riscul relativ scăzut (<10%) a fost mai rar la bărbați, iar riscul moderat (10–20%) și crescut (>20%) a fost mai frecvent la bărbați, atât în grupul BP, cât și în cel control. Prezența diferențelor inter-sex doar la grupul control sau doar la grupul BP ar putea indica o interferență între procesele neurodegenerative și cele vasculare, cu influență ulterioară asupra căilor de reglare homeostatică diferențiată pe sexe.

În rezultatul stratificării pe categorii de vârste a pacienților cu BP și a grupului control, s-a constatat că factorii de risc vascular au fost prezenți la majoritatea pacienților cu BP și la majoritatea pacienților lotului control, fără diferențe semnificative între categoriile de vârste examinate. Diferențe semnificative legate de vârstă au fost identificate: doar în grupul BP, pentru fumat (mai frecvent <60 ani) și pentru numărul de factori de risc per subiect (mai mare >60 ani); în ambele grupuri, pentru hipertensiune arterială, ateroscleroză și scorul QRISK3, toate mai prevalente sau mai ridicate la vârste >60 ani; doar în grupul control, pentru migrenă, artrită reumatoidă, tratament steroidian (mai frecvente <60 ani), diabet zaharat (mai frecvent >60 ani) și infarct miocardic (mai frecvent <60 ani). Riscul relativ nu a prezentat diferențe semnificative între categoriile de vârstă a ambelor grupuri. Riscul relativ scăzut (<10%) a predominat la subiecții <60 ani, iar riscurile moderat (10–20%) și crescut (>20%) au predominat la cei >60 ani, atât în grupul BP, cât și în grupul control. Prevalența înaltă a unor factori de risc vascular (DZ, migrena), inclusiv la vârste tinere a pacienților BP (contrar datelor cunoscute pentru populația generală), ar putea indica implicațiile lor patogenetice în apariția neurodegenerării din boala Parkinson.

7. STUDIUL MODIFICĂRILOR CEREBROVASCULARE LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON

Relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară este complexă și bilaterală, fiind mediată prin diverși factori. Aceștea pot acționa ca și mediatori sau facilitatori. Prezentarea clinică a bolii cerebrovasculare poate fi estompată, iar prezentarea ei imagistică poate corela cu aspecte de gravitate a bolii Parkinson. Pentru completarea obiectivelor cercetării a fost elaborat și realizat un studiu complex, comparativ, al manifestărilor neuroimagistice ale pacienților cu boală Parkinson și ale subiecților-control sănătoși, ajustați după vârstă și sex.

7.1 Metodologia studiului

Tipul studiului – studiu observational, analitic, caz control.

Metoda de colectare a cazurilor – Au fost analizați 160 pacienți cu boală Parkinson, în baza criteriilor de includere / excludere și a acordului la cercetare; și 555 subiecți-control de vârste și sex similare.

Criterii de includere pentru pacienți:

1. Diagnostic de boală Parkinson
2. Examinare neuroimagistică disponibilă / acordul de a efectua examinare neuroimagistică

Criterii de includere pentru subiecții-control:

1. Examinare neuroimagistică disponibilă
2. Selectare randomizată din lista de pacienți conform criteriului de vârstă
3. Diagnostic de trimitere – patologii non-structurale ale creierului
4. Absența criteriilor de excludere

Criterii de excludere pentru pacienți:

1. Aspect imagistic de formațiune de volum

Criterii de excludere pentru subiecții-control:

1. Diagnostic de trimitere la examinarea IRM de proces de volum intracerebral
2. Diagnostic de trimitere la examinarea IRM de accident vascular cerebral
3. Aspect imagistic de formațiune de volum

Loturi de studiu: (1) pacienți BP și (2) subiecți-control

Metodele de cercetare:

Metoda neuroimagistică – pacienții au fost supuși examinării prin IRM cerebrală 1.5 Tesla (General Electric, SIGNA EXPLORER G3, 16-channel high-resolution head/neck coil), utilizând câteva protocoale de examinare, cu următoarele caracteristici tehnice:

- 3D T1-weighted (pixel size 1x1, BW/Pixel 325.5, No Phase Wrap 1.0, NEX 1.0, Bandwidth 41.67, flip angle (FA) = 12◦, field of view (FOV) = 25 cm × 25 cm, matrix = 256 × 256, and 2.0 mm slice thickness without slice gap);
- T2-weighted (axial T2 FSE, pixel size 0.8x0.9, BW/Pixel 166.7, No Phase Wrap 1.0, NEX 2.0, Bandwidth 25, Auto refocus flip angle (FA) = 160, field of view (FOV) = 23 cm × 23 cm, matrix = 300 × 260, and 3.0 mm slice thickness without slice gap, Auto TR 7946, TE=102);
- 3D fluid-attenuated inversion recovery cu saturația grăsimii (3D T2 FLAIR Cube HyperSense, pixel size1x1.1, BW/Pixel 390.6, No Phase Wrap 1.0, NEX 1.0, Bandwidth 50, Echo Train Length 140, field of view (FOV) = 25 cm × 25 cm, matrix = 256 × 224, and 1.8 mm slice thickness without slice gap, TR 6500);
- diffusion-weighted imaging (pixel size 2.0x1.8, field of view (FOV) = 26 cm × 26 cm, matrix = 128 × 146, and 4.0mm slice thickness without slice gap, NEX for T2 1.0, b value = 0, 1000, optimized TE, Auto TR 9579);
- SWAN susceptibility- weighted imaging (pixel size 0.8x0.9, BW/Pixel 195.3, Bandwidth 31.25, flip angle (FA) = 25◦, field of view (FOV) = 24 cm × 24 cm, matrix = 320 × 256, and 4.0 mm slice thickness without slice gap);
- 3D T1-weighted (pixel size 1x1, BW/Pixel 325.5, No Phase Wrap 1.0, NEX 1.0, Bandwidth 41.67, flip angle (FA) = 12◦, field of view (FOV) = 25 cm × 25 cm, matrix = 256 × 256, and 2.0 mm slice thickness without slice gap);
- T1-weighted with Fat Saturation (pixel size 1.1x1.1, BW/Pixel 279, Echo spacing 9.1, NEX 3.0, Bandwidth 31.25, Refocus flip angle (FA) = 160, field of view (FOV) = 24 cm × 24 cm, matrix = 224 × 224, and 4.0 mm slice thickness without slice gap).

Metoda ***neuroimagistică tradițională*** a servit pentru determinarea:

- *Prezenței* leziunilor vasculare cerebrale macrostructurale (vizibile la IRM tradițională);
- *Tipului* leziunilor vasculare cerebrale macrostructurale;
- *Severității* leziunilor vasculare cerebrale macrostructurale;
- *Amplasării* leziunilor vasculare cerebrale macrostructurale în regiuni strategice / non-strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului.

Metoda ***neuroimagistică prin difuzie*** a servit pentru determinarea indicatorilor ischemiei cronice, non-vizibile la IRM tradițională:

- Coeficientului de difuzie DWI;
- Coeficientului aparent de difuzie ADC.

Calculul numărului minim de pacienți necesari:

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul ”StatCalc - Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, diferența de rezultat pentru prezența leziunilor imagistice neurovasculare; la pacienți cu și fără boală Parkinson în mediu este de 26.0% [21], RR=2, raport dintre loturi – 1:1. Rezultat: valoarea calculată este de 124, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%, mărimea lotului ajustat =136.

Pentru cercetare sunt necesare două loturi: lotul de cercetare – minim *136 de pacienți cu boală Parkinson* și lotul control – minim *136 subiecți-control*cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

7.2 Caracteristica generală a lotului de studiu

În lotul de studiu neuroimagistic, alcătuit din 160 (22.4%) pacienți cu boală Parkinson și 555 (77.6%) subiecți non-boală Parkinson, cu vârsta medie 62.29±10.87 ani, leziunile vasculare macrostructurale (vizibile neuroimagistic) s-au determinat imagistic la 534 (74.7%) dintre subiecții cercetați (Figura 7.1).

Figura 7.1. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale în lotul de studiu neuroimagistic, (%).

Cu accident vascular cerebral (sechele) au fost înregistrați 22 (3.1%) participanți la studiu, cu lacune - 47 (6.6%) dintre participanții la studiu; focarele gliotice au fost determinate la 358 (50.1%) dintre cei examinați; dilatările spațiilor perivasculare au fost determinate la 288 (40.3%), iar microhemoragiile - la 24 (3.4%) subiecți cercetați; adâncirea fisurilor cerebrale (atrofia externă) s-a constatat la 356 (49.8%), iar dilatarea sistemului ventricular – la 207 (29.0%) dintre toți subiecții investigați (Figura 7.2). Scorul total de afectare a vaselor mici (SVD) a fost de 0.41 ± 0.69 p.

Figura 7.2. Tipurile de leziuni vasculare macrostructurale examinate, (%).

Printre subiecții cu accident vascular cerebral (sechele), acesta a fost determinat: în circulația anterioară (teritoriul ACA și ACM) - la 18 (2.5%) subiecți, în circulația posterioară – la 6 (0.8%) subiecți, iar în ambele circulații (anterioară și posterioară) – la 3 (0.4%) subiecți.

Lacunele au fost determinate: în substanța alba profundă frontală – la 29 (4.1%), parietală – la 18 (2.5%), temporală – la 13 (1.8%), occipitală – la 17 (2.4%) și sublobară – la 22 (3.1%) subiecți; și în substanța albă periventriculară – la 23 (3,2%) dintre subiecții cercetați.

Focarele gliotice au fost localizate: în substanța alba profundă – la 329 (45.9%) subiecți, în substanța albă periventriculară – la 290 (34.8%) subiecți, cu ambele localizări (substanța alba profundă și substanța alba periventriculară) s-a intâlnit la 267 (37.3%) dintre subiecții cercetați.

Variantele de localizare ale leziunilor vasculare cerebrale în lotul neuroimagistic sunt prezentate în Figura 7.3.

Figura 7.3. Variantele de localizare ale leziunilor vasculare cerebrale în lotul neuroimagistic, (%).

7.3 Analiza comparativă a modificărilor cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control

Vârstele pacienților cu BP și ale subiecților control din această cercetare au fost similare: 61.79±9.22 vs. 62.43±11.31 (p>0.05) ani.

Primul obiectiv al acestui studiu a fost de a stabili care este frecvența *leziunilor vasculare macrostructurale (vizibile imagistic)* în lotul de studiu și în lotul control. Astfel, această cercetare a constatat că leziunile vasculare macrostructurale s-au obiectivizat la cea mai mare parte dintre toți subiecții cercetați: 85.6% (137) din pacienții cu BP și 71.5% (397) din subiecții-control, fără diferență statistic semnificativă între cele două loturi (p>0.05) (Figura 7.4).

Figura 7.4. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale în loturile: BP și Control, (%).

Al doilea obiectiv al studiului a fost determinarea *ponderii diferitor tipuri* de leziuni vasculare macrostructurale întâlnite. Astfel au fost examinate frecvența prezenței accidentelor vasculare cerebrale, lacunelor, focarelor gliotice, dilatării spațiilor perivasculare Robin Virhov, microhemoragiilor, adâncirii fisurilor cerebrale și a dilatării sistemului ventricular.

Pentru studiul localizării AVC, a fost utilizată clasificarea de localizare Oxfordshire Community Stroke Project. Accidentele vasculare cerebrale TACI (total anterior circulation infarction) și PACI (partial anterior circulation infarction) ale acestei clasificări, au fost comasate și au definit AVC ale circulației anterioare, cuprizând teritoriile arterei cerebrale anterioare (ACA) și ale arterei cerebrale medii (ACM). Accidentele vasculare cerebrale POCI (posterior circulation infarction) – au definit AVC de circulație posterioară. Accidentele vasculare cerebrale LACI (lacunar infarction) au fost studiate separat, ele nu au fost incluse în categoria accidente vasculare, ci în categoria lacune intracerebrale.

În așa mod, semnificativ mai frecvent decât la subiecții-control, la pacienții cu BP s-au determinat: accidentele vasculare cerebrale ischemice ($_{BP}$: 16 (10.0%) vs. $_{Control}$: 6 (1.1%), Df=1, p=0.000), infarctele lacunare (lacunele intracerebrale) ($_{BP}$: 25 (15.6%) vs. $_{Control}$: 22 (4.0%), Df=1,

p=0.000), focarele gliotice ($_{BP}$: 106 (63.3%) vs. $_{Control}$: 254 (45.8%), Df=1, p=0.000), dilatarea spațiilor Virhov Robin ($_{BP}$: 90 (56.3%) vs. $_{Control}$: 198 (35.7%), Df=1, p=0.000) și atrofia cerebrală externă ($_{BP}$: 118 (73.8%) vs. $_{Control}$: 238 (42.9%), Df=1, p=0.000). Comparabile între grupuri au fost: atrofia cerebrală internă ($_{BP}$: 51 (31.9%) vs. $_{Control}$: 156 (28.1%), Df=1, p=0.374) și microhemoragiile ($_{BP}$: 9 (5.6%) vs. $_{Control}$: 15 (2.7%), Df=1, p=0.082) (Figura 7.5).

Figura 7.5. Modificările cerebrovasculare identificate în loturile de cercetare, (%).

La pacienții cu accident vascular cerebral, a fost studiată localizarea lor – în circulația anterioară (teritoriul ACA și ACM), în circulația posterioară sau ambele localizări. Astfel, accident vascular în circulația anterioară (teritoriul ACA și ACM) au avut 15 (9.4%) pacienți BP și 3 (0.5%) subiecți din lotul control – AVC $_{TACI}$ au avut 5 (3.1%) pacienți cu BP și 0% (0) subiecți-control (Df=1, p=0.000), AVC $_{PACI}$ au avut 10 (6.3%) pacienți BP și 3 (0.5%) subiecți-control (Df=1, p=0.000) . În circulația posterioară au avut accident vascular cerebral 4 (2.5%) pacienți BP și 2 (0.4%) subiecți-control, Df=1, p=0.025. Accident vascular cerebral concomitent în ambele circulații (anterioară și posterioară) s-a constatat doar în lotul pacienților cu BP – 3 (1.9%) pacienți. De asemeni, exclusiv la pacienții cu BP a fost determinat AVC $_{TACI}$ (3.1%) pacienți. Frecvențele de distribuție, conform teritoriilor vasculare, ale accidentelor vasculare ischemice, la pacienții cu BP și la subiecții-control sunt reprezentate în Figura 7.6.

Figura 7.6. Frecvențele de distribuție, conform teritoriilor vasculare, ale accidentelor vasculare ischemice, la pacienții cu BP și la subiecții-control, (%).

Deci, toate localizările AVC au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu BP versus control, iar localizarea combinată (în circulația anterioară și posterioară) s-a determinat doar la pacienții cu BP ai acestui studiu.

De asemeni, a fost examinată localizarea accidentelor vasculare cerebrale în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului. Se cunoaște că infarctul extins de lob frontal este considerat strategic pentru dezvoltarea parkinsonismului. Astfel, accident vascular extins de lob frontal (TACI), a fost determinat doar în grupul pacienților cu BP – 5 (3.1%) pacienți.

În cadrul grupului de pacienți cu BP, semnificativ mai frecvente au fost accidentele vasculare în circulația anterioară (Circulația anterioară: 15 (9.4%) vs. Circulația posterioară: 4 (2.5%) vs. Circulația anterioară și posterioară: 3 (1.9%), Df=1, p1/2<0.001, Df=1, p1/3<0.001, Df=1, p2/3>0.05) (Figura 7.7).

Figura 7.7. Frecvențele de distribuție, conform teritoriilor vasculare, ale accidentelor vasculare ischemice, la pacienții cu boală Parkinson, (%).

Deci, accidentele vasculare ale pacienților cu BP din acest studiu, semnificativ mai frecvent au fost constatate în circulația anterioară, iar infarct strategic extins de lob frontal, au avut doar pacienții cu BP din acest studiu.

Infarctele lacunare (lacune intracerebrale) au fost constatate la 25 (15.6%) dintre pacienții cu BP și la 22 (4.0%) dintre subiecții-control (Df=1, p=0.000). În substanța alba profundă, ele au fost determinate la 24 (15.0%) pacienți cu BP și la 7 (1.3%) subiecți-control, (Df=1, p<0.001). În substanța alba periventriculară (structurile limbice), infarctele lacunare au fost determinate la 20 (12.5%) dintre pacienții cu BP și la 16 (2.9%) subiecți-control (Df=1, p<0.001). Ambele localizări ale infarctelor lacunare - în substanța alba profundă și periventriculară - au fost constatate la 18 (11.25%) pacienți cu BP și 2 (0.36%) pacienți din lotul control (p<0.001).

Frecvențele de distribuție a lacunelor în substanța albă profundă și periventriculară la pacienții cu BP și la subiecții-control este prezentată în Figura 7.8.

Figura 7.8. Frecvențele de distribuție a lacunelor în substanța albă profundă și periventriculară la pacienții cu BP și la subiecții-control, (%).

Deci, au fost determinate diferențe statistic semnificative pentru frecvența lacunelor cu toate localizările studiate, la pacienții cu BP, acestea fiind semnificativ mai frecvente, versus control.

În cadrul grupului de pacienți cu BP, nu s-au determinat diferențe statistic semnificative pentru localizările lacunelor (Lacune în substanța albă profundă: 24 (15%) vs. Lacune în substanța albă periventriculară: 20 (12.5%), Lacune în substanța albă profundă și periventriculară: 18 (11.25%), Df=1, p1/2>0.05, Df=1, p1/3>0,05,

Df=1, p2/3>0.05). În același timp, în grupul control, lacunele din substanța albă periventriculară au fost semnificativ mai frecvente (Lacune în substanța albă profundă: 7 (1.3%) vs. Lacune în substanța albă periventriculară 16 (2.9%) vs. Lacune în substanța albă profundă și periventriculară: 2 (0.36%), Df=1, p1/2>0.05, Df=1, p1/3>0,05, Df=1, p2/3>0.000).

Figura 7.9. Localizările lacunelor în interiorul grupurilor BP și control, (%).

Lacune frontale s-au constatat la 20 (12.5%) vs. 9 (1.62%), (p<0.001); lacune parietale – 15 (9.37%) vs. 3 (0.54%), (p<0.0001); lacune occipitale – 17 (10.62%) vs. 17 (3.06%), (p<0.01); lacune temporale – 13 (8.12%) vs. 13 (2.34%), (p<0.05); lacune sublobare – 13 (8.12%) vs. 9 (1.62%), (p<0.01) pacienți.

În studiu au fost determinați pacienți cu localizări multiple ale infarctelor lacunare. Numărul de localizări ale infarctelor lacunare per pacient este prezentat în Tabelul 7.1.

Tabelul 7.1. Numărul de localizări ale infarctelor lacunare per pacient

	Pacienți cu boală Parkinson, nr=160 nr (%)	**Subiecți-control, nr=555**	**p**
1 localizare (nr (%))	5 (3.13)	17 (3.06%)	p<0.0001
2 localizări (nr (%))	2 (1.25%)	4 (0.72%)	p>0.05
3 localizări (nr (%))	3 (1.88%)	1 (0.18%)	p>0.05
4 localizări (nr (%))	6 (3.75%)	0 (0 %)	p<0.01
5 localizări (nr (%))	5 (3.13%)	0 (0 %)	p<0.01
6 localizări (nr (%))	4 (2.5%)	0 (0 %)	p<0.01

În cadrul grupului control, semnificativ mai frecvent a fost determinată o singură localizare a lacunelor. Câte două și trei localizări ale lacunelor au fost determinate în mod similar, în cadrul grupului de pacienți cu BP și în cadrul grupului control. Doar în lotul pacienților cu BP au fost constatate cazuri de patru și mai multe localizări ale infarctelor lacunare.

Numărul mediu de infarcte lacunare per pacient a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP, comparativ cu subiecții-control – 6.68±4.10 vs. 1.57±0.99, p=0.000.

Pentru infarctele lacunare a fost studiată plasarea lor în structurile considerate strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului - globul palid extern (GPe), substantia nigra pars compacta

(SNc) și nucleul ventrolateral al talamusului (VLtalam). La nici un subiect (pacient cu BP sau subiect-control) nu au fost determinate lacune în GPe. Doar la pacienții cu BP au fost determinate lacune plasate strategic în SNc – 2 (1.3%) și în VLtalam – 4 (2.5%) pacienți (Figura 7.10); toți acești pacienți au avut doar o regiune strategică afectată – SNc sau VLtalam.

Figura 7.10. Localizarea lacunelor în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului la pacienții cu BP și subiecții-control, (%).

Analizând cele expuse mai sus, putem constata că la pacienții cu BP din acest studiu, comparativ cu lotul control, accidentele vasculare cerebrale (sechele), precum și infarctele lacunare, s-au întâlnit statistic semnificativ mai frecvent. În același timp, doar la pacienții cu BP, atât accidentele vasculare, cât și infarctele lacunare, au fost constatate în regiuni considerate strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului – infarct extins de lob frontal, lacune în SNc și lacune în VLtalam. De asemeni, doar la pacienții cu BP au fost înregistrate infarcte lacunare cu localizări multiple (≥ 4), iar la un număr semnificativ mai mare de pacienți cu BP, versus control, au fost stabilite lacune, atât în substanța alba profundă, cât și în cea periventriculară. În plus, numărul de infarcte lacunare per pacient, a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții cu BP, versus control.

Focare gliotice au fost constatate la 66.3% (106) pacienți cu BP și la doar la 45.8% (255) dintre subiecții-control, cu diferență statistic semnificativă (Df=1, p=0.000). În substanța alba profundă, focarele gliotice au fost găsite la 46.9% (75) pacienți BP și 45.8% (255) subiecți-control (Df=1, p=0.857). În substanța alba periventriculară focare gliotice au avut 53.1% (86) pacienți cu BP și 30.8% (171) subiecți din lotul control (Df=1, p=0.000). Focare gliotice cu ambele localizări (substanța alba profundă și substanța alba periventriculară) au avut 33.8% (54) pacienți BP și 23.1% (128) subiecți-control (Df=1, p=0.007). Localizarea focarelor gliotice la pacienții cu BP și la subiecții-control este reprezentată în Figura 7.11.

Figura 7.11. Localizarea focarelor gliotice la pacienții cu BP și la subiecții-control, (%).

Deci, pacienții cu BP și subiecții-control au avut FG în substanța albă profundă similar de frecvent. FG în substanța albă periventriculară și FG cu ambele localizări au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu BP, în comparație cu subiecții-control.

În interiorul grupului BP, focarele gliotice cel mai frecvent (statistic semnificativ) s-au localizat în substanța alba periventriculară (FG în substanța albă profundă: 46.9% (75) vs. FG în substanța albă periventriculară: 53.1% (86) vs. FG în substanța albă profundă și periventriculară: 33.8% (54), p ½ >0.05, p 1/3 >0.05, p 2/3 <0.001); iar la pacienții din lotul control – focarele gliotice cel mai frecvent (statistic semnificativ) s-au localizat în substanța alba profundă (FG în substanța albă profundă: 45.8% (255) vs. FG în substanța albă periventriculară: 30.8% (171) vs. FG în substanța albă profundă și periventriculară: 23.1% (128), p ½ <0.001, p 1/3 <0.001, p 2/3 <0.01). Repartizarea FG în substanța albă profundă și periventriculară în interiorul grupurilor BP și Control este reprezentată în Figura 7.12.

Figura 7.12. Repartizarea focarelor gliotice din substanța albă profundă și din substanța albă periventriculară în interiorul grupurilor BP și Control, (%).

Pentru focarele gliotice a fost determinată severitatea afectării conform scalei Fazekas pentru fiecare dintre regiunile afectate: substanța albă periventriculară și substanța alba profundă.

Focarele gliotice în *substanța albă profundă* au avut o severitate similară în grupurile de studiu. În structura severității focarelor gliotice din substanța alba profundă, atât la pacienții BP, cât și la subiecții-control, a predominat gradul ușor (Fazekas I) de severitate, urmat de gradul mediu (Fazekas II) și gradul sever (Fazekas III), fără diferențe statistic semnificative între grupurile de studiu ($_{\text{BP Fazekas I}}$: 39 (24.4%), $_{\text{BP Fazekas II}}$: 27 (16.9%), $_{\text{BP Fazekas III}}$: 9 (5.6%), $_{\text{BP Fazekas 0}}$: 85 (53.1%) vs. $_{\text{Control Fazekas I}}$: 141 (25.4%), $_{\text{Control Fazekas II}}$: 92 (16.6%), $_{\text{Control Fazekas III}}$: 22 (4%), $_{\text{Control Fazekas 0}}$: 300 (54.1%); Df=3, p=0.060).

Focarele gliotice periventriculare au fost semnificativ mai severe la pacienții cu BP, comparativ cu cele ale subiecților-control (Df=3, p=0.000). În structura severității focarelor gliotice periventriculare prezente la pacienții cu BP, a predominat gradul mediu (Fazekas II) de severitate; urmat de gradul mic (Fazekas I), apoi – de gradul sever (Fazekas III) ($_{\text{BP Fazekas I}}$: 29 (15.0%), $_{\text{BP Fazekas II}}$: 43 (26.9%), $_{\text{BP Fazekas III}}$: 19 (11.9%), $_{\text{BP Fazekas 0}}$: 74 (46.3%). În structura severității focarelor gliotice periventriculare prezente la subiecții-control, statistic semnificativ au predominat gradele ușor (Fazekas I) și mediu (Fazekas II) de severitate ($_{\text{Control Fazekas I}}$: 93 (16.8%), $_{\text{Control Fazekas II}}$: 63 (11.4%), $_{\text{Control Fazekas III}}$: 15 (2.7%), $_{\text{Control Fazekas 0}}$: 384 (69.2%) . Analizând aceste date, constatăm o încărcătură semnificativ mai mare la pacienții cu BP a focarelor gliotice periventriculare, cu grad mediu de severitate, comparativ cu subiecții-control. (Figura 7.13).

Figura 7.13. Severitatea focarelor gliotice la pacienții cu BP și la subiecții-control, (%).

A fost analizată localizarea focarelor gliotice în structurile cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului (Figura 7.14). Astfel s-a constatat că focare gliotice plasate strategic au avut 11.88% (19) pacienți cu BP, versus 3.24% (18) subuecți control (Df=1, p=0.006). În GPe au avut focare gliotice 10.0% (16) pacienți BP și 2% (11) subiecți-control (p>0.05). În SNc au avut focare gliotice exclusiv pacienții cu BP - 1.3% (2) pacienți. În VLtalam au avut focare gliotice 0.6% (1) pacienți cu BP versus 1.3% (7) subiecți-control (Df=1, p=0.691), fără diferență statistic semnificativă între grupuri.

Figura 7.14. Localizarea focarelor gliotice în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului la pacienții cu BP și subiecții-control, (%).

În subgrupul pacienților cu BP și localizare strategică a focarelor gliotice, a fost statistic semnificativ mai frecventă localizarea acestora în GPe ($p<0.001$).

Astfel, la pacienții acestui studiu au fost constatate semnele imagistice ale afectării vasculare: accidente vasculare cerebrale, infarcte lacunare, focare de glioză ischemică în substanța albă, dilatarea spațiilor perivasculare și microhemoragii, dar și semne de atrofie cerebrală, cu diferență statistic semnificativă pentru: accidentele vasculare cerebrale, lacunele intracerebrale, focarele gliotice, dilatarea spațiilor perivasculare și atrofia cerebrală externă, acestea constatându-se mai frecvent la pacienții cu BP, comparativ cu subiecții non-boală Parkinson examinați.

În baza prezenței și gradului de afectare vasculară (număr și severitate de lacune, focare gliotice și dilatare a spațiilor perivasculare), a fost calculat *scorul total de afectare a vaselor mici*. Astfel, scorul total de afectare a vaselor mici a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții cu BP comparativ cu subiecții din lotul control – 0.27±0.50 vs. 0.087±1.02, $p=0.000$, ceea ce denotă o afectare mai severă a vaselor mici la pacienții cu BP ai acestui studiu, versus subiecții-control.

Prin IRM convențională au fost efectuate măsurări dimensionale ale anumitor regiuni / structuri cerebrale.

În regimul T1w, pe linia mediosagitală, a fost măsurată lățimea SNc (mm), aria pontină și mezencefalică (cm^2); și a fost calculat raportul arie pontină / arie mezencefalică. Așa cum este de așteptat, la pacienții cu BP, au fost determinate valori statistic semnificativ mai mici, comparativ cu subiecții de control ai acestui studiu, pentru aria pontină, aria mezencefalică și raportul arie pontină / arie mezencefalică. Valorile dimensionale mai mici corespund cu conceptul de implicare patogenetică a mezencefalului în dezvoltarea bolii Parkinson. Valorile semnificativ mai mici ale lățimii SNc sunt în acord cu substratul morfologic al bolii Parkinson, acestea fiind semnificativ mai mici la pacienții cu BP comparativ cu cei din lotul control (Tabelul 7.2).

Tabelul 7.2. Măsurări cantitative IRM la pacienții cu boală Parkinson și subiecții-control

Parametru neuroimagistic	**Pacienți cu boală Parkinson**	**Subiecți-control**	**p**
Lățimea SNpc (mm, media±ES)	2.331±0.456	2.409±0.406	0,038
Aria pontină (cm2, media±ES)	5.00±0.77	8.42±40.03	0.045
Aria mezencefal (cm2, media±ES)	1.40±0.178	2.815±14.80	0.025
Raport arie pontina vs. arie mezencefal (media±ES)	0.286±0.053	0.313±0.126	0.008

De asemeni, la subiecții acestei cercetări, a fost determinată intensitatea SN dorsale (UI – unități de intensitate) în regimul SWI (IRM susceptibilitate). La pacienții cu BP cercetați, valorile intensității SN dorsale au fost semnificativ mai mari, comparativ cele ale pacienților din lotul control, ceea ce reprezintă o trăsătură specifică a bolii Parkinson:

	BP	**Control**	**p**
Intensitatea SN dorsal în SWI (UI, media±ES)	51.67±14.87	38.63± 11.11	0.000

La subiecții acestui studiu au fost efectuate nu doar măsurări cantitative, utilizând IRM convențională, dar și măsurări calitative, utilizând IRM susceptibilitate și IRM difuzie (Tabelul 7.3).

Tabelul 7.3. Măsurarea calitativă a difuzivității cerebrale la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control

Parametru neuroimagistic	**Pacienți cu boală Parkinson**	**Subiecți-control**	**p**
DWI lob frontal (mm2/s, media±ES)	289.96±425.088	517.40±263.11	**0.006**
DWI capsula interna (mm2/s, media±ES)	314.13±449.23	425.20±238.68	0.192
DWI corp calos (mm2/s, media±ES)	287.02±462.32	516.10±255.59	**0.010**
ADC lob frontal (mm2/s, media±ES)	755.84±177.89	749.41±57.72	0.481
ADC capsula interna (mm2/s, media±ES)	733.09±197.20	688.83±71.23	**0.000**
ADC corp calos (mm2/s, media±ES)	772.99±135.71	622.70±68.08	**0.000**

Utilizînd modalitatea de măsurare ROI (region of interest – regiunea de interes), de formă rotunda, cu diametrul 1 cm, plasat în regiunea corespunzătoare de țesut cerebral alb, fără includerea modificărilor cavitar-gliotice cu conținut patologic de lichid cefalo-rahidian, la toți pacienții în același loc și aceiași emisferă; au fost determinați parametrii difuzivității cerebrale – coeficientul de difuzie (DWI, mm^2/s) și coeficientul aparent de difuzie (ADC, mm^2/s). Se cunoaște că acești parametri, la pacienții cu boală Parkinson, sunt modificați în structurile nigrale și striatale, indicând creșterea difuzivității regionale, care este atribuită modificărilor atrofice din aceste structuri și care este un indicator al neurodegenerării. În scopul determinării modificărilor de difuzie, atribuite unor modificări ischemice cronice cerebrale, localizate în structuri intacte la IRM convențională, coeficientul de difuzie DWI și coeficientul aparent de difuzie ADC, au fost determinați la distanță de structurile patogenetic afectate în cadrul BP, și anume - pe traiectul tracturilor albe piramidale – în lobul frontal, capsula internă și corpul calos.

Difuzivitatea crescută, caracteristică leziunilor ischemice cronice, este redată prin DWI scăzut și ADC crescut în regiunea de interes. Astfel, la pacienții cu BP din acest studiu, au fost constatate valori DWI diminuate în toate regiunile de interes: statistic semnificativ în regiunea lobului frontal (p=0.006) și corpului calos (p=0.010); și statistic nesemnificativ în regiunea capsulei interna (p=0.192). Valorile ADC au fost statistic semnificativ crescute în regiunea capsulei interna (p=0.000) și a corpului calos (p=0.000) și statistic nesemnificativ în regiunea lobului frontal (p=0.481). Ambii indicatori ai difuzivității cerebrale – și DWI, și ADC – au fost statistic semnificativ diferiți, la pacienții cu BP în comparație cu pacienții non-BP, în regiunea corpului calos, indicând, probabil, o suferință mai mare în cadrul ischemiei cerebrale cronice a căilor asociative, în contrast cu căile cortico-spinale.

Analiza de corelație a scorului vascular total. A fost efectuată analiza de corelație a scorului vascular total în lotul general de cercetare. S-a constatat o corelație semnificativă cu valoare pozitivă între scorul vascular total și: ADC lob frontal (r=0.199, p=0.000); ADC corp calos (r=0.356, p=0.000); dar și vârsta subiecților studiați (r=0.212, p=0.000); precum și intensitatea SN dorsale în SWI (r=0.299, p=0.000).

Deci, suferința ischemică macrostructurală (vizibilă imagistic) a corelat cu suferința ischemică microstructurală (non-vizibilă imagistic), cu intensitatea neurodegenerării și cu vârsta subiecților studiați.

7.4 Analiza influienței vârstei asupra manifestărilor cerebrovasculare la pacienții cu boală Parkinson

A fost realizată *stratificarea* pe *categorii de vârstă* (V<60 ani / V>60 ani) în ambele loturi de cercetare (pacienți BP și subiecți-control), pentru a stabili: pentru care grup de cercetare, vârsta are o influență mai mare asupra manifestărilor neuroimagistice.

În rezultatul acestei stratificări, s-a constatat că în grupul control, la pacienții mai tineri de 60 ani, leziunile vasculare macrostructurale au fost semnificativ mai rare ($_{Control<60}$: 46.3% (87) vs. $_{Control>60}$: 84.5% (310), Df=1, p=0.000) și au atins semnificația statistică, indicând un posibil rol al vârstei în apariția lor.

Prin contrast, la pacienții cu BP, leziunile vasculare macrostructurale au fost foarte frecvente, inclusiv la pacienții mai tineri de 60 ani ($_{BP<60}$: 81.4% (48) vs. $_{BP>60}$: 88.1% (89), Df=1, p=0.172), fără diferență statistic semnificativă între categoriile de vârstă (Figura 7.15). Această analiză sugerează o afectare vasculară a pacienților, inclusiv tineri, cu BP, similar de frecventă celei a subiecților vârstnici non-BP, ceea ce ar putea sugera o potențială asociere a mecanismelor vasculare, de rând cu cele neurodegenerative, pentru debutul bolii Parkinson.

Figura 7.15. Frecvența leziunilor vasculare macrostructurale, în funcție de categoria de vârstă în loturile de cercetare, (%).

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: prezența AVC și a microhemoragiilor, precum și pentru localizarea focarelor gliotice în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului.

Pacienții cu boală Parkinson după 60 ani au avut AVC statistic semnificativ mai frecvent, decât pacienții cu boală Parkinson mai tineri de 60 ani ($_{BP<60}$: 3.4% (2) vs. $_{BP>60}$: 13.9% (14), Df=1, p=0.026). Pacienții cu Boală Parkinson mai tineri de 60 ani ai acestui studiu nu au avut microhemoragii intracerebrale ($_{BP<60}$: 0% (0) vs. $_{BP>60}$: 8.9% (9), Df=1, p=0.027). Doar pacienții cu BP după 60 ani au avut focare gliotice în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului ($_{BP<60}$: 0% (0) vs. $_{BP>60}$: 12.9% (13), Df=1, p=0.000). Această analiză ar putea indica rolul vârstei pentru apariția anumitor tipuri de leziuni vasculare și pentru anumite localizări de afectare vasculară la pacienții cu boală Parkinson, în special – pentru afectarea vasculară a regiunilor strategice pentru devoltarea parkinsonismului (Figura 7.16).

Figura 7.16.

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), atât la pacienții cu BP, cât și la grupul control, s-au determinat pentru: prezența focarelor gliotice, lacunelor și adâncirii fisurilor cerebrale; aria pontină; severitatea focarelor gliotice din substanța

albă profundă și periventriculară; și scorul total de afectare a vaselor mici. Toate cele enumerate au fost mai frecvente / mai severe în categoria de vârstă după 60 ani, atât printre pacienții cu BP, cât și printre subiecții-control (Figura 7.17).

Figura 7.17. Leziuni vasculare cu diferență statistic semnificativă în categoriile de vârstă în ambele grupuri de studiu, (%).

Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), doar la grupul control (nu și la pacienții cu BP) s-au determinat pentru: dilatarea spațiilor perivasculare, aria mezencefalului și ADC lob frontal – indicând excluderea prin neurodegenerare a rolului protector asociat vârstei pentru acești parametri sau: contribuția paramentrului respectiv pentru neurodegenerare ori asocierea acestuia cu neurodegenerarea

La pacienții cu BP, dilatarea spațiilor perivasculare a fost frecventă, inclusiv în categoria de vârstă până la 60 ani ($_{BP<60}$: 49.2% (29) vs. $_{BP>60}$: 60.4% (61), Df=1, p=0.188). La subiecții-control, dilatarea spațiilor perivasculare a fost semnificativ mai rară la cei până la 60 ani, comparativ cu cei după 60 ani ($_{Control<60}$: 28.7% (54) vs. $_{Control>60}$: 39.2% (144), Df=1, p=0.015).

La pacienții cu BP, aria mezencefalului, în categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), au fost similare ($_{BP<60}$: 1.439±0.169 vs. $_{BP>60:}$ 1.382±0.181, p>0.05). La subiecții-control, aria mezencefalului a fost semnificativ mai mare la cei până la 60 ani, comparativ cu cei după 60 ani ($_{Control<60}$: 5.422±25.22 vs. $_{Control>60}$: 1.47±0.28, Df=1, p=0.003).

La pacienții cu BP, ADC lob frontal, în categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), au fost similare ($_{BP<60}$: 733.86±204.06 vs. $_{BP>60:}$ 769.52±159.29, p>0.05). La subiecții-control, ADC lob frontal a fost semnificativ mai mic la cei până la 60 ani, comparativ cu cei după 60 ani ($_{Control<60}$: 730.53±52.90 vs. $_{Control>60}$: 758.67±57.79, Df=1, p=0.000).

Pentru dilatarea sistemului ventricular, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), nici la pacienții cu BP, nici la pacienții grupului control.

Deci, diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani), doar la pacienții cu BP (nu și la grupul control) s-au determinat pentru: prezența AVC și a microhemoragiilor; și localizarea focarelor gliotice în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului; ceea ce ar sugera rolul vârstei în apariția lor, dar și influența procesului de neurodegenerare. Diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani) atât la pacienții cu BP, cât și la grupul control, s-au determinat pentru: prezența focarelor gliotice în: substanța albă profundă, periventriculară, substanța albă profundă + periventricular; frecvența lacunelor, adâncirii fisurilor cerebrale; aria pontină; severitatea focarelor gliotice din substanța albă profundă și periventriculară; și scorul total de afectare a vaselor mici. Toate cele enumerate au fost mai frecvente sau mai severe în categoria de vârstă după 60 ani, atât printre pacienții cu BP, cât și printre subiecții-control, ceea ce confirmă rolul vârstei în progresarea acestor manifestări. La pacienții cu BP, pentru aria mezencefalului, ADC lob frontal și dilatarea sistemului ventricular, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între categoriile de vârstă (până la 60 ani și după 60 ani) ceea ce sugerează, că vârsta are o influență mai mică în aceste procese, ele fiind influențate, posibil, în special, de procesul de neurodegenerare din cadrul bolii Parkinson.

Sumarizând cele expuse mai sus, frecvența leziunilor vasculare determinată în întreg lotul neuroimagistic al actualei cercetări a fost una destul de mare (74.7%), cu o rată de accident vascular cerebral de 3.1%, de infarcte lacunare – de 6.6%, iar de focare gliotice – de 50.1%. O analiză statistică americană a accidentului vascular cerebral pentru perioada 2020-2022 a constatat o prevalență medie a accidentului vascular cerebral de 2.9%, fiind cea mai mare în rândul adulților cu vârsta ≥ 65 de ani – 7.7% și cea mai scăzută în rândul celor cu vârsta între 18 și 44 de ani - 0,9% [426]. Studiind prevalența infarctului lacunar (printre 477 participanții recrutați aleatoriu din lista electorală a rezidenților comunității cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani, ca parte a studiului PATH Through Life), alți cercetători au constatat, că 7.8% din participanții la studiu au avut cel puțin un infarct lacunar [427]. Prevalența focarelor gliotice s-a estimat că ajunge la 20-50% în populația generală de vârstă medie, crescând la peste 90% la vârste înaintate. Astfel, rezultatele actualei cercetări sunt în acord cu datele statistice internaționale, cu excepția datelor pentru accidentul vascular cerebral, acestea reflectând specificul cohortei de pacienți examinați – pacienți suficient de mobili pentru consultații în condiții de ambulator, excluzând cazurile de accident vascular cerebral asociate cu imobilitate.

Analiza comparativă a leziunilor vasculare cerebrale la pacienții cu BP și la subiecții-control ai actualei cercetări a constatat rate ușor mai mari de leziuni vasculare cerebrale macrostructurale per total în ambele grupuri examinate ($_{BP:}$ 85.6% și $_{Control:}$ 71.5%), dar fără diferențe statistic semnificative între loturi. Din studii anterioare, deducem că boala

cerebrovasculară este mai frecventă, totuși, la pacienții cu BP, comparativ cu populația non-BP. Astfel, un studiu morfopatologic anterior, a constatat o prezență aproape dublă a bolii cerebrovasculare la pacienții cu BP (42.2% vs. 29.4%) [84].

În particular, în actuala cercetare, accidentele vasculare cerebrale ischemice s-au determinat semnificativ mai frecvent în lotul pacienților cu BP, comparativ cu lotul subiecților-control (10.0% vs. 1.1%), aceste date fiind similare cu cele ale unui studiu mare corean, care întrun lot de 5259 pacienți cu BP și un lot control de 26295 subiecți-control, a constatat accidentul vascular cerebral la 8.9% pacienți BP și la 1.1% subiecți non-BP [82]. Lacunele intracerebrale au fost triplu mai frecvente la pacienții cu BP ai actualei cercetări, decât la subiecții-control - 15.6% vs. 4.0%. Studii anterioare au constatat că boala severă a vaselor mici, în special cu anumite localizări, este asociată cu semnele parkinsoniene minore la adulții în vârstă, posibil, prin întreruperea circuitelor ganglionar-talamocorticale bazale care implică atât lobii frontali, cât și lobii parietali [428].

Focarele gliotice au fost și ele semnificativ mai frecvente la pacienții cu BP ai actualei cercetări - 63.3% vs. 45.8% la subiecții-control, aceste date fiind comparabile cu cele ale unui alt studiu, care a identificat focarele gliotice la 76% vs. 44%, respectiv [66]. Contribuțiile focarelor gliotice, ca și parte componentă a bolii vaselor mici, pentru dezvoltarea parkinsonismului, ținând de afectarea integrității fibrelor albe, inclusiv talamocorticale, fapt care scade eferențele ganglionilor bazali către cortexul motor, premotor și motor suplimentar și poate conduce la atrofie corticală și subcorticală [63].

Întrun studiu de cohortă prospectiv al pacienților consecutivi cu accident vascular cerebral (Registrul și Analiza AVC-ului din Lausanne), dintrun total de 1449 de pacienți, 32.2% au avut un accident vascular cerebral în circulația posterioară și 67.8% în circulația anterioară.

Circulația cerebrală anterioară a creierului este formată din carotida internă, arterele cerebrale medii, anterioare comunicante și cerebrale anterioare și este responsabilă pentru furnizarea a 75% din sângele care irigă creierul. Circulația cerebrală anterioară este responsabilă pentru alimentarea ganglionilor bazali, a diencefalului anterior, a două treimi anterioare din suprafețele mediale ale emisferei cerebrale inclusiv corpul calos și a suprafețelor frontale orbitale ale emisferelor cerebrale. Circulația cerebrală posterioară a creierului este asigurată de arterele vertebrale, bazilare, arterele posterioare comunicante și posterioare cerebrale și este responsabilă de furnizarea a 25% din sângele care irigă creierul. Circulatia posterioara aduce sângele către măduva spinării cervicală superioară, cerebel, trunchiul cerebral, cea mai mare parte a diencefalului, și suprafețele inferioare și posterioare ale lobilor temporal și occipital ai creierului [429]. Diferența în prevalența accidentului vascular cerebral de circulație anterioară și posterioară

ține de profilul diferit de factori de risc. S-a estimat că 70-87% din toate accidentele vasculare cerebrale sunt ischemice, cu ocluzii ale arterei carotidei interne terminale și ale arterei cerebrale medii proximale - reprezentând 30-40% dintre cazuri [430]. Cel mai frecvent subtip de accident vascular cerebral la nivel mondial este accidentul vascular cerebral steno-ocluziv al arterelor mari [431] – cca 15-30 % din cazuri [432]. Aproximativ 14-30% din accidente vasculare cerebrale sunt considerate cardioembolice [433]. Accidentul vascular cerebral de circulație posterioară reprezintă aproximativ 20-25% din toate accidentele vasculare cerebrale [434]. Ratele mai scăzute de evenimente cardioembolice în circulația posterioară sunt de așteptat - deoarece circulația anterioară transportă cea mai mare parte a aportului de sânge cerebral, embolii din inimă sunt mai probabil să călătorească spre artera cerebrală medie sau anterioară.

În studiul actual, toate localizările AVC studiate au fost mai frecvente la pacienții cu BP. Infarct cerebral în toată circulația anterioară (TACI – total anterior circulation infarction), care este strategic pentru dezvoltarea parkinsonismului și accident vascular în ambele circulații (anterioară și posterioară) au avut doar pacienții cu BP – 3.8% și 1.9% din ei, respectiv. Din datele literaturii, totuși, accidentele vasculare ale ganglionilor bazali și substanței albe profunde - frecvent întâlnite la vârstnici - în majoritate, nu sunt urmate de parkinsonism [210].

Infarctele lacunare, în cercetarea curentă, au fost și ele constatate la semnificativ mai mulți pacienți cu BP decât subiecți-control - 15.6% vs. 4.0%. Această predominare statistic semnificativă s-a confirmat pentru toate localizările lacunelor: substanța albă profundă (15.62% vs. 4%), substanța albă periventriculară (12.5% vs. 2.9%) și localizarea mixtă (11.25% vs. 0.36%). În interiorul grupului BP, mai frecvente au fost lacunele substanței albe profunde, urmate de cele periventriculare și de cele cu localizare mixtă (profunde și periventriculare). Extrapolând rezultatele studiilor clinico-imagistice ale hiperintensităților substanței albe, e de menționat, că localizarea leziunilor vasculare în diverse structuri ale creierului poate avea diverse implicații - în funcție de localizarea lor, au fost identificate diferite asocieri clinice. Astfel, localizarea subcorticală (nu și periventriculară), a fost asociată cu dificultăți mai severe de mers și rigiditate mai severă; iar localizarea periventriculară (nu și subcorticală) a fost asociată cu simptome clinice ale bolii Parkinson mai severe și cu o progresie mai rapidă a bolii [435]. În toate localizările lor - frontală (12.5% vs. 1.62%), parietală (9.37% vs. 0.54%), occipitală (10.62% vs. 3.06%), temporală (8.12% vs. 2.34%) și sublobară (8.12% vs. 1.62%) – în cadrul cercetării curente, lacunele au fost semnificativ mai frecvente în grupul pacienților BP. În interiorul grupului BP frecvența de constatate a lacunelor în regiunile sus-numite a fost similară, predominând (nesemnificativ) lacunele cu localizare frontală. În alte studii, se menționează că leziunile vasculare localizate în lobul frontal, pot afecta fibrele talamocorticale ascendente și corticospinale descendente din

cortexul frontal medial care proiectează către membrele inferioare și care sunt esențiale pentru mers și echilibru [435]; iar leziunile vasculare din lobii frontali bazal-periventricular pot distruge fibrele de proiecție care provin din nucleii monoaminergici și colinergici subcorticali, inclusiv fibrele dopaminergice provenite din zona tegmentală ventrală și care se proiectează spre cortexul mezofrontal și limbic, precum și proiecțiile colinergice din nucleul Meynert, conducând la deaferentare colinergică corticală și afectare cognitivă [435]. Leziunile vasculare din regiunea corpului calos pot perturba conexiunile interemisferice esențiale pentru programele motorii integrate complexe ale mersului biped [436].

Cercetarea curentă, a constatat un număr semnificativ mai mare de lacune per-subiect la pacienții cu BP, în comparație cu subiecții-control - 6.68±4.10 vs. 1.57±0.99. O altă cercetare a pacienților cu BP și lacune intracerebrale, a determinat o corelație între numărul de lacune al pacientului și severitatea fluctuațiilor motorii, chiar după ajustarea pentru vârsta la debut, durata bolii, stadializarea Hoehn Yahr, scorul UPDRS motor, doza echivalentă de levodopa și alți biomarkeri imagistici ai bolii vaselor mici [437]. Autorii acelui studiu au constatat că, în special, localizarea lacunelor în nucleul caudat a fost predictoare pentru dezvoltarea fluctuațiilor motorii [437]. Lacuna localizată în ganglionii bazali, în special în nucleii caudați (zona principală a creierului implicată în BP), poate agrava degenerarea neuronilor dopaminergici presinaptici, iar în consecință – eliberarea levodopei, capacitatea de legare postsinaptică a neuronilor dopaminergici, eliberarea continuă și stabilă a levodopei; de asemeni, poate perturba calea striatotalamo-corticală [437].

Doar prezența bolii vaselor mici (BVM) (=hiperintensități, lacune) nu explică apariția BP incidentale la pacienți cu BVM. Cercetătorii care au investigat aportul severității și localizării BVM, au constatat că prezența a mai mult de o lacună la debutul studiului, localizarea lacunelor, în special, în lobul frontal și ganglionii bazali, prezența microhemoragiilor, precum și rata anuală a atrofiei totale a creierului, au fost semnificativ mai mari la pacienții care au dezvoltat parkinsonism în comparație cu cei care nu l-au dezvoltat în acest studiu prospectiv. Autorii au stabilit că în 8.6 ani de urmărire, au dezvoltat parkinsonism 6.4% pacienți cu BVM și au concluzionat că riscul de parkinsonism la pacienții cu BVM este crescut în special atunci când hiperintensitățile și lacunele sunt prezente în lobul frontal, iar o rată mai mare de atrofie a creierului ar putea crește și mai mult acest risc [438].

Strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului sunt considerate leziunile vasculare situate *în* sau *în apropierea* zonelor care pot crește eferențele motorii ale ganglionilor bazali (GPe extern sau substantia nigra pars compacta) sau care pot scăderea aferențele talamocorticale (VL a talamusului, infarctul extins al lobului frontal). Nu toate leziunile plasate astfel vor produce

parkinsonism [210]. În criteriile posibile pentru diagnosticul clinic al parkinsonismului vascular, se menționează o relație între parkinsonism și boala cerebrovasculară: (1) un debut acut progresiv sau întârziat progresiv al parkinsonismului, cu infarcte în sau în apropierea GPe extern, substantia nigra pars compacta, VL a talamusului sau infarct extins al lobului frontal mare; cu bradikinezie-rigiditate contralaterală, tulburări de mers, în decursul unui an după accidentul vascular cerebral; sau (2) debut insidios al unui parkinsonism bilateral, tulburări de mers și disfuncție cognitivă precoce, în prezența unor leziuni vasculare extinse de substanță albă subcorticală. În actualul studiu, localizare a lacunelor în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului, au avut doar pacienții cu BP ai cercetării curente – cel mai frecvent în nucleul ventro-lateral al talamusului (2.5%), dar și în substanța nigra (1.3%). Mai sus au fost menționați 3.1% pacienți din grupul BP, care au suportat accident cerebral extins al lobului frontal.

În cercetarea curentă, la pacienții cu BP, focarele gliotice au fost diagnosticate semnificativ mai frecvent decât la subiecții-control (66.3% vs. 45.8%), cu diferență statistic semnificativă între grupuri pentru localizarea în substanța albă periventriculară (53.1% vs. 30.8%) și localizarea mixtă în substanța albă profundă și periventriculară (33.8% vs. 23.1%). Localizarea FG în substanța albă profundă a fost similar de frecventă în grupurile studiate (46.9% vs. 48.5%). FG sunt descrise frecvent în studiile imagistice la adulții în vârstă și sunt conectate cu tulburările de echilibru, de mobilitate, cu căderile [439], scăderea velocității mișcărilor și deficitele de atenție, deficitele funcției executive și vitezei de procesare cognitivă la persoanele vârstnice sănătoase [435]. Deoarece aceste disfuncții se întâlnesc și în BP, e de așteptat ca FG să contribuie la simptomele clinice ale BP [435]. FG apar în contextul bolilor cardiovasculare și se consideră că unul din mecanismele de apariție ale lor este mecanismul vascular, ipoteză sprijinită de asocierea FG cu pierderea integrității vasculare: tortuozitate arteriolară, densitate redusă a vaselor și colagenoză venoasă ocluzivă, insuficiență venoasă și edem vasogen, activarea microgliei, apoptoză oligodendroglială, astrocitoză clasmatodendritică și creșterea markerilor hipoxiei. Un alt mecanism presupus de apariție al FG este cel neurodegenerativ - reducerea densității mielinei prin degenerescența Walleriana secundară pierderii primare a neuronului neocortical. Mai sunt presupuse a fi implicate și mecanisme precum hipotensiunea arterială, inflamația de grad scăzut și factori metabolici, cum ar fi deficiența de vitamina B12 [435]. Este probabil ca FG să scadă pragul de dezvoltare al simptomelor parkinsoniene la persoanele în vârstă care suportă pierderi dopaminergice nigrostriatale asociate vârstei, de vreme ce a fost descrisă asocierea FG cu semne parkinsoniene minore la vârstnici [440]. FG subcorticale au fost asociate cu rigiditate mai severă și tulburări de mers mai exprimate, iar FG periventriculare - cu severitate mai mare a bolii și rată de progresie mai mare a bolii [435]. S-a constatat că severitatea FG este asociată cu afectarea

performanței motorii în BP, independent de gradul de denervare dopaminergică nigrostriatală, determinată prin PET. La fel, s-a stabilit că FG comorbide sunt un determinant mai mare al deteriorării echilibrului decât denervarea dopaminergică nigrostriatală specifică BP [441]. În plus, s-a dovedit că prezența FG, crește de două ori riscul de demență a bolii Parkinson. Alți cercetători au constatat că pacienții cu demența BP au avut semnificativ mai multe FG supratentoriale - în special, periventriculare (comparativ cu pacienții fără demență). Mecanismele prin care FG ar putea exacerba semnele BP pot fi diverse: orice leziune vasculară care implică substanța neagră sau un volum suficient de mare de striat poate produce parkinsonism; în plus – se perturbă circuitele corticostriatal-talamocorticale [435]. În stadiile precoce de dezvoltare a FG, când ele încă nu sunt vizibile prin neuroimagistica convențională, tehnicile IRM difuzie permit demonstrarea leziunilor microstructurale ale substanței albe.

Un studiu anterior al FG cu diversă localizare, a constatat că pacienții cu BP și FG în substanța albă profundă au avut zone de subțiere corticală, implicând întreaga zonă frontală și zone temporoparietale restrânse, iar grosimea cortexului frontal a avut un efect independent asupra cogniției bazate pe lobul frontal; în același timp, pacienții cu FG periventriculare au avut subțiere corticală localizată în zone frontale mici și nu a avut o corelație semnificativă cu sarcinile cognitive [442]. În același studiu, performanță mai slabă la sarcinile cognitive bazate pe lobul frontal s-a asociat cu severitatea FG [442].

IRM difuzie este o tehnică neuroimagistică care examinează caracteristicile microambientale locale ale difuziei apei pentru a evalua integritatea fibrelor substanței albe. Măsurile DWI cuantifică difuzivitatea apei, scăderea căreia este un indicator al suferinței ischemice. Studiul difuzivității permite identificarea leziunilor microstructurale ischemice care apar înainte ca hiperintensitățile substanței albe să fie vizibile prin IRM convențională. S-a demonstrat că leziunile microstructurale larg răspândite ale substanței albe frontale și parietale apar chiar din stadii incipiente ale BP. Studiul difuzivității permite evaluarea hiperintensităților corpului calos și ale fasciculului longitudinal superior, sugerând modificări de conectivitate în substanța albă frontală și parietală, precum și întreruperea regională în conexiunea inter-emisferică asociată neurodegenerării [435].

Severitatea focarelor gliotice din substanța albă profundă, în cadrul actualului studiu a fost similară pentru pacienții cu BP și subiecții-control. Cât privește focarele gliotice periventriculare, gradul mediu (Fazekas II) și gradul sever (Fazekas III) au fost constatate semnificativ mai frecvent în grupul pacienților cu BP, în comparație cu grupul subiecților-control. În literatura de specialitate sunt descrise corelații semnificative între scorul Fazekas (atât pentru FG din substanța albă

profundă, cât și pentru cele periventriculare) și scorurile cognitive, scorurile motorii UPDRS și fenotipul akinetic rigid al bolii [443], precum și riscul de simptome neuropsihiatrice [363].

Și pentru focarele gliotice, în actuala cercetare, a fost studiată plasarea lor în regiuni strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului, constatându-se focare gliotice cu localizare în globul palid extern (10% din pacienții grupului BP) și în nucleul ventrolateral al talamusului (0.6% din pacienții grupului BP).

Utilizând metoda Staals, în care se acordă câte un punct pentru fiecare din: (1) ≥1 lacună, (2) ≥1 microhemoragie, (3) leziuni hiperintense severe (scor Fazekas = 3 pentru leziuni periventriculare sau ≥2 pentru leziuni ale substanței albe profunde) și (4) dilatarea spațiilor perivasculare > 10 mm în ganglionii bazali; în actuala cercetare a fost determinat scorul total de afectare a vaselor mici – SVD (Small Vessel Disease). Acesta a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP versus control - 0.27±0.50 vs. 0.087±1.02 (în calcul au fost incluși toți pacienții grupurilor de studiu, inclusiv cei fără leziuni vasculare macrostructurale). Alte studii care au explorat relația scorului total de afectare a vaselor mici cu parametrii clinici ai BP, au constatat o asociere a scorului SVD crescut cu declinul cognitiv, deficitul motor, anxietatea, depresia și scorul Hoehn Yahr [30].

Pacienții BP se prezintă cu atrofie corticală și subcorticală - subțiere corticală bilaterală ce implică lobii frontali parietali, temporali și occipitali; și volum redus al nucleilor caudaţi bilateral şi al hipocampului drept, comparativ cu martorii sănătoși [444]. Atrofia corticală și subcorticală este accelerată îndată după debutul bolii Parkinson și devine proeminentă în stadiile ulterioare ale bolii, în tandem cu dezvoltarea disfuncțiilor cognitive, nonmotorii și ale dispoziției [444]. Se consideră că progresia atrofiei corticale este determinată de conectivitatea creierului, fiind mai exprimată în regiunile cu activitate sinaptică și semnalizare mai mare; și mai puțin exprimată în regiuni corticale ce conțin relativ mai multe oligodendrocite și celule endoteliale [445]. Un studiu mare, care a comparat pacienții BP-cogniție normală cu subiecții-control, nu a constatat o mărire ventriculară semnificativă în grupul pacienților BP, în raport cu grupul subiecților-control; acest studiu a constatat, însă, o lărgire ventriculară semnificativă la pacienții cu BP și tulburări cognitive versus control [446]. Anterior s-a raportat, că dilatarea ventriculară este predictivă pentru tulburarea cognitivă minoră și demență [446]. Cercetarea curentă a constatat rate similare de dilatare ventriculară la pacienții BP și la subiecții-control (31.9% vs. 28.1%), reflectând, probabil o structură similară în loturile de cercetare a abilităților cognitive. Adâncirea fisurilor cerebrale a fost, însă, semnificativ mai frecventă la pacienții cu BP ai actualei cercetări (73.8% vs. 42.9%), reflectând, probabil severitatea afectării vasculare semnificativ mai mari în lotul pacienților BP –

volumele mai mici ale creierului fiind asociate cu hiperintensități ale substanței albe mai severe, în mai multe studii ale unui reviu sistematic [447].

În literatura de specialitate se discută, dacă grosimea substanței negre la pacienții cu boala Parkinson sau parkinsonism secundar ar fi mai mică, decât cea a subiecților de control. Substanța neagră este formată din pars compacta, în interiorul căreia se condensează neuronii pigmentați și pars reticularis, inclusiv neuronii nepigmentați. S-a demonstrat anterior că, în boala Parkinson, numărul de neuroni pigmentați din substanța neagră constituie aproximativ 24-28% din valorile subiecților-control. Grupuri mici de celule dopaminergice care măsoară până la câțiva milimetri în interiorul substanței negre, calbindin-D28K negativi la imunohistochimie, au fost denumiți nigrosomi. Au fost descriși cinci nigrosomi. Cel mai mare - etichetat ca nigrozom-1 – este poziționat în porțiunea caudal-medio-laterală a substanței negre. Anume el conține cea mai mare proporție de neuroni afectați în cadrul bolii Parkinson. Nigrozomul-1 sănătos produce un aspect de coadă de rândunică la imagistica axială, iar absența aspectului normal al cozii de rândunică a nigrozomului-1 este raportată a fi un semn specific al bolii Parkinson. Vârsta este un factor care se asociază cu atrofia substanței nigra. Unele studii au estimat pierderea a 4.3 - 10% neuroni pigmentați per deceniu de viață [7], dar, nu există un consens cu privire la ceea ce se întâmplă cu dimensiunea neuronilor SN [448]. Micșorarea numărului de neuroni pigmentați (dar și alte aspecte) fac dificilă conturarea substanței nigra în secvențele IRM. Totuși, evaluarea acesteia la pacienții cu parkinsonism este importantă pentru diagnosticul diferențial, iar măsurarea lățimii substanței negre, completată cu măsurarea ariei mezencefalului și manifestările clinice, este un instrument simplu și sigur pentru a distinge și a diagnostica boala Parkinson și paralizia supranucleară progresivă [449]. Unii autori au constatat că substanța neagră nu este redusă în dimensiune la pacienții cu boală Parkinson versus control, dar este redusă la pacienții cu parkinsonism secundar [450]. În cercetarea curentă, lățimea SN a fost semnificativ redusă la pacienții cu BP versus control (2.331±0.456 vs. 2.409±0.406), similar unui alt studiu recent, care a constatat că grosimea SN a fost redusă la pacienții BP comparativ cu subiecții-control, cu o reducere și mai mare la pacienții cu paralizie supranucleară progresivă [449]. De asemeni, în actuala cercetare a fost constatată diminuarea statistic semnificativă, la pacienții cu BP, comparativ cu subiecții lotului control, a ariilor pontină (5.00±0.77 vs. 8.42±40.03 cm^2) și mezencefalică (1.40±0.178 vs. 2.815±14.80 cm^2), precum și a raportului acestora (0.286±0.053 vs. 0.313±0.126). O altă cercetare a raportat arie mezencefalică mai mare la subiecții-control, urmată de cea a pacienților cu BP, urmată de cea a pacienților cu paralizie supranucleară pogresivă (1.45 ± 0.30, 1 ± 0.15, 1.06± 0.34 – respectiv) [449]. Diminuarea volumelor mezencefalice la pacienții cu BP versus control, este în acord cu natura degenerativă a acestei boli. Lățimea substanței nigra, aria

pontină și aria mezencefalică pot servi drept markeri imagistici pentru supravegherea progresiei bolii neurodegenerative.

În BP, reducerea lățimii SN este cauzată nu doar de depleția neuronilor dopaminergici, ci și de depunerea de fier în substanța nigra. Depunerea de fier în substanța nigra este o alterare patologică crucială în boala Parkinson, cu mecanisme multiple [451]. Fierul este un cofactor indispensabil pentru procesele metabolice neuronale, dar excesul lui poate declanșa reacții generatoare de specii reactive de oxigen, nivel crescut de stres oxidativ în țesuturi, leziuni celulare și moarte celulară programată dependentă de fier, denumită feroptoză [452]. Creierul uman conține o concentrație relativ mare de fier. Examinările post-mortem a creierelor normale au arătat distribuții semnificative ale fierului în creier în funcție de regiune și vârstă, cu mecanisme fiziologice eluzive până acum [453]. Depunerea de fier poate apărea din cauza perturbărilor în distribuția, transportul, depozitarea și circulația fierului. Disfuncția căilor striatale dopaminergice și pierderea celulelor din SN pars compacta sunt strâns legate de conținutul crescut de fier din SN [454]. Depunerea de fier poate activa microglia și astrocitele, promovând eliberarea de citokine proinflamatorii și factori de stres oxidativ [455], ducând la neuroinflamație, care exacerbează pierderea neuronilor dopaminergici și accelerează progresia BP. Fierul se poate lega direct de α-sinucleină, modificându-i conformația [456], dar, îi poate modula și expresia, atât în faza transcripțională, cât și în faza translațională. Fierul este un element paramagnetic care crește câmpul magnetic local în prezența unui câmp magnetic extern aplicat. Imagistica ponderată cu susceptibilitate (SWI) este metoda neuroimagistică care explorează diferențele de susceptibilitate magnetică din diferite țesuturi și permite detectarea depunerilor de fier. Mai multe studii, care a utilizat SWI, au constatat concentrații semnificativ crescute de fier în SN la pacienții cu BP [457] și corelații între concentrația de fier din creier și statutul clinic al BP - corelarea intensității SN cu scorurile UPDRS motorii ale pacienților [458], indicînd rolul potențial al acestei metode pentru obiectivizarea severității BP [453]. În actualul studiu, de asemeni a fost evaluată depunerea fierului în substanța nigra prin măsurarea intensității SN dorsale în regim SWI, obținându-se valori semnificativ mai mari la pacienții cu BP în comparație cu subiecții-control (51.67±14.87 vs. 38.63± 11.11). Detectarea concentrației de fier în creier prin SWI este un biomarker pentru evaluarea prezenței și evaluarea longitudinală a bolilor neurodegenerative, de vreme ce evaluarea clinică a severității și progresiei acestora este subiectivă și se bazează pe experiența personală a neurologului [453].

O altă metodă imagistică neconvențională care poate furniza date despre neurodegenerare (în cadrul BP și a altor maladii neurodegenerative) este imagistica prin IRM difuzie, care constată semnele de atrofie regională prin difuzivitatea locală scăzută. Imagistica de difuzie este metodă cu

adevărat cantitativă, care oferă o perspectivă directă asupra proprietăților fizice microscopice mediate de voxel ale țesuturilor - dimensiunea și forma celulei, împachetarea geometrică - prin observarea mișcărilor aleatorii translaționale ale moleculei. Metoda poate oferi date utile pentru diagnosticul diferențial al diferitor boli neurodegenerative (BP versus parkinsonism atipic) prin modificări ale indicilor de difuzie (DTI, AF, ADC, DWI) în diferite combinații de localizări cerebrale, pentru BP fiind tipice modificările din substanța nigra și striat. Prima și cea mai mare aplicare, însă, metoda o are pentru studiul fazelor ischemiei cerebrale. Anume în acest scop a fost utilizată IRM difuzie în actuala cercetare – pentru determinarea leziunilor ischemice cronice non-vizibile prin imagistica convențională din cadrul bolii vaselor mici a pacienților cu BP, știindu-se că aceastea reprezentă o fază precoce de dezvoltare a hiperintensităților substanței albe. Metoda a fost aplicată pentru a studia integritatea fibrelor substanței albe. În alte studii, prin IRM difuzie s-au găsit dovezi de leziuni vasculare microstructurale (non-vizibile prin IRM convențională) la pacienți cu BP timpurie - cel mai proeminent în genul corpului calos și în fasciculul longitudinal superior, sugerând modificări de conectivitate în substanța albă frontală și substanța albă parietală, precum și întreruperea regională a conexiunii inter-emisferice din cadrul neurodegenerării [435]. Aceste date sugerează că leziunile microstructurale larg răspândite ale substanței albe frontale și parietale apar în stadiile incipiente ale BP, înainte ca hiperintensitățile să fie vizibile prin IRM T2 [435]. Rezultatele studiului difuzivității cerebrale din actuala cercetare, confirmă creșterea difuzivității cerebrale ca și manifestare a ischemiei cronice sub-pragale, la pacienții cu BP, aceasta fiind semnificativ mai exprimată la ei, comparativ cu grupul control - în acord cu celelalte rezultate ale actualului studiu, care au constatat o încărcătură prin leziuni vasculare mai mare la pacienții cu BP, în comparație cu pacienții lotului control.

Analiza de corelație din cadrul actualei cercetări, a constatat o corelație pozitivă între severitatea afectării vasculare macrostructurale (exprimată prin scorul total de afectare a vaselor mici, care a luat în calcul diferitele modificări vasculare (lacune, focare gliotice, dilatarea spațiilor perivasculare, precum și severitatea acestora) și severitatea afectării vasculare microstructurale (exprimată prin difuzivitatea crescută) a lobului frontal. De asemeni, această analiză a constatat corelație pozitivă cu instensitatea substanței nigra dorsale în SWI ca și indicator al depozitării de fier și neurodegenere. De așteptat, severitatea afectării vasculare macrostructurale a corelat cu vârsta pacienților.

În urma studiului influenței variabilei de vârstă asupra rezultatelor actualei cercetări neuroimagistice, s-a constatat o frecvență de afectare cerebrovasculară comorbidă la pacienții cu boală Parkinson (inclusiv tineri) similară lotului control mai vârstnic, sugerând o potențială contribuție a factorului vascular pentru debutul neurodegenerării. Stratificarea pe categorii de

vârstă (mai mică de 60 ani și mai mare de 60 ani) a ambelor loturi de cercetare (BP și Control) a identificat: (1) parametri care au fost statistic diferiți în categoriile de vârstă la ambele loturi, sugerând legități similare de interinfluență a lor cu vârsta și pentru pacienții BP, și pentru subiecții-control; (2) parametri care au fost statistic diferiți în categoriile de vârstă doar la pacienții BP, indicând influența criteriului de vârstă pentru prevalarea anumitor tipuri și localizări ale leziunilor vasculare anume la pacienții cu BP; și (3) parametri care au fost statistic diferiți în categoriile de vârstă doar la subiecții-control, indicând excluderea prin neurodegenerare a rolului protector asociat vârstei pentru acești parametri sau contribuțiaparametrului respectiv laneurodegenerare ori asocierea acestuia cu procesul de neurodegenerare. Astfel, vârsta (mai mare) la pacienții cu BP, conform rezultatelor actualului studiu, contează pentru afectarea lor prin accidente vasculare cerebrale și microhemoragii ca și parte a bolii vaselor mici, precum și pentru localizarea focarelor gliotice în structuri strategice pentru dezvoltarea parkinsonistului. Indiferent de vârstă, pacienții cu BP sunt frecvent afectați prin leziuni vasculare per total și dilatări perivasculare, în particular. Spațiile perivasculare sunt structuri anatomice normale - spații pline cu lichid interstițial care înconjoară vasele de sânge și sunt observate frecvent în ganglionii bazali, substanța albă a centrului semioval, mezencefal și hipocamp. Gradul de lărgire a spațiilor perivasculare corelează cu îmbătrânirea și capacitatea cognitivă [459]. Studii recente au indicat că spațiile perivasculare joacă un rol în evoluția BP – fiind implicate în sistemul glimfatic, acestea elimină proteinele solubile implicate în boli neurodegenerative ale creierului [460]. Ele contribuie la eliminarea α-sinucleinei anormale, deaceia disfuncția lor poate agrava patologia bolii Parkinson [461]. Studiile au demonstrat o severitate mai mare a spațiilor perivasclare lărgite la pacienții cu BP versus control-sănătoși, precum și o corelație a lor cu severitatea clinică a BP, funcția cognitivă și starea emoțională [461]. S-a presupus, că spațiile perivasclare lărgite pot provoca o disfuncție în aval a sistemului dopaminergic presinaptic, explicând astfel răspunsul incomplet la levodopa la acești pacienți [462]. Alți cercetători, care au studiat lărgirea spațiilor perivasculare, la pacienți cu BP de diferite vârste și la diferite etape ale bolii (precoce și avansată), au constat că spațiile perivaculare sunt deja lărgite în fazele precoce ale bolii și au concluzionat că numărul și volumul spațiilor perivasculare pot fi considerate biomarkeri pentru evaluarea severității și progresiei BP și prognozarea dozelor de medicamente [461]. De asemeni, în cercetarea curentă, severitatea ischemiei cronice sub-pragale (exprimată prin ADC) la pacienții tineri cu BP a fost similară cu cea a pacienților vârstnici cu BP și vârstnicii-control, indicând o suferință vasculară deja severă la pacienți tineri cu neurodegenerare. Prin studii experimantale, s-a constatat anterior, că ischemia cerebrală poate declanșa agregarea α-sinucleinei în SNC cu mult înainte de dezvoltarea în mod

natural a neuropatologiei, oferind o legătură mecanică între ischemia cerebrală și riscul crescut de BP [463].

Acestea fiind expuse, poate fi dedusă o relație bidirecțională, agravantă între procesele vasculare și cele neurodegenerative.

Sinteza capitolului 7:

Leziunile vasculare cerebrale per total au fost frecvente la pacienții cu boală Parkinson din această cercetare și la subiecții-control, în mod similar.

În comparație cu subiecții-control, pacienții cu boală Parkinson semnificativ mai frecvent au suportat accidente vasculare cerebrale, semnificativ mai frecvent au avut lacune intracerebrale, hiperintensități ale substanței albe, dilatare a spațiilor perivasculare și atrofie cerebrală externă.

Toate localizările accidentelor vasculare cerebrale, au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu BP din acest studiu, comparativ cu subiecții-control. La pacienții cu boală Parkinson ai acestei cercetări, semnificativ mai frecvente au fost accidentele vasculare din circulația anterioară, iar infarct strategic extins de lob frontal, au avut exclusiv pacienții cu BP din aceast studiu.

Afectarea vasculară a pacienților cu boală Parkinson din acest studiu (comparativ cu grupul control), exprimată prin prezența infarctelor launare, s-a produs prin număr semnificativ mai mare per subiect și prin localizări semnificativ mai multe per subiect; lacunele intracerebrale per total și, în particular, lacunele intracerebrale cu toate localizările studiate (substanța albă profundă (frontală, parietală, occipitală, temporală, sublobară), substanța albă periventriculară, substanța albă profundă și periventriculară) au fost constatate semnificativ mai frecvent în grupul pacienților cu boală Parkinson, comparativ cu grupul control; doar la pacienții cu boală Parkinson ai acestei cercetări au fost constatate lacune în regiuni considerate strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului – substanța nigra și nucleul ventrolateral al talamusului.

Focarele gliotice per total și, în particular, cele din substanța albă periventriculară și cele cu localizare mixta (substanța albă profunda și periventriculară) au fost constatate semnificativ mai frecvent la pacienții cu boală Parkinson ai acestei cercetări, comparativ cu subiecții-control; la pacienții cu boală Parkinson ai curentei cercetări localizarea predilectă a focarelor gliotice a fost în substanța alba periventriculară, severitatea lor fiind semnificativ mai mare comparativ cu cea a subiecților-control; focarele gliotice plasate strategic pentru dezvoltarea parkinsonismului au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu boală Parkinson ai actualei cercetări.

La pacienții cu boală Parkinson din acest studiu (comprativ cu subiecții-control), atrofia cerebrală externă, exprimată prin adâncirea fisurilor cerebrale, a fost semnificativ mai frecventă;

în timp ce atrofia cerebrală internă, exprimată prin dilatarea ventriculară, a fost comparabil de frecventă în grupurile cercetate.

Cantitativ, afectarea vasculară a pacienților cu boală Parkinson din acest studiu, exprimată prin scorul total de afectare a vaselor mici, a fost mai severă decât cea a subiecților-control.

În regiuni ale substanței albe aparent neafectate la IRM convențională, valorile indicatorilor difuzivității cerebrale, în regiunile de interes studiate, au indicat suferință ischemică cronică sub-pragală, expimată prin difuzivitate crescută, semnificativ mai exprimată la pacienții cu boală Parkinson versus subiecții non-boală Parkinson.

Indicatorii neurodegenerării – lățimea substanței nigra, aria mezencefalică, aria pontină, raportul arie mezencefalică / arie pontină, precum și intensitatea substanței nigra – au fost semnificativ mai exprimați la pacienții cu BP în comparație cu subiecții-control.

Severitatea leziunilor vasculare macrostructurale vizibile neuroimagistic (exprimată prin scorul total de afectare a vaselor mici) a corelat cu: severitatea leziunilor vasculare microstructurale sub-pragale non-vizibile imagistic (exprimate prin indicatorii difuzivității cerebrale); cu severitatea neurodegenerării (exprimată prin intensitatea substanței nigra); și cu vârsta subiecților studiați.

Criteriul de vârstă mai mare de 60 ani s-a asociat cu prevalarea anumitor tipuri și localizări ale leziunilor vasculare cerebrale anume la pacienții cu boală Parkinson - accidentul vascular cerebral și focarele gliotice plasate strategic întâlnindu-se semnificativ mai frecvent.

Indiferent de vârstă, pacienții cu boală Parkinson, din cadrul acestei cercetări, au avut o frecvență a leziunilor vasculare cerebrale, per total; și a spațiilor perivasculare lărgite, în particular, comparabile cu cele ale vârstnicilor-control, indicând o posibilă contribuție a leziunilor vasculare pentru neurodegenerarea din boala Parkinson.

8. STUDIUL *CAP* (cunoștințe, atitudini, practici) AL PACIENȚILOR ȘI MEDICILOR CU PRIVIRE LA MANAGEMENTUL BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Managementul pacientului cu boală Parkinson în Republica Moldova se confruntă cu multe provocări, prezentate anterior în publicații naționale și internaționale [464], [465]. Pentru înțelegerea necesităților pacienților cu boală Parkinson și a familiilor lor, a barierelor în obținerea serviciilor medicale axate pe necesitățile acestor persoane, sunt necesare studii CAP (cunoștințe, atitudini și practici) cu metodologie specială de evaluare calitativă și cantitativă. Studiile CAP se elaborează și efectuiază în conformitate cu ghidul OMS pentru studii CAP [466], [467]. Ele permit cartografierea sistemului medical și analiza necesităților și barierelor, atât din perspectiva pacienților, cât și din cea a medicilor.

8.1. Metodologia studiului

A fost efectuat un studiu descriptiv mixt – calitativ și cantitativ. Înrolarea participanților-pacienți s-a efectuat în timpul consultațiilor din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” pe măsura adresării. Înrolarea participanților-medici s-a efectuat prin contactare directă sau prin intermediul societății profesionale. Au fost intervievați 103 pacienți cu boală Parkinson și 105 medici neurologi și de familie.

Criterii de includere pentru pacienți:

1. Pacient diagnosticat cu BP
2. Pacient cooperant
3. Capacități cognitive suficiente pentru citirea, înțelegerea și completarea chestionarului

Criterii de excludere pentru pacienți:

1. Pacient diagnosticat cu alte parkinsonisme decât BP
2. Pacient necooperant
3. Capacități cognitive insuficiente pentru citirea, înțelegerea și completarea chestionarului.

Criterii de includere pentru medici:

1. Medici neurologi și de familie
2. Medici cooperanți
3. Medici care consultă pacienți cu BP

Criterii de excludere pentru medici:

1. Medici necooperanți
2. Medici care nu consultă pacienți cu BP

Pentru desfășurarea studiului cantitativ, au fost utilizate chestionare structurate cu întrebări închise destinate autocompletării, atât pentru pacienții cu BP, cât și pentru medicii implicați în managementul acestora. Chestionarele au cuprins întrebări pentru evaluarea CAP (cunoștințe, atitudini și practici) și pentru evaluarea barierelor în asistența medicală prestată pacienților cu BP. Chestionarele au fost pretestate și validate anterior desfășurării studiului [251], [252], [248], [271].

Anterior studiului cantitativ, a fost desfășurat studiul calitativ, prin intermediul interviurilor individuale în profunzime, întru identificarea domeniilor de cercetare și a vocabularului natural utilizat, pentru a formula comprehensibil întrebările chestionarului. Au fost desfășurate și două focus-grupuri, atât cu medici, cât și cu pacienți, pentru a identifica bariere, practici și atitudini declarate, toate fiind ulterior utilizate în elaborarea chestionarelor. La finalizarea studiului cantitativ, a fost repetat studiul calitativ prin focus-grupuri, pentru interpretarea rezultatelor.

Chestionarele pentru medici și pacienți conțin o introducere, prin care este explicat scopul chestionării, caracterul anonim și voluntar al participării la studiu.

Chestionarul pentru pacienți constă din compartimente – întrebări închise, cu complement simplu și multiplu, structurate în compartimente care se referă la:

- *Cunoștințe* legate de natura bolii Parkinson și tratamentul acesteia
- *Atitudini* față de boală și managementul ei
- *Practici* referitoare la tratament
- *Bariere* întâlnite în managementul bolii Parkinson în Republica Moldova
- *Sugestii* pentru contracararea barierelor
- *Date* generale despre pacient

Chestionarul pentru medici constă din compartimente – întrebări închise și deschise cu complement simplu și multiplu, structurate în compartimente care se referă la:

- *Cunoștințe* legate de diagnosticul, evoluția și tratamentul bolii Parkinson
- *Atitudini* referitoare la managementul pacienților cu BP
- *Practici* referitoare la tratamentul și monitorizarea pacienților cu BP
- *Bariere* întâlnite în managementul pacienților cu BP în Republica Moldova
- *Necesități* pentru contracararea barierelor
- *Sugestii* pentru contracararea barierelor
- *Date* generale despre medici

Analiza datelor s-a efectuat cu metode statistice-matematice prin intermediul programului computerizat Epi Info Stat. Datele din studiul calitativ au fost grupate pentru crearea unui cadru

analitic. Astfel s-au definitivat subgrupuri de: cunoștințe adevărate / false, mituri și stigme legate de boală, practici de aderență la tratament, bariere individuale și de sistem ale pacienţiilor incluși în studiu, precum și: cunoștințe adevărate / false, atitudini pozitive și neganive, practici și bariere ale medicilor în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova.

Calculul numărului minim de subiecţi necesari:

Eșantionarea s-a efectuat pentru studiul cantitativ în baza formulei statistice, în conformitate cu datele epidemiologice despre BP și numărul de medici neurologi din RM. Pentru studiul calitativ nu este necesară eșantionare. Focus grupurile au fost alcatuite din câte 10 persoane (separat pentru medici, separat pentru pacienți).

Calcularea eșantionului reprezentativ s-a efectuat prin aplicarea formulei lui Cochan:

$\boldsymbol{n=d[\tilde{\pi}(1-\tilde{\pi})]*(z\alpha/w)^2}$

1. *Medici de profil neurologic*

d = design-efect = 2 (tipul instituției, stagiu de activitate)

$\tilde{\pi}$ = 2.93% (Cota medicilor de profil neurologic, Anuarul statistic, 2017)

$z\alpha$ =1.96 pentru intervalul de încredere de 95.0% a rezultatelor

w = 0.05

n = 2*[0.0293*0.9707]*(1.96/0.05)^2 = 90; și rata de 10.0% de non-răspuns; pentru cercetare sunt necesari 99 medici de profil neurologic cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

2. *Pacienţi cu boală Parkinson*

d = design-efect = 1)

$\tilde{\pi}$ = 4.0% (Prevalența bolii Parkinson după vârsta de 65 ani, RM, 2017)

$z\alpha$ =1.96 pentru intervalul de încredere de 95.0% a rezultatelor

w = 0.05

n = [0.04*0.96]*(1.96/0.05)^2 = 59; și rata de 10.0% de non-răspuns; pentru cercetare sunt necesari 65 pacienți cu boală Parkinson cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

Loturi de studiu - două grupuri de studiu: pacienți cu BP și medici implicați în managementul pacienților cu BP – medici neurologi și de familie.

8.2 Studiul CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale pacienților cu privire la managemenul bolii Parkinson în Republica Moldova

În corespundere cu obiectivul cercetării a fost realizat un studiu descriptiv mixt – calitativ și cantitativ, care a permis identificarea unei imagini generale referitoare la managemenul pacientului cu boală Parkinson în Republica Moldova. Pentru cercetarea cunoștințelor, atitudinilor

și practicilor pacienților cu boală Parkinson; și a barierelor pe care le întâlnesc aceștea în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, a fost efectuat un studiu cantitativ a 103 pacienți cu boală Parkinson, evaluați în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, în perioada 2022-2023.

8.2.1 Caracteristica generală a lotului de pacienți cu boală Parkinson încadrați în studiul CAP

Vârsta medie a pacienților cu BP din acest studiu a fost de 65.49±8.38 ani. Conform sexelor, 52.4% - au fost femei și 47.6% - bărbați. Din ei, majoritatea (59.2%) au provenit din mediul de reședință rural, iar 40.8% - din mediul urban. Pacienții din acest studiu au avut o durată medie de educație de 12.6±3.6 ani. Majoritatea (75.7%) pacienților au fost diagnosticați cu stadiul II Hoehn Yahr al BP, urmat după frecvență de 21.4% pacienți diagnosticați cu stadiul III Hoehn Yahr și 2.9% pacienți - cu stadiul I Hoehn Yahr al bolii.

8.2.2 Cunoștințe ale pacienților cu boală Parkinson referitor la maladie și tratamentul acesteia

Pentru evaluarea cunoștințelor pacienților cu BP referitor la maladie și tratamentul acesteia, pacienții au răspuns la o serie de întrebări cu variantele de răspuns: da / nu / nu știu. O parte considerabilă (61.2%) de pacienți din această cercetare consideră că *BP este cauzată de stres sau emoții puternice.* Nu sunt de acord cu această afirmație 13.6% pacienți, iar 25.2% pacienți nu cunosc despre vreo legătură de cauzalitate dintre stres și BP.

O mică parte (13.6%) din pacienți consideră că *BP este cauzată de contactul cu substanțe toxice;* 46.6% pacienți nu împărtășesc această părere, iar 39.8% pacienți nu știu despre implicațiile substanțelor toxice în apariția BP. O minoritate (3.9%) din pacienții acestui studiu, consideră că *BP este cauzată de infecții*. Totuși marea majoritate (64.1%) de pacienți cunosc că nu există vreo legătură între infecții și BP, iar 32.0% pacienți – nu știu nimic despre acest aspect.

Circa jumătate (49.5%) din pacienții cu BP intervievați, consideră că *BP este cauzată de circulația sanguină dereglată* a creierului. O mica parte (18.4%) din pacienți nu consideră că BP este cauzată de circulația sanguină dereglată a creierului, iar o treime din ei (32%) – nu au vreo opinie despre legătura dintre circulația cerebrală și BP.

De asemeni, o cotă parte importantă (44.7%) din pacienții cu BP ai lotului de studiu, cred că *BP este cauzată de lipsa de oxigenare a creierului;* 21.4% pacienți nu sunt de acord cu această ipoteză, iar 34% pacienți – nu se pot pronunța referitor la acest fapt.

Doar o treime (34%) din pacienți cunosc, că *BP nu este rezultatul altei boli.* Majoritatea pacienților (60.2%) nu cunosc despre relația de cauzalitate între alte boli și BP, iar o mică parte (5.8%) din pacienți afirmă că BP ar surveni în rezultatul altei boli.

Jumătate (55.3%) din pacienții respondenți, cunosc despre faptul că *BP nu afectează doar vârstnicii.* O pătrime (25.2%) din pacienții acestui studiu consideră BP drept maladie exclusiv a vârstnicilor, iar o parte (19.4%) din pacienți nu cunosc despre legătura dintre vârstă și BP.

Marea majoritate (84.5%) a pacienților cunosc că *BP nu este contagioasă*. O minoritate de pacienți nu cunosc despe contagiozitatea / necontagiozitatea bolii și un singur pacient (1%) are convingerea că BP este una contagioasă. Mai mult de jumătate (60.2%) din pacienții cu BP sunt convinși că *BP poate să fie diagnosticată prin IRM cerebrală*; 17,5% din ei nu împărtășesc acestă părere, iar 22.3% pacienți nu cunosc despre rolul investigației neuroimagistice în diagnosticul BP.

Despre rolul analizelor de laborator în diagnosticul BP, circa o treme (29,1%) pacienți considera, că – da – *BP poate fi diagnosticată prin analize de laborator,* o treime (33%) pacienți considera, ca – nu - *BP nu poate fi diagnosticată prin analize de laborator*, iar altă treime (37.9%) pacienți nu cunoaște despre rolul analizelor de laborator în diagnosticul BP.

Majoritatea covârșitoare (91.3%) a pacienților cu BP respondenți ai acestui studiu, cunosc despre faptul că *principalele simptome ale BP sunt tremorul și încetinirea mișcărilor*. Nu se pot pronunța în această privință (nu știu) 6.8% pacienți, iar 1.9% la această întrebare au declarat – nu. Aproape o treime (30.1%) din pacienți consideră, că: *dacă ai tremor – ai boala Parkinson*. Altă treime (35.9%) de pacienți nu consideră că un eventual tremor ar fi neapărat semn al bolii Parkinson. Cealaltă treime (34.0%) de pacienți nu cunosc dacă tremorul ar semnifica în mod obligator prezența bolii Parkinson. Câte o treime de pacienți au răspuns la întrebarea, dacă *"Toți pacienții cu BP au tremor?":* 35.0% pacienți – "da"; 31.1% pacienți – "nu"; 34.0% pacienți – "nu știu".

O mare parte (40.8%) din pacienții cu BP ai lotului de studiu au convingerea *că BP scurtează viața;* 28.2% din pacienți nu cunosc despre influența BP asupra longevității, și doar o treime (31.1 %) din pacienți, cunosc, că BP nu influențează în mod direct durata vieții.

Puțini (5.8%) dintre pacienții intervievați au părerea că *BP este o boală fatală*; 20.4% nu știu dacă BP este una fatală sau nu. Totuși, majoritatea (73.8%) pacienților cunosc că BP nu este o boală fatală.

Referitor la ritmul de progresare al BP, 24.3% pacienți au răspuns că *BP progresează rapid*; 37.9% pacienți nu împărtășesc această părere; iar alți 37.9% pacienți nu cunosc despre ritmul de progresare a BP.

Precum că "*toți pacienții cu BP ajung în scaun cu rotile sau țintuiți la pat*", afirmă 24.3% pacienți; 27.2% pacienți nu susțin această afirmație, iar circa jumătate (48.5%) din pacienții respondeți nu cunosc despre astfel de evoluții ale BP.

Majoritatea (60.2%) pacienților acestei cercetări nu consideră că *BP poate fi vindecată*. O treime (32%) pacienți nu cunosc despre potențialul de tratament al BP; iar o minoritate (7.8%) de pacienți răpund afirmativ acestei formulări.

În proporție de 15.5%, pacienții cu BP consideră că *medicamentele pentru tratamentul BP sunt "toxice"*; o bună parte de pacienți nu cunosc informații despre vreun potențial toxic al medicației antiparkinsoniene; iar 43.7% pacienți nu împărtășesc convingerea că medicamentele pentru tratamentul BP ar fi "toxice".

Există o mică parte (6.8%) de pacienți, care consideră că*, dacă utilizezi medicamente aniparkinsoniene (în special – levodopa), BP progresează mai rapid.* Nu sunt de accord cu această afirmație mai mult de jumătate (59.2%) dintre pacienți; iar o treime (34.0%) din pacienți nu pot comenta afirmația respectivă.

De asemeni, o mică parte (6.8%) din pacienți sunt convinși că *levodopa acționează doar în primii 5 ani de boală*; 28.2% pacienți nu consideră că levodopa ar acționa doar în primii 5 ani de boală; iar mai mult de jumătate (65.0%) dintre pacienții cu BP din studiul respectiv, nu știu, dacă această afirmație este corectă sau nu.

Referitor la efectele curative și secundare ale medicației cu levodopa, o minoritate (6.8%) de pacienți, împărtășesc părerea *că levodopa are mai multe efecte negative, decât pozitive*. Cu această părere nu sunt de acord jumătate (50.7%) din pacienții chestionați, iar o bună parte (42.7%) din ei nu au vreo opinie în acest sens.

8.2.3 Atitudini ale pacienților cu boală Parkinson referitor la maladie și tratamentul acesteia

Despre faptul că *BP provoacă demență*, sunt convinși 33.0% pacienți. Alți 24.3% pacienți sunt convinși că BP nu provoacă demență. O mare parte (42.7%) din pacienți nu știu dacă BP provoacă sau nu provoacă demență.

Mai mult de jumătate (65.0%) dintre pacienții cu BP ai acestui studiu, au convingerea că *"BP te face dependent de alții"*. Cu această afirmație nu sunt de acord o pătrime (25.2%) din respondenți, iar 9.7% pacienți nu pot da comentarii afirmației de mai sus.

O mare parte (44.7%) din pacienții chestionați susțin că, *"Dacă ai boală Parkinson, alții te judecă"*. Nu împărtășesc acestă părere o treime (30.1%) din ei, iar o pătrime (25.2%) pacienți declară că nu știu, dacă ar fi așa sau nu.

Despre relațiile cu familia sau alte rude, 30.1% pacienți declară, că *"Dacă ai BP, se deteriorează relațiile cu familia sau alte rude".* Totuși, majoritatea (67.0%) pacienților cu BP nu

consideră că boala lor ar influența relațiile cu familia sau rudele, iar o minoritate (2.9%) de pacienți nu știu cum să se pronunțe asupra acestui fapt.

O treime (32.0%) din pacienții cu BP ai acestei cercetări, consideră că *"Dacă ai BP, ajungi să fii izolat"*. Majoritatea (61.2%) pacienților, însă, nu consideră că boala lor ar putea avea astfel de urmări. O minoritate (6.8%) din cei intervievați nu au o părere refiritor la acest aspect.

O proporție semnificativă (46.6%) dintre pacienții cu BP declară că *"Este o rușine să ai BP"*. Totuși, mai mult de jumătate (51.5%) dintre ei declară că nu consideră că ar trebui să fie rușinați de faptul că au dezvoltat o astfel de maladie. O mică parte (1.9%) din pacienți nu știu cum să comenteze această afirmație.

Referitor la afectarea motorie progresivă din BP și perspectiva de deplasare cu ajutorul unor dispozitive, 49.5% pacienți consideră că *"Este rușinos să te deplazezi cu ajutorul cârjelor sau cadrului de deplasare*"; 48.5% pacienți nu văd o problemă în a se deplasa cu ajutorul unor dispozitive, iar 1.9% pacienți nu au o părere în acest sens.

O parte (23.3%) din pacienți consideră că *BP apare din cauza vârstei avansate*. Mai bine de jumătate (53.4%) din pacienți nu consideră astfel, iar 23.3% pacienți nu se pot pronunța asupra rolului vârstei ca și cauză de BP.

Referitor la perspectiva de fi pacient cu BP, dar de a avea, în același timp, un mod de viață activ, 44.7% pacienți participanți ai acestui studiu au fost de acord cu afirmația că *pacienții cu BP pot avea o viață lungă și activă*. O treime (34%) dintre respondenți nu s-au putut pronunța asupra acestui aspect, iar 21.4% pacienți sunt de părerea că BP limitează perspectiva de viață lungă și activă.

O mare parte (61.2%) din pacienții chestionați, consideră că *exercițiile fizice pot ameliora simptomele BP*; 17.5% pacienți sunt rezervați în această privință și nu împărtășesc această părere, iar 21.4% pacienți nu au o opinie cu rerefire la efectul activităților sportive asupra simptomelor BP.

Mai bine de jumătate (55.3%) din pacienții cu BP consideră că alimentația sănătoasă poate ameliora simptomele BP. Cu acest postulat nu sunt de acord 18.4% pacienți, iar 26.2% pacienți nu au vreo părere referitor la rolul nutriției pentru BP.

Observăm, din cele descrise mai sus, că pacienți au atitudini, atât negative, cât și pozitive referitoare la BP și "perspectiva" de a trăi cu ea.

8.2.4 Practici ale pacienților cu boală Parkinson referitor la tratamentul acesteia

Pentru elucidarea practicilor pacienților cu BP referitor la tratamentul acesteia, în chestionar au fost prevăzute întrebări pentru unele aspecte de tratament, răspunsurile fiind colectate conform scalei Likert [468], cu practicile aplicate, divizate conform frecvenței: "niciodată", "câte odată", "frecvent", "întotdeauna".

Niciodată nu *uită să administreze medicamentele antiparkinsoniene* 42.7% pacienți; acest lucru se întâmplă câte odată în cazul unei jumătăți (51.5%) din pacienții intervievați; și frecvent – în cazul a 5.8% pacienți.

O minoritate (2.9%) de pacienți declară că, din diverse motive, în mod frecvent, *decid să nu mai administreze medicamente antiparkinsoniene.* Câte odată la o astfel de decizie ajung 12.6% dintre pacienții chestionați. Totuși, o parte semnificativă (84.5%) dintre pacienții cu BP din acest studiu, declara că niciodată nu pun la îndoială necesitatea administrării tratamentului.

Majoritatea (87.4%) pacienților *nu fac pauze în tratament niciodată*; câte o data fac pauze în tratament 9.7% pacienți, iar frecvent - 2.9% pacienți.

Ținând cont de specificul manifestărilor clinice ale BP, cu perioade "on" și "off", pacienții au fost intervievați, dacă se întâmplă să nu administreze medicamentele antipakinsoniene conform regimului orar prestabilit, în cazul în care performanța motorie și non-motorie la acel moment poate fi calificată ca și fază "on". *Întotdeauna nu administrează medicamente antiparkinsoniene, daca "se simt bine*" o minoritate (2.9%) de pacienți; în mod frecvent această decizie o iau 4.9% pacienți; câte odată – se întâmplă în cazul a 13.6% pacienți, iar cea mai mare parte (78.6%) a pacienților a declarat că niciodată nu încalcă regimul orar prestabilit de administrare a medicamentelor antiparkinsoniene.

Un singur pacient (1%) a declarat că: întotdeauna, când are senzația că este necesar, *își modifică singur regimul de tratament antiparkinsonian;* frecvent intervin asupra regimului de tratament indicat 7.8% pacienți; câte odată își modifică tratamentul antiparkinsonian de sinestatator – 17.5% pacienți; iar majoritatea (73.8%) pacienților nu fac acest lucru niciodată.

Observăm că pacienții cu BP au diferite practici de aderare la tratamentul antiparkinsonian – de la o aderență bună prin respectarea întocmai a regimului-orar de administrare al medicamentelor, până la decizii de non-administrare.

Ținând cont de faptul că unii pacienți, conform fenotipului sau stadiului bolii, au nevoie nu doar de medicamentele compensate de către Compania Națională de Asigurări în Medicină, pacienții participanți la acest studiu au fost intervievați referitor la posibilitățile de a-și achiziționa de sinestătător anumite tipuri de medicamente.

Întotdeauna *„nu procură medicamente pentru că sunt scumpe„* 13.6% dintre pacienți; frecvent nu-și pot permite procurarea medicamentelor 11.7% pacienți; câte odată acest lucru se întâplă unei proporții de 31.1% pacienți; și doar mai puțin de jumătate (43.7%) dintre respodenți niciodată nu au fost în dificultatea de a-și procura medicamente, pe motivul că acestea ar fi prea scumpe. Deci, mai bine de jumătate (56.3%) dintre pacienți au un anumit grad de dificultate financiară, în încercarea de a se "dota" cu toate medicamentele necesare pentru un management medicamentos adecvat al bolii.

În scopul determinării traseului pacienților cu BP în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, respondenții acestui studiu au fost rugați să indice *cărui medic se adresează în caz de deteriorare a simptomelor bolii Parkinson.* Majoritarea covârșitoare (91.6%) a pacienților se adresează medicului neurolog, circa o treime (29.1%) dintre pacienți se adresează medicului de familie, iar 12.6% pacienți nu se adresează niciunui specialist, ci încearcă să depășească situația cu mijloace și cunoștințe proprii. Probabil, ultimile două categorii de pacienți enumerate, întâmpină dificultăți semnificative de accesare în mod corect a serviciului de asistență medicală.

Sistematizând datele colectate despre cunoștințele pacienților acestui studiu referitoare la BP [469], am obținut ierarhizarea miturilor și stigmelor legate de această boală.

Figura 8.1 ilustrează, în ordine descrescătoare, *miturile* despre boala Parkinson, care circulă printre pacienții cu BP din Republica Moldova.

Figura 8.1. M*iturile* referitoare la boala Parkinson, care circulă printre pacienții cu BP din Republica Moldova, (%).

Stigmele pacienților cu BP legate de boală, constatate în acest studiu, țin de convingerile referitoare la *manifestările clinice și evoluția bolii*, precum și de *relația pacientului cu mediul familial și societal*.

Astfel, stigmele legate de manifestările clinice și evoluția bolii ale pacienților din acest studiu au fost: "BP este o boală mentală" (44.7% (46 p), "BP scurtează viața" (40.8% (42 p), "Toți pacienții cu BP au tremor" (35.0% (36 p), "BP provoacă demență" (33% (34 p), "BP progresează rapid" (24.3% (25 p), "BP este o boală fatală" (5.8% (6 p), "BP este contagioasă" (1% (1 p)) (Figura 8.2)

Figura 8.2. Stigmele pacienților cu boala Parkinson legate de boală. Convingeri referitoare la manifestările clinice și evoluția bolii, (%).

Stigmele legate de *relația pacientului cu mediul familial și societal* ale pacienților din acest studiu au fost: "Este o rușine să ai BP" (46.6% (48 p), "BP te face dependent de alții" (65% (67 p), "Este o rușine să te deplasezi cu cârje sau cadru" (49.5% (51 p), "Dacă ai BP, alții te judecă" (44.7% (46 p), "Dacă ai BP, ajungi să fii izolat" (32.0% (33 p), "Dacă ai BP, se deteriorează relațiile cu familia și prietenii" (30.1% (31 p) (Figura 8.3).

Figura 8.3. Stigmele pacienților cu boala Parkinson legate de boală. Convingeri referitoare la relația pacientului cu mediul familial și societal, (%).

Sensul general al cuvântului "stigma" este legat de o experiență complexă privind un sentiment de devalorizare, discriminare și / sau disconfort. Este un atribut care implică o discreditare a subiectului care este considerat „rău, periculos sau slab" și care reduce o persoană în imaginația cuiva, de la o persoană întreagă și obișnuită - la una contaminată sau redusă [256]. Stigmatizarea de care suferă pacienții cu boală Parkinson este una semnificativă. Ea poate afecta viața cotidiană, percepția subiectivă și relațională a pacientului și poate duce la frustrare și izolare. Sigmatizarea poate reieși din simptomele bolii, sau poate fi legată de problemele relaționale și de comunicare, sau din împărtășirea percepțiilor și stigmatizarea îngrijitorului [256]. Rușinați de a

merge, eventual, cu dispozitive, se declară și 20.3-32.6% dintre respondenții unui alt studiu [4]. În cadrul aceluiași studiu, 37.1-62.5% respondenți susțin că BP poate fi una contagioasă [4]. Țintuirea în scaun cu rotile sau la pat este inevitabilă în BP – este opinia a 35.3 – 47.3% din pacienții unui alt studiu CAP [5].

O altă sistematizare a datelor, permite să observăm că pacienții au atitudini, atât negative, cât și pozitive. *Atitudinile negative* constatate la pacienții actualului studiu sunt majoritare și reprezentate de: rușinea de a fi bolnav de BP (46.6%), rușinea de a avea un handicap motor sever care ar necesita deplasarea cu ajutorul dispozitivelor (49.5%), frica de înrăutățire a relațiilor în cadrul familiei (30.1%), frica de a ajunge dependenți de alte persone (65%), frica de a rămâne în izolare de restul familiei sau societății (32.0%), și de a ajunge a fi judecați de restul comunității (44.7%). *Atitudinile pozitive* sunt și ele majoritare, în limita parametrilor studiați - pacienții au convingeri că ar putea influența în mod pozitiv evoluția bolii prin adoptarea unui stil sănătos de viață: practicarea diferitor tipuri de sport / exerciții fizice (61.2%), stil sănătos de alimentație (55.3%), astfel încât, în pofida bolii neurodegenerative de care suferă, să aibă o viață lungă și activă (42.7%).

Conform unei alte cercetări, 15.0 – 42.2% dintre membrii vârstnici ai comunității consideră că dieta și exercițiile ar putea preveni BP [4] - o cifră mai mare indică o susceptibilitate scăzută a BP; 20.0 – 59.7% din ei cred că pacienții cu BP pot duce un mod activ de viață [4] - o cifră mai mică sugerează o severitate percepută mai mare a BP; iar 5.1 – 22.7% dintre membrii vârstnici ai comunității, consideră că BP este rezultatul natural al îmbătrânirii [4] – o cifra mai mare poate sugera mai puțină motivație a individului de a acționa spre binele sănătății sale.

8.2.5 Bariere întâlnite de pacienții cu boală Parkinson în cadrul asistenței medicale primite în Republica Moldova

Pentru identificarea barierelor întâlnite de pacienții cu BP în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova, pacienților li s-a propus un chestionar cu mai multe opțiuni de răspunsuri pentru a fi alese (complement multiplu), precum și opțiunea de a indica alte bariere, decât cele enumerate în chestionar. În rezultatul analizei răspunsurilor s-au constatat următoarele bariere: bariere de acces la servicii medicale specializate, bariere de acces la tratament specializat, bariere prin școlarizare precară a pacienților și familiilor acestora (Figura 8.4). Astfel, pacienții menționează că, nu sunt suficienți specialiști cu competențe în BP, că ei trebuie să meargă la mai mulți specialiși, până ajung să-și gestioneze eficient situația medicală, este ncesar să se deplaseze la distanțe mari pentru a beneficia de consultația unui specialist cu competențe în BP, iar timpul de așteptare pentru consultație este lung; mai menționează că medicul neurolog de sector sau

medicul de familie nu cunoaște suficient despre BP, declară că pentru investigațiile care pot fi realizate din contul poliței de asigurare rândul e mare, iar investigațiile care nu pot fi realizate din contul poliței de asigurare sunt costisitoare. De asemeni, pacienții mai declară că, nu toate medicamentele necesare unui management adecvat al BP, în conformitate cu fenotipul, gravitatea și stadiul bolii, sunt compensate de către CNAM, mai mult - nu toate medicamentele necesare unui management adecvat al BP, în conformitate cu fenotipul, gravitatea și stadiul bolii, sunt disponibile / înregistrate în Republica Moldova, medicamentele necompensate fiind scumpe, iar alocația lunară în baza gradului de dizabilitate medical este mică, procedura de acordare a dizabilității medicale durând mult. Pacienții susțin că trebuie să meargă prea des la medicul de circumscripție pentru a-și ridica rețetele / medicamentele compensate de către CNAM, iar cantitatea de medicamente eliberate lunar, nu este suficientă pentru o lună de tratament conform schemei-orare indicate. Referitor la serviciile de fizioterapie, kinetoterapie și de recuperare – acestea sunt greu de găsit. Acest studiu mai constată cunoștințe precare despre BP atât la pacienți, cât și la rudele acestora, pacienții semnalând că nu au fost informați de către personalul medical despre boală.

Bariere întâlnite de pacienții cu boala Parkinson (BP) în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova		
1. Accesul la serviciile medicale specializate	Nu sunt suficienți specialiști cu competențe în BP	84.5% (n=87)
	Trebuie să meargă la mai mulți specialiști, până ajung să-și gestioneze eficient situația medicală	22.3% (n=23)
	Trebuie să se deplaseze la distanțe mari pentru a beneficia de consultația unui specialist cu competențe în BP	63.1% (n=65)
	Timpul de așteptare pentru consultație este lung	35.9% (n=37)
	Medicul neurolog de sector sau medicul de familie nu cunoaște suficient despre BP	68.9% (n=71)
	Pentru investigațiile care pot fi realizate din contul poliței de asigurare rândul e mare	58.3% (n=60)
	Investigațiile care nu pot fi realizate din contul poliței de asigurare sunt costisitoare	70.9% (n=73)
2. Accesul la tratament specializat	Trebuie să meargă prea des la medicul de circumscripție pentru a-și ridica rețetele / medicamentele compensate de către CNAM.	32.0% (n=33)
	Cantitatea de medicamente eliberate lunar, nu este suficientă pentru o lună de tratament conform schemei orare indicate	30.1% (n=31)
	Nu toate medicamentele necesare unui management adecvat al BP, în conformitate cu fenotipul, gravitatea și stadiul bolii, sunt compensate de către CNAM	82.5% (n=85)
	Nu toate medicamentele necesare unui management adecvat al BP, în conformitate cu fenotipul, gravitatea și stadiul bolii, sunt disponibile / înregistrate în Republica Moldova	88.3% (n=91)
	Medicamentele necompensate sunt scumpe	79.6% (n=82)
	Serviciile de fizioterapie, kinetoterapie și de recuperare sunt greu de găsit	72.8% (n=75)
	Procedura de acordare a dizabilității medicale durează mult	14.6% (n=15)
	Alocația lunară în baza gradului de dizabilitate medical este mica	18.4% (n=19)
3. Gradul de școlarizare a pacientului și familiei	Familia sau rudele nu cunosc suficient despre BP	48.5% (n=50)
	Pacientul personal nu cunoaște suficient despre BP	40.8% (n=42)
	Pacientul nu a fost informat despre BP	36.9% (n=38)

Figura 8.4. Bariere întâlnite de pacienții cu boală Parkinson în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova, (%, nr).

Pacienții cu BP, evaluați în acest studiu, au fost rugați să precizeze proveniența medicamentelor pe care le utilizează în tratamentul bolii lor. Cu medicamente exclusiv procurate (indisponibile în Republica Moldova) se tratează 14.6% (15) dintre ei. Cea mai mare parte (69.9% (72)) din pacienții cu BP utilizează în tratamentul lor curent, atât medicamente compensate, cât și

medicamente procurate; iar 15.5 % (16) pacienți se tratează doar cu medicamentele compensate de către CNAM.

Pacienții cu BP își asumă cheltuielile pentru medicamentele procurate într-o pătrime (25.2% (26) pacienți) de cazuri. Cheltuielile pentru medicamentele procurate aparțin exclusiv rudelor în (19.4% (22) pacienți) de cazuri. În mai bine de jumătate (55.3% (57) pacienți) dintre cazuri cheltuielile pentru medicamentele procurate sunt partajate de către pacienți și rudele acestora.

Sistematizarea barierelor raportate de către pacienții cu BP, întâlnite de ei în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, a permis un nou cadru analitic și sistematizarea lor în diferite tipuri de bariere.

Bariere prin inabilitate de a solicita servicii de sănătate care includ conceptul de autonomie personală și capacitatea de a căuta îngrijire, precum și cunoștințe despre opțiunile de asistență medicală, mai bine cunoscute ca și alfabetizare în domeniul sănătății [39]. Conform rezultatelor actualei cercetări, nici pacienții, nici rudele acestora nu posedă cunoștințe suficiente referitoare la boala Parkinson; astfel declară 40.8% (42) și 48.5 (50) pacienți respectiv. În 36.9% cazuri, pacienții susțin că nu au primit nici un fel de informare referitor la diagnosticul, simptomele, evoluția și opțiunile de tratament ale bolii Parkinson.

Bariere prin inabilitate de a se încadra în servicii de sănătate din cauza stării precare de sănătate, incluzând, atât condiția fizică, cât și mentală, care sunt, de obicei, precare la pacienții cu BP, și care afectează negativ utilizarea diferitelor servicii de asistență medicală, aderarea la tratamente și regimuri farmacologice, precum și implicarea activă în îngrijirea centrată pe pacient [39].

Starea de sănătate precară, incluzând, atât condiția fizică, cât și mentală, care sunt, de obicei, fragile la pacienții cu BP, și care afectează negativ utilizarea diferitor servicii de asistență medicală, aderarea la tratamente și regimuri farmacologice, precum și implicarea activă în îngrijirea centrată pe pacient. Conform rezultatelor cercetării, 75.7% (78) pacienți se află în stadiul II al BP, conform scalei Hoehn Yahr, ceia ce presupune afectare motorie bilaterală; iar 21.4% (22) pacienți se află în stadiul III al BP, conform scalei HoehnYahr, ceia ce presupune afectare motorie bilaterală și instabilitate posturală cu căderi și limitarea capacității de deplasare.

Alfabetizarea în domeniul sănătății se referă la cunoștințele în materie de sănătate. Susțin că nu cunosc suficient despre boala proprie 40.8% (42 pacienți). Se plâng că nu au fost informați despre această boală de către cadrul medical 36.9% (38) pacienți. Încă mai mulți pacienți (48.5% (50)) mărturisesc că familiile sau rudele lor posedă cunoștințe precare referitoare la BP. Un studiu anterior al membrilor vârstnici ai comunității, efectuat de Pan S. et al, a constatat că doar o treime

(33.3%) dintre membrii comunității nu aveau cunoștințe sau aveau cunoștințe puține despre BP; aproape jumătate (46.8%) dintre membrii comunității aveau anumite cunoștințe despre BP, și doar 1,8% dintre membrii comunității aveau cunoștințe bune despre BP [4]. O altă cercetare a constatat că doar 34% participanți la studiu au raportat că știu multe sau foarte multe despre boală [255].

Convingerile în materie de sănătate joacă un rol semnificativ în luarea deciziilor, în special în ceea ce privește abordările farmacologice pentru tratarea BP. Preocupările cu privire la efectele secundare descrise în anotațiile preparatelor medicamentoase sau cu privire la efectele secundare percepute, reticența față de intervențiile cu medicamente și scepticismul general față de medicamente reprezintă bariere de nivel personal. În studiul curent au fost înregistrate cazuri în care pacienții cu BP consideră că medicamentele antipatkinsoniene ar fi toxice – 15.5% (16 pacienți); iar o minoritate de pacienți – câte 6.8% (7) pacienți consideră că: levodopa ar acționa doar în primii cinci ani de boală; sau, dacă este utilizată levodopa, atunci boala ar putea progresa mai rapid; și că levodopa ar avea mai multe efecte negative decât pozitive. Conform datelor altor cercetări: 8.6 – 20.1% din subiecții vârstnici sănătoși, care au fost chestionați referitor la boala Parkinson, consideră că tratamentul dopaminergic nu merită a fi administrat pentru că are multe efecte adverse [4], iar pacienții cu boală Parkinson, în proporție de 35.3-58.1%, cred că levodopa poate accelera evoluția BP [5].

O altă convingere a pacienților actualului studiu, și care influențează comportamentul în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, este faptul că boala Parkinson poate fi diagnosticată prin examene neuroimagistice (ex.: IRM cerebrală). Astfel de convingere au 60.2% (60) pacienți, deci ei vor căuta în mod activ această investigație. Astfel cred și respondenții altui studiu: 35.3 – 40.5% subiecți cercetați consideră că pentru diagnosticul definitiv și corect al BP este necesară o confirmare prin IRM cerebrală [5].

Comunicarea - Cunoștințele în materie de sănătate și convingerile în materie de sănătate ale persoanelor cu BP afectează accesul acestora la asistență medicală, întrerupându-le conștientizarea și abilitățile de comunicare în cadrul propriei asistențe medicale. Posedă cunoștințe despre BP doar jumătate (59.2% (61)) dintre pacienți și jumătate (51.5% (53) dintre rudele acestora. Totuși, în opinia doar a unei treimi (31.1% (32)) de pacienți, medicii lor de circumscripție posedă cunoștințe suficiente despre boală.

Auto-eficiența - abilitățile slabe de comunicare și autoeficiența slabă împiedică persoanele cu BP să obțină informațiile necesare despre sănătate, să acceseze serviciile de sănătate mentală și să participe la activități fizice în instituțiile publice. Conform rezultatelor acestui studiu, doar o parte (59.2% (61)) dintre pacienți cunosc despre boală, își pot înțelege situația medicală, iar în

rezultat vor putea comunica eficient despre ea cadrelor medicale, și respectiv – solicita în mod adecvat asistență medicală.

Barierele de accesare a serviciilor de sănătate sunt de câteva tipuri [39], [470].

Prin transportare / geografice - acces limitat la serviciile de transport sau incapacitatea de a conduce și plasarea la distanță a centrului specializat. Conform rezultatelor actualului studiu 63.1% (65) pacienți sunt nevoiți să se deplaseze la distanțe mari către centrul de nivel terțiar, pentru a beneficia de consultația specialistului cu expertiză în domeniul BP.

Prin disponibilitatea serviciilor - furnizarea necorespunzătoare a serviciilor de sănătate. Astfel, 84.5% (87) pacienți consideră că Republica Moldova nu dispune de suficienți specialiști cu competențe în BP. Acesta ar fi un motiv pentru care 22.3% (23) pacienți cu BP sunt nevoiți să meargă la mai mulți specialiși, pentru a obține o gestionare adecvată a situației lor medicale. Despre lipsa în Republica Moldova, a unor grupe de medicamente, necesare pentru un tratament adecvat al BP, semnalează 88.3% (91) pacienți. Nu toate medicamentele utilizate în tratamentul bolii sunt compensate, conform declarației a 82.5% (85) pacienți, iar cantitatea de medicamente eliberată lunar, presupunându-se că ar fi suficientă pentru tratamentul în decursul unei luni, este considerată insuficientă de către 30.1% (31) pacienți. Despre investigațiile efectuate pe parcursul procesului de diagnosticare și de urmărire a BP și comorbidităților ei, 83.5% (86) pacienți, menționează că nu toate investigațiile sunt din contul poliței de asigurare.

Prin necorespunderea serviciilor prestate cu necesitățile pacientului – necorespunderea dintre servicii și nevoile beneficiarilor, oportunitatea acestora, cantitatea de îngrijire acordată pentru evaluarea adecvată a problemelor de sănătate și pentru determinarea tratamentului corect și calitatea tehnică și interpersonală a serviciilor oferite. Astfel, timpul de așteptare pentru consultația specialistului cu expertiză în BP, este considerat a fi lung de către 35.9% (37) pacienți. Pentru efectuarea investigațiilor din contul poliței de asigurare rândul este lung, în opinia a 58.3% (60) pacienți. Consideră că trebuie să meargă prea des la medicul de circumscripție pentru a-și lua rețeta / medicamentele compensate 32.0% (33) pacienți. Procedura de acordare a gradului de dizabilitate este prea îndelungată din spusele a 14.6% (15) pacienți. Alocația atribuită conform gradului de dizabilitate este mică în viziunea a 18.4% (19) pacienți.

Prin atitudine - convingerile despre boală și medicamente joacă un rol semnificativ în atituni față de luarea deciziilor, în special, în ceea ce privește abordările farmacologice ale BP. În consecință, conform rezultatelor acestui studiu, pacienții: uită să-și administreze medicamentele (57.3% (59) pacienți); sau fac pauze periodice în tratament (12.6% (13) pacienți); sau decid să nu mai administreze medicamentele prescrise de medic (15.5% (16) pacienți). Un alt studiu CAP a 112 pacienți consecutivi cu BP, utilizând chestionarul "The Adherence to Refills and Medications

Scale (ARMS-12)", a stabilit că 74.1% dintre pacienți au raportat o aderență mai scăzută la programul lor de medicație; participanții cu aderență mai scăzută având o boală mai severă, severitate mai mare a bolii, mai multe complicații legate de terapie, inclusiv fluctuații motorii și halucinații [1].

Bariere financiare - dificultăți financiare a persoanelor cu boala BP în plata serviciilor de asistență medical, alcătuite din:

Resurse limitate pentru a plăti din surse proprii. Nu întotdeauna își pot permite să procure medicamente, pentru că le par prea scumpe 55% (56) pacienți. Împart cheltuielile pentru procurarea medicamentelor necesare cu rudele lor 55.3% (57) pacienți, iar 15.5% (16) pacienți sunt nevoiți să se trateze doar cu medicamentele oferite de sistemul de sănătate al Republicii Moldova.

Lipsa asigurării medicale pentru serviciile de sănătate. Conform rezultatelor actualului studiu, 15.5% (16) dintre pacienții cu BP intervievați, nu dispun de polița de asigurare medicală.

Au fost colectate și doleanțe / *sugestii* ale pacienților cu BP pentru diminuarea barierelor întâlnite de ei în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova și ameliorarea calității asistenței medicale pentru boala Parkinson în Republica Moldova. Astfel, pacienții își doresc mai mulți medici cu competențe în managementul BP, servicii de fizioterapie, kinetoterapie și de recuperare destinate / specifice anume BP, asistenți sociali, asistenți personali de îngrijire la domiciliu, instituții de îngrijire pentru stadiile avansate ale BP, mai multe medicamente compensate pentru BP, mai multe medicamente pentru BP înregistrate în Republica Moldova, mai multe tipuri de intervenții chirurgicale pentru BP și informare a pacienților de către cadrele medicale cu referire la BP și opțiunile de tratament (Figura 8.5).

Figura 8.5. Sugestiile pacienților cu boala Parkinson (BP) pentru diminuarea barierelor întâlnite de ei în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova, (%, nr).

Astfel, sugestiile pacienților cu BP intervievați, țin atât de disponibilitatea informațiilor / educării, a tratamentului farmacologic și non-farmacologic, cât și a îngrijirii paliative pentru boala Parkinson în Republica Moldova.

8.3 Studiul CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale medicilor cu privire la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova

Studiul cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și a barierelor medicilor în prestarea serviciilor medicale permite identificarea necesităților și condițiilor de ameliorare a prestării serviciilor de sănătate. În acest scop au fost intervievați medici neurologi (90) și de familie (15) în baza unui chestionar structurat.

8.3.1 Caracteristica generală a lotului de medici încadrați în studiul CAP

În studiul CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale medicilor cu privire la managemenul bolii Parkinson în Republica Moldova, au participat 105 medici, cu vârsta medie 37.03±11.88 ani, majoritatea provenienți din mediul urban (82.9%), femei - 72.4%, cu grad științific - 7.6% medici. Conform frecvenței de consultare a pacienților cu BP: 80% au consultat 1 dată în lună; 15.2% – 1 dată în săptămână; 2.9% – zilnic; iar 1.9% medici - de câteva ori în zi.

8.3.2 Cunoștințe ale medicilor cu privire la managemenul bolii Parkinson

Pentru elucidarea cunoștințelor medicilor din Republica Moldova ce țin de aspecte foarte importante pentru diagnosticul și evaluarea pacienților cu boală Parkinson, în chestionarul structurat pe care l-au autocompletat, au fost incluse întrebări despre cunoașterea: criteriilor clinice de diagnostic ale bolii Parkinson; ghidurilor / protocoalelor pentru diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson; și scalelor pentru evaluarea simptomelor și severității bolii Parkinson. În rezultatul acestui sondaj, s-a stabilit că majoritatea (81.0%) medicilor cunosc criteriile clinice pentru diagnosticul bolii Parkinson. Doar jumătate (57.1%) dintre respondenți cunosc ghiduri / protocoale pentru diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson. Încă mai puțini (56.2%) medici cunosc scale pentru evaluarea simptomelor motorii și non-motorii sau a severității bolii Parkinson.

De instruire referitor la managementul bolii Parkinson, în ultimii 5 ani, au beneficiat doar 35.2% dintre medicii respondenți ai actualei cercetări. În ordine descrescătoare, instruirile de care au beneficiat medicii au fost: curs de perfecționare în străinătate (22.9%), lecții organizate de societatea profesională (21.9%), congres internațional (13.3%), congres național (12.4%), curs de perfecționare în țară (11.4%). Deci, rata de instruire specifică în domeniul BP este una foate joasă, iar, în consecință, și cunoștințele de bază pentru diagnosticul și cuantificarea severității bolii Parkinson ar putea fi la fel.

Ca și consecință, cunosc despre faptul, că bradikinezia este simptomul motor cardinal și obligator necesar pentru diagnosticul bolii Parkinson, doar 38.1% dintre medicii chestionați. Despre faptul, că prezența tremorului de repaos nu este obligatorie pentru un diagnostic pozitiv de BP, cunosc circa trei sferturi (76.2%) din medicii intervievați. Despre faptul, că nu este necesară o confirmare neuro-imagistică a diagnosticului de BP, cunosc 81.9% medici (examenul neuroimagistic este necesar dacă sunt prezente semne / simptome atipice bolii).

Medicii au fost rugați să-și autocalifice cunoștințele și deprinderile practice pentru managementul: fazei precoce, fazei tardive a bolii, precum și a BP asociate cu tulburări cognitive; cu ajutorul calificativelor: suficiente, parțiale, insuficiente (Tabelul 8.1).

Tabelul 8.1. Autoaprecierea de către medici a cunoștințelor / deprinderilor practice proprii pentru managementul diferitor faze ale bolii Parkinson

	Cunoștințe pentru:		
	Managementul fazei precoce a bolii Parkinson	***Managementul fazei tardive a bolii Parkinson***	***Managementul bolii Parkinson asociate cu tulburări cognitive***
Suficiente (% (nr))	8.6% (9)	7.6% (8)	6.7% (7)
Parțiale (% (nr))	44.8% (47)	42.9% (45)	45.7% (48)
Insuficiente (% (nr))	46.7% (49)	49.5% (52)	47.6 (50)

Astfel, s-au constatat cunoștințe insuficiente și parțiale pentru managementul tuturor celor trei situații clinice enumerate în câte circa jumătate dintre cazuri. Doar o minoritate din medicii participanți la acest studiu posedă, conform autoaprecierii lor, cunoștințe suficiente pentru managementul diferitor faze ale bolii Parkinson.

Pentru obținerea unor informații obiective despre cunoștințele medicilor din Republica Moldova referitoare la boala Parkinson și tratamentul ei, chestionarul a prevăzut o serie de afirmații (unele - adevărate, altele - false) despre simptomele, evoluția și tratamentul bolii Parkinson. Răspunsurile au fost analizate și pentru fiecare dintre ele au fost determinate cotele parte de răspunsuri adevărate și false (Tabelul 8.2).

Analizând răspunsurile medicilor referitor la simptomele și evoluția bolii, am constatat că o parte din medici nu posedă cunoștințe suficiente despre debutul și evoluția BP. Astfel, doar 80.0% medici cunosc despre vârsta tipică de debut a BP, cu afinitate pentru vârsta de peste 60 ani. Doar 64.8% din ei știu că boala Parkinson poate avea o evoluție de peste 20 ani (în condițiile unui management adecvat). În proporție de 63.8%, medicii intervievați sunt la curent cu potențialul unui ritm de progresare mai rapid sau mai lent al fenotipurilor tremorigen și akinetic al bolii, respectiv; dar numai 43.8% dintre ei se vor aștepta ca demența să apară mai rapid în forma

akinetică-rigidă a bolii. Doar 62.9% medici cunosc că levodopa-sensibilitatea este o caracteristică a bolii Parkinson; iar 44.8% medici – că medicamentele nu au un potential de încetinire a bolii.

Mulți medici cunosc despre existența și rolul factoriilor de protecție pentru dezvoltarea BP. Despre implicațiile cafeinei cunosc 89.5% medici, iar despre rolul nicotinei - 76.2% medici.

Despre faptul că boala Parkinson întotdeauna se asociază cu complicații motorii cunosc doar 52.4% din medicii chestionați. Totuși, cea mai mare parte dintre ei posedă cunoștințe referitor la simptomele non-motorii și momentul apariției tulburărilor cognitive (83.8%) și a diskineziilor (80.0%) în cursul evoluției bolii Parkinson. Despre faptul că hiposmia este un simptom premotor (și nu unul care apare în cursul bolii) cunosc doar 52.4% medici; încă mai puțini (33.3%) medici știu că și constipațiile apar înaintea simptomelor motorii cardinale ale bolii Parkinson.

Tabelul 8.2. Afirmații adevărate și false ale medicilor despre simptomele și evoluția bolii Parkinson

Afirmații referitoare la simptomele și evoluția BP	*Răspunsuri adevărate*	*Răspunsuri false*
	% (nr)	% (nr)
BP apare doar după 60 ani	80.0% (84)	20.0% (21)
Fumatul poate crește riscul de BP	76.2% (80)	23.8% (25)
Utilizarea în exces a cafeinei poate crește riscul de BP	89.5% (94)	10.5% (11)
Hiposmia apare înainte de tremor și bradikinezie	56.2% (59)	43.8% (46)
Constipațiile apar înaintea tremorului și bradikineziei	33.3% (35)	66.7% (70)
Tulburările cognitive apar înainte de tremor și bradikinezie	83.8% (88)	16.2% (17)
Diskineziile apar înainte de tremor și bradikinezie	80.0% (84)	20.0% (21)
Majoritatea medicamentelor dopaminegice încetinesc boala	44.8% (47)	55.2% (58)
Diagnosticul BP poate fi confirmat prin răspuns pozitiv Ldopa	62.9% (66)	37.1% (39)
Forma tremorigenă a bolii progresează mai rapid decât A-R	63.8% (67)	36.2% (38)
Demența apare mai rapid în forma akinetico- rigidă	43.8% (46)	56.2% (59)
BP întotdeauna se asociază cu complicații motorii	52.4% (55)	47.6% (50)
BP poate avea o evoluție de peste 20 ani	64.8% (68)	35.2% (13)

Statificând lotul medicilor, în funcție de specializare (medic de famile sau neurolog) și frecvența consultațiilor (consultă rar: ≤ 1 dată în săptămână; și consultă frecvent ≥ 1 dată în zi) (Tabelul 8.3) am constatat că medicii neurologi au cunoștințe semnificativ mai bune doar pentru unele aspecte ale naturii și evoluției bolii Parkinson, răspunzând corect la o parte din itemi (Utilizarea în exces a cafeinei poate crește riscul de BP, Hiposmia apare înainte de tremor și bradikinezie, Diskineziile apar înainte de tremor și bradikinezie, Forma tremorigenă a bolii progresează mai rapid decât cea akinetică-rigidă). Frecvența consultațiilor nu a influențat cunoștințele medicilor referitor la natura și evoluția bolii Parkinson.

Deci, din aceste date rezultă că o parte din medici nu posedă cunoștințe suficiente despre debutul și evoluția BP, despre simptomele premotorii, simptomele motorii și non-motorii, precum și despre complicațiile tratamentului dopaminergic. De asemeni, specializarea "neurolog", s-a

asociat cu cunoștințe bune doar pentru unele aspecte ale naturii și evoluției bolii Parkinson, indicând necesitatea unor măsuri de ameliorare a lor.

Tabelul 8.3. Cunoștințele medicilor referitor la natura și evoluția bolii Parkinson în funcție de specializare și frecvența consultării pacienților cu boală Parkinson

	Stratificare în funcție de specializare			**Stratificare în funcție de frecvența consultațiilor**		
	Medici de familie nr=15 % (nr)	**Neurologi nr=90** % (nr)	p statistic semnificativ	**Consultă rar nr=84** % (nr)	**Consultă frecvent nr=21** % (nr)	p statistic semnificativ
Răspunsuri corecte	*BP apare doar după 60 ani*					
	86.67% (13)	78.88% (71)		77.4% (65)	90.5% (19)	
	Fumatul poate crește riscul de BP					
	73.39% (11)	76.66% (69)		75% (63)	81% (17)	
	Utilizarea în exces a cafeinei poate crește riscul de BP					
	20% (12)	91.11% (82)	**<0.001***	88.1% (74)	95.2% (20)	
	Hiposmia apare înainte de tremor și bradikinezie					
	13.3% (2)	63.3% (57)	**<0.001***	58.3% (49)	47.6% (10)	
	Constipațiile apar înaintea tremorului și bradikineziei					
	46.7% (7)	31.1% (28)		29.8% (25)	47.6% (10)	
	Tulburările cognitive apar înainte de tremor și bradikinezie					
	73.33% (11)	85.55% (77)		84.5% (71)	81% (17)	
	Diskineziile apar înainte de tremor și bradikinezie					
	40% (6)	83.33% (75)	**<0.01***	83.3% (70)	66.7% (14)	
	Majoritatea medicamentelor dopaminegice încetinesc boala					
	60% (9)	45.55% (49)		95.2% (80)	30.1% (8)	**<0.001***
	Diagnosticul BP poate fi confirmat prin răspuns pozitiv Ldopa					
	53.3% (8)	64.4% (58)		61.9% (52)	66.7% (14)	
	Forma tremorigenă a bolii progresează mai rapid decât A-R					
	93.33% (14)	58.88% (53)	**<0.001***	63.1% (53)	66.7% (14)	
	Demența apare mai rapid în forma akinetico- rigidă					
	40% (6)	44.4% (40)		40.5% (34)	57.1% (12)	
	BP întotdeauna se asociază cu complicații motorii					
	53.3% (8)	52.2% (47)		54.8% (46)	42.9% (9)	
	BP poate avea o evoluție de peste 20 ani					
	66.7% (10)	64.4% (58)		63.1% (53)	71.4% (15)	

În Tabelul 8.4 sunt prezentate ratele de răspunsuri adevărate și false ale medicilor referitoare la tratamentul bolii Parkinson.

A fost studiat aspectul de cunoaștere a eficienței levodopei. Despre faptul că levodopa este cel mai eficient tratament al bolii Parkinson cunosc doar trei pătrimi (72.4%) din medicii acestei cercetări. Despre faptul că levodopa este mai eficientă pentru tratamentul tremorului decât al bradikineziei cunosc 78.1% medici.

Cercetând aspectul de cel mai oportun moment pentru inițierea tratamentului cu levodopa, am stabilit că doar 42.9% medici cunosc și sunt de acord cu recomandarea de inițiere a tratamentului cu levodopa doar atunci când este afectată funcționalitatea pacientului (și nu în stadiul incipient, când pacientul nu este afectat funcțional prin simptomele sale). Se abțin de la prescrierea levodopei de îndată ce constată primele semne ale bolii 65.7% medici.

Referitor la oportunitatea administrării agoniștilor de dopamină și la profilul lor de siguranță, doar 33.3% din medici cunosc că agoniștii de dopamină au un risc mai mic de dezvoltare a complicațiilor motorii și că ei sunt mai eficienți pentru tratamentul tremorului decât al bradikineziei (21.9%).

Au fost constatate impresii incorecte referitoare la potențialul de neuroprotecție și de influențare a evoluției bolii prin administrare de dopaminergice: 58.1% medici consideră că levodopa poate încetini evoluția bolii; 34.3% medici cred că majoritatea medicamentelor dopaminergice au ambele proprietăți: tratează simptomele bolii și încetinesc boala; iar 9.0% medici – că există dovezi că agoniștii de dopamină încetinesc evoluția bolii.

Tabelul 8.4. Afirmații adevărate și false ale medicilor despre tratamentul bolii Parkinson

Afirmații referitoare la tratamentul dopaminergic al BP	*Răspunsuri adevărate*	*Răspunsuri false*
	% (nr)	% (nr)
Levodopa este cel mai eficient tratament al BP	72.4% (76)	27.6% (29)
Levodopa este mai eficientă pentru tremor decât bradikinezie	78.1 (82)	21.9% (23)
Tratamentul cu levodopa trebuie inițiat la primele simptome	65.7 (69)	34.3% (36)
Tratamentul cu levodopa trebuie inițiat când este afectată funcționalitatea	42.9% (45)	57.1% (60)
Tratamentul cu levodopa a trebuie amânat, chiar dacă este afectată funcționalitatea	94.3% (99)	5.7% (6)
Levodopa încetinește evoluția bolii	41.9% (44)	58.1% (61)
Levodopa accelerează evoluția bolii	96.2% (101)	3.8% (4)
Levodopa creează dependență	87.6% (92)	12.4% (13)
Levodopa poate fi nocivă	88.6% (93)	11.4% (12)
Agoniștii au risc mai mic de complicații motorii	33.3% (35)	66.7% (70)
Agoniștii sunt mai eficienți pentru tremor decât pentru bradikinezie	21.9% (23)	78.1% (82)
Există dovezi că agoniștii încetinesc evoluția bolii	81.0% (85)	19.0% (20)
Majoritatea medicamentelor dopaminergice posedă ambele calități: tratează simptomele și încetinesc boala	65.7% (69)	34.3% (36)

Această cercetare a dovedit că, nu doar printre pacienți, ci, și printre medici, circulă *mituri* despre profilul de siguranță al levodopei. Cel mai frecvent mit este că "levodopa crează dependență" – așa consideră 12.4% dintre medici. Un alt mit este că "levodopa poate fi nocivă pentru organism" – astfel de părere împărtășesc 11.4% din medici. Mai circulă și părerea că "levodopa accelerează evoluția bolii" – opinia a 3.8% medici. În consecința celor enumerate mai sus, printre medicii din Republica Moldova este viabilă părerea că "tratamentul cu levodopa

trebuie amânat cât mai mult timp, chiar dacă este afectată funcționalitatea pacientului" – poziția a 5.7% medici.

Stratificând lotul medicilor din acest studiu în funcție de specializare și frecvența consultațiilor, am constatat că specialiștii neurologi au avut rate de răspunsuri corecte semnificativ mai frecvent decât medicii de familie, pentru majoritatea itemilor propuși pentru evaluarea cunoștințelor referitoare la tratamentul bolii Parkinson. Rezultatele pentru cunoștințele referitoare la tratamentul bolii Parkinson nu au fost influențate de frecvența consultării pacienților cu această maladie (Tabelul 8.5).

Tabelul 8.5. Cunoștințele medicilor referitor la tratamentul bolii Parkinson în funcție de specializare și frecvența consultării pacienților cu boală Parkinson

	Stratificare în funcție de specializare			**Stratificare în funcție de frecvența consultațiilor**		
	Medici de familie nr=15 % (nr)	**Neurologi nr=90** % (nr)	p statistic semnificativ	**Consultă rar nr=84** % (nr)	**Consultă frecvent nr=21** % (nr)	p statistic semnificativ
Răspunsuri corecte	*Levodopa este cel mai eficient tratament al BP*					
	40% (6)	77.8% (70)	**<0.01***	72.6% (61)	71.4% (15)	
	Levodopa este mai eficientă pentru tremor decât bradikinezie					
	93.3% (14)	75.5% (68)	**<0.05***	76.2% (64)	85.7% (18)	
	Tratamentul cu Ldopa trebuie inițiat la primele simptome					
	73.3% (11)	64.4% (58)		63.1% (53)	76.2% (16)	
	Tratamentul cu levodopa trebuie inițiat când este afectată funcționalitatea					
	6.7% (1)	48.9% (44)	**<0.001***	39.3% (33)	57.1% (12)	
	Tratamentul cu levodopa trebuie amânat, chiar dacă este afectată funcționalitatea					
	93.3% (14)	94.4% (85)		94.1% (79)	95.2% (20)	
	Levodopa încetinește evoluția bolii					
	33.3% (5)	43.3% (39)		42.9% (36)	38.1% (8)	
	Levodopa accelerează evoluția bolii					
	100% (15)	95.5% (86)	**<0.05***	96.4% (81)	95.2% (20)	
	Levodopa creează dependență					
	93.3% (14)	86.7% (78)		88.1% (74)	85.7% (18)	
	Levodopa poate fi nocivă					
	100% (15)	86.7% (78)	**<0.001***	88.1% (74)	90.5% (19)	
	Agoniștii au risc mai mic de complicații motorii					
	20% (3)	35.6% (32)		31% (26)	42.9% (9)	
	Agoniștii sunt mai eficienți pentru tremor decât pentru bradikinezie					
	13.3% (2)	23.3% (21)		21.4% (18)	23.8% (5)	
	Există dovezi că agoniștii încetinesc evoluția bolii					
	80% (12)	81.1% (73)		82.1% (69)	76.2% (16)	
	Majoritatea medicamentelor dopaminergice posedă ambele calități: tratează simptomele și încetinesc boala					
	53.3% (8)	67.8% (61)		65.5% (55)	66.7% (14)	

Deci, medicii neurologi posedă cunoștințe bune, pentru o parte din aspectele tratamentului bolii Parkinson.

În selectarea medicamentelor pentru tratamentul bolii Parkinson, medicii din Republica Moldova țin cont, în mod corect, de următoarele criterii bazate pe aspecte biologice și clinice (vârstă, masă corporală, sex, fenotipul bolii (tremorigen / akinetic) , stadiul bolii , reacții adverse posibile, eventuale tulburări cognitive asociate, alte comorbidități), dar și de aspecte de disponibilitate a medicamentelor sau preferințe ale pacienților (gradul de compensare al medicamentelor, disponibilitatea medicamentelor în țară, preferințele pacientului) (Figura 8.6).

Figura 8.6. Respectarea criteriilor de selectare a medicamentelor pentru tratamentul bolii Parkinson de către medicii din Republica Moldova, (%, nr).

Din analiza acestor date, obsevăm că doar în jur de jumătate dintre medicii acestei cercetări, aplică în mod corect criteriile de selectare a medicamentelor dopaminergice conform criteriilor biologice și clinice.

Jumătate (59.0%) dintre medicii acestei cercetări aleg să prescrie doar medicamente disponibile în Republica Moldova; o treime (30.5%) din medici aleg să prescrie doar medicamente compensate; și foarte puțini (22.9%) medici consideră preferința pacientului drept criteriu de alegere a medicamentelor pentru tratamentul bolii Parkinson.

Despre faptul că, pacienții cu boală Parkinson au nevoie nu doar de tratament farmacologic, ci și de tratament non-farmacologic, cunosc 79% dintre medicii acestui sondaj. Medicii au fost rugați să indice care metode non-medicamentoase ar fi utile pacienților cu boală Parkinson. Într-o întrebare separată, ei au notat: care anume din aceste metode, ei le indică în activitate lor practică, pacienților cu boală Parkinson. Rezultatele sunt prezentate în cadrul Tabelului 8.6.

S-a constat că majoritatea (94.3%) medicilor respondenți ai acestui studiu, cunosc despre necesitățile pacienților de a beneficia de kinetoterapie. O bună parte din ei cunosc că ar fi necesare psihoterapia (89.5%), ședințele logopedice (77.1%) și practicarea exercițiilor fizice și a sportului (79.0%). O parte (47.6%) din medicii chestionați consideră că pacienților le-ar fi utilă acupunctura; iar 41.9% medici – că le-ar fi utile toate metodele enumerate. Din analiza datelor prezentate în Tabelul 8.6 observăm că, deși medicii cunosc metode non-farmacologice pentru managementul bolii Parkinson, și le consideră utile, totuși, mai rar li se întâmplă să le recomande de facto în activitatea lor cotidiană. Acest fapt ar putea semnifica disponibilitatea scăzută a metodelor non-farmacologice pentru managementul bolii Parkinson în Republica Moldova.

Cu conceptul de management al pacienților cu boală Parkinson în cadrul unei Echipe Multidisciplinare au fost de acord majoritatea medicilor participanți la acest studiiu 91.4% (96).

Tabelul 8.6. Metodele non-farmacologice cunoscute și indicate de către medici

	Cunosc	***Indică***
	% (nr)	% (nr)
Psihoterapie	89.5% (94)	83.8% (88)
Exerciții fizice /sport	79% (83)	73.3% (77)
Kinetoterapie	94.3% (99)	91.4% (96)
Acupunctură	47.6% (50)	41% (43)
Ședințe logopedice	77.1% (81)	61% (64)
Toate	41.9% (44)	30.5% (32)

8.3.3 Practici ale medicilor din Republica Moldova în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson

Au fost studiate practicile medicilor respondenți în privința: diagnosticului, prescrierii medicamentelor și evidenței în dinamică a pacienților cu boală Parkinson.

În procesul de diagnosticare a bolii Parkinson, o parte (63.8%) din medici stabilesc un diagnostic prezumptiv și direcționează pacientul către instituția terțiară pentru confirmare; 22.9% medici direcționează pacientul pentru diagnostic la instituția terțiară de la bun început; și doar 13.3% medici stabilesc diagnosticul de sinestătător. Deci, puțini medici își asumă stabilirea unui diagnostic de boală Parkinson.

Pentru evaluarea practicilor medicilor acestui studiu referitoare la prescrierea medicamentelor, ei au fost rugați să indice, cu care dintre medicamentele dopaminergice au cea mai mare experiență (au prescris mai frecvent de- a lungul activității lor). Astfel, cea mai mare experiență: cu levodopa o au 88.6% (93) medici; cu inhibitorul acethylcholinesterazei ciclodol – 32.4% (34) medici; cu agoniști ai dopaminei – 29.5% (31) medici; cu inhibitorul NMDA amantadine – 10.5% (11) medici; și cu inhibitorul COMT selegilina – 6.7% (7) medici.

Analizând cele de mai sus, s-a stabilit că medicii au prescris cel mai frecvent levodopa care este considerată standardul de aur în tratamentul bolii Parkinson – cel mai eficient medicament pentru controlul simptomelor bolii și care este oferit în mod compensat (100%) de către CNAM. Al doilea medicament, după frecvență, din această listă - inhibitorul acethylcholinesterazei ciclodol – a fel, este un medicament compensat (100%) de către CNAM. O experiență mult mai rară, medicii o au cu agoniștii dopaminei și inhibitorul NMDA amantadine – medicamente care au indicații specifice, un profil mai mare de reacții adverse și a căror administrare necesită mai multe evaluări în dinamică; precum și medicamentul indisponibil în Republica Moldova - inhibitorul COMT selegilina. Deci, medicii preferă să prescrie mai frecvent medicamentele care sunt compensate; și evită să prescrie medicamente pentru care sunt necesare cunoștințe mai mari și experiență mai mare, ceia ce reflectă necesitatea lor de creștere a calificării profesionale în domeniul managementului medicamentos al tulburărilor de mișcare.

Frecvența cu care medicii acestui studiu prescriu diferite medicamente dopaminergice este prezentată în Tabelul 8.7.

Tabelul 8.7. Frecvență prescrierii medcamentelor dopaminergice de către medicii din Republica Moldova

	Levodopa	**Agonist de dopamină**	**Ciclodol**
	% (nr)	% (nr)	% (nr)
<1 dată / lună	81.9% (86)	84.8% (89)	64.8% (68)
<1 dată /saptamână	9.5% (10)	8.6% (9)	21.9% (23)
De câteva ori /saptamână	4.8% (5)	3.8% (4)	11.4% (12)
De câteva ori / zi	3.8% (4)	2.9% (3)	1.9% (2)

Din datele expuse în Tabelul 8.7 putem constata că o minoritate de medici au o frecvență mare de prescriere a medicamentelor dopaminergice. Majoritatea prescriu dopaminergice foarte rar, ceia ce indică, posibil: lipsă de cunoștințe și experiență în acest domeniu.

În procesul de tratament al bolii Parkinson, o parte (46.7%) dintre medici inițiază tratamentul și direcționează pacientul către instituția terțiară pentru confirmare sau ajustare; 31.4% medici direcționează pacientul pentru indicarea tratamentului la instituția terțiară de la bun început; și doar 19.0% medici inițiază și continuă monitorizarea de sinestătător. Tratamentul indicat din instituția terțiară, îl monitorizează 51.4% medici. Aceste date indică lipsă de experiență sau cunoștințe pentru indicarea și monitorizarea tratamentului dopaminergic la mai mult de jumătate dintre medicii evaluați în această cercetare.

8.3.4 Atitudini ale medicilor din Republica Moldova în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson

Chestionarul administrat în acest studiu, a prevăzut întrebări de tip închis, cu complement multiplu pentru determinarea atitudinilor medicilor din Republica Moldova în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson.

Analiza răspunsurilor oferite de către medici, a permis sistematizarea lor în două tipuri de atitudini: atitudini negative și atitudini pozitive.

O treime (36.2%) dintre medicii implicați în asistența medicală prestată pacienților cu boală Parkinson și evaluați în acest studiu, consideră că pacienții cu boală Parkinson consumă prea mult timp, emoții, sau resurse. Menționează că acești pacienți necesită investigații sau tratamente costisitoare 28.6% (30) medici. Îi consideră pe pacienții cu boală Parkinson drept povară pentru sistemul de sănătate al Republicii Moldova 19% (20) medici. Aceste atitudini au fost calificate ca și *atitudini negative*.

O mare parte (80.0%) dintre medicii intervievați, consideră că pacienții cu boală Parkinson din Republica Moldova ar trebui să beneficieze de acces la serviciile de care au nevoie în Centru/e Specializat/e pentru Tulburări de Mișcare. Ei ar trebui să beneficieze de acces la servicii conform necesităților - opinia a 79.0% (83) medici. Mai mult de jumătate (60.0%) dintre medicii respondeți ai acestui studiu, consideră că pacienții cu boală Parkinson din Republica Moldova, pentru îngrijiri paliative în stadiile avansate ale bolii, trebuie să beneficieze de instituționalizare. Aceste atitudini au fost calificate ca și *atitudini pozitive*.

8.3.5 Barierele întâmpinate de medici în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova

În rezultatul cercetării, am constatat că 33.3% (35) medici menționează dificultăți în stabilirea diagnosticului, iar 41.0% (43) medici – în elaborarea planului de tratament. Se confruntă cu dificultăți în inițierea tratamentului cu levodopa 27.6% (29) medici, iar 24.8% (26) medici – în inițierea tratamentului cu agoniști dopaminergici. O cotă parte semnificativă (61.9%) din medicii intervievați semnalează dificultăți în managementul formelor tardive ale bolii, iar 46.7% (49) medici – în managementul simptomelor non-motorii. Menționează că le este dificil diagnosticul și tratamentul maladiilor concomitente 21.9% (23) medici. O parte din medicii respondenți menționează dificultăți în comunicarea cu pacientul – 21.0% (22) medici, precum și în comunicarea cu rudele sau îngrijitorii acestora – 16.2% (17) medici. Dificultate de referire la alți specialiști de profil întâmpină 13.3% (14) medici. Mai mult de jumătate (61.0%) din medicii intervievați menționează că una dintre dificultățile în managementul pacienților cu BP este lipsa

unui Centru Specializat pentru managementul complex al pacienților cu boală Parkinson. Lipsa serviciilor de suport social pentru pacienți și/sau familie, ca și dificultate în managementul pacienților cu BP din Republica Moldova este invocată de către 46.7% (49) medici.

Deci, medicii neurologi și de familie au semnalat anumite bariere în managementul pacienților cu BP. În particular, au menționat dificultăți în stabilirea diagnosticului de BP, elaborarea planului de tratament, inițierea tratamentului cu levodopa și agoniști de dopamină, managementul formelor tardive ale BP și a simptomelor non-motorii, diagnosticul și managementul maladiilor concomitente. În calitate de bariere în managementul pacienților cu BP, medicii mai menționează: lipsa unui Centru Specializat pentru managementul complex al pacienților cu BP, unde ar putea să-i direcționeze, dificultăți de referire la alți specialiști de profil, precum și lipsa serviciilor de suport social pentru pacienți și familie. Ei mai menționează și dificultăți în comunicarea, atât cu pacienții cu BP, cât și cu rudele și îngrijitorii acestora (Figura 8.7).

Figura 8.7. Ierarhizarea barierelor menționate de medicii neurologi și de familie în managementul pacienților cu boala Parkinson în Republica Moldova, (%, nr).

Observăm, că cele mai frecvente dificultăți întâmpinate de către medicii din Republica Moldova, cu privire la managementul pacienților cu BP, țin de managementul pacienților în stadii avansate ale BP și care prezintă o mulțime de simptome non-motorii; ei consideră, că lipsa în Republica Moldova a unui Centru Specializat în Tulburări de Mișcare, la care ar putea referi acești pacienți, reprezintă o piedică semnificativă în acordarea asistenței medicale adecvate pacienților cu boală Parkinson.

Dificultățile întâmpnate de către medici în managemenl pacienților cu BP pot fi sistematizate în trei categorii: dificultăți clinice, dificultăți de comunicare și dificultăți de sistem.

Astfel, cu dificultăți clinice se confruntă majoritatea (99.0%) medicilor participanți la acest studiu. O cotă parte considerabilă (72.4%) a medicilor se confruntă cu dificultățile legate de sistem. Dificultăți de comunicare întâmpună o pătrime (25.7%) din medicii chestionați.

Medicii intervievați au stipulat că pentru a-și crește calificarea în domeniul managementului pacienților cu boală Parkinson au *nesesități* de a primi cunoștințe și deprinderi practice suplimentare: cunoștințe suplimentare teoretice în managementul pacientului cu BP, cunoștințe suplimentare practice în managementul pacientului cu BP, cunoștințe suplimentare despre tratamentul medicamentos al BP, cunoștințe suplimentare despre managementul nemedicamentos al BP, cunoștințe despre complicațiile tratamentului și despre fazele tardive ale bolii, precum și deprinderi practice de comunicare cu pacientul cu BP și îngrijitorul lui, deprinderi practice de interacțiune cu rudele / familia pacientului cu BP, deprinderi practice de consiliere psihologică a pacientului cu BP / familiei și deprinderi practice pentru evaluarea pacientului cu tulburări de mișcare (Figura 8.8).

Ce consideră medicii necesar pentru creșterea calificării lor în domeniul managementului pacienților cu boala Parkinson			
Cunoștințe suplimentare		Deprinderi practice	
Cunoștințe suplimentare teoretice în managementul pacientului cu BP	75.2% (n=79)	Deprinderi practice de comunicare cu pacientul cu BP și îngrijitorul lui	41.9% (n=44)
Cunoștințe suplimentare practice în managementul pacientului cu BP	84.8% (n=89)	Deprinderi practice de interacțiune cu rudele/familia pacientului cu BP	50.5% (n=53)
Cunoștințe suplimentare despre tratamentul medicamentos al BP	81.0% (n=85)	Deprinderi practice de consiliere psihologică a pacientului cu BP / familiei	45.7% (n=48)
Cunoștințe suplimentare despre managementul nemedicamentos al BP	63.8% (n=67)		
Cunoștințe despre complicațiile tratamentului și fazele tardive a bolii	68.6% (n=72)	Deprinderi practice pentru evaluarea pacientului cu tulburări de mișcare	59.0% (n=62)

Figura 8.8. Necesități ale medicilor prestatori de servicii medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, (%, nr).

Analizând cele de mai sus, medicii au necesitatea de achiziționare a cunoștințelor suplimentare pentru managementul farmacologic și non-farmacologic, pentru comunicarea și consilierea pacienților și a rudelor / familiei acestora, pentru evaluarea pacienților cu tulburări de mișcare, precum și pentru complicațiile terapiei dopaminergice și managementul fazelor tardive ale bolii Parkinson.

Conform rezultatelor sondajului, în opinia medicilor intervievați, responsabilitatea pentru managementul pacientului cu boală Parkinson poate aparține: oricărui medic – opinia a 69.5% (73) medici; doar specialistului în tulburări de mișcare – astfel cred 22.9% (24) medici; nu s-au putut pronunța – 7.6% (8) medici. Aceste date sugerează că mai mult de jumătate (69.5%) dintre medicii chestionați ar dori să se ocupe de managementul pacientului cu boală Parkinson, dar recunosc, că nu au cunoștințe suficiente și că le sunt necesare competențe suplimentare. O parte de medici nu

ar dori să fie responsabili pentru managementul lor, probabil, pentru că nu posedă competențe suficiente.

Majoritatea (81.9%) medicilor consideră că Republica Moldova are nevoie de mai mulți specialiști competenți în tulburări de mișcare; în același timp, 7.6% (8) medici nu împărtășesc această părere; iar 10.5% (11) medici nu s-au putut pronunța în acest sens. Acei medici, care consideră că Republica Moldova are nevoie de mai mulți specialiști competenți în tulburări de mișcare, văd realizarea acestui fapt prin: crearea unei specialități separate - 33.3% (35) medici; posibilitatea de obținere a competențelor în tulburări de mișcare de către orice medic doritor - 21.0% (22) medici; și ambele forme – 45.7% (48) medici. Pentru un management *multidisciplinar* care ar cuprinde: *medic de familie + specialist în tulburări de mișcare + neurolog + psihiatru + fizioterapeut + kinetoterapeut + psihoterapeut / psiholog + asistent/ă medicală + asistent/ă social/ă + rudele / familia + comunitatea*, s-au pronunțat 71.4 % (75) din medicii respondenți ai acestui sondaj. Majoritatea medicilor chestionați consideră, că este necesar un *Centru Specializat în Tulburări de Mișcare*, înființarea căruia ar modifica calitativ managementul pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova.

În opinia medicilor intervievați, *cele mai importante bariere* în calea asistenței medicale pentru această categorie de pacienți, sunt: lipsa unui număr suficient de specialiști cu expertiză în domeniul tulburărilor de mișcare, inexistența neurorecuperării specifice pentru pacienții cu bolă Parkinson și alte tulburări de mișcare, lipsa unui Centru Specializat în Tulburări de Mișcare, lipsa unui algoritm / *traseu* clar al pacientului cu BP în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, lipsa instruirilor / perfecționărilor în domeniul tulburărilor de mișcare, indisponibilitatea unor grupe de medicamente pentru tratamentul BP, lipsa examinării DATSCAN pentru confirmarea tipului de parkinsonism, absecnța compensării întregului spectru de medicamente antiparkinsoniene înregistrate în țară, necesitatea de procurare de către pacienți a unor medicamente în afara țării, indisponibilitatea în țară a procedeelor de stimulare dopaminergică continuă (pompa cu apomorfină, Levodopa-intestinal gel, stimularea cerebrală profundă), neadresabilitatea pacienților decompensați ajunși în stadiile avansate ale bolii, inexistența unei *statistici naționale* sau a *registrelor* pentru boala Parkinson și alte tulburări de mișcare în Republica Moldova, existența unor cheltuieli mari pentru medicamente antiparkinsoniene (necompensate) (Figura 8.9).

Cele mai importante bariere în calea asistenței medicale a pacienților cu boala Parkinson (BP) conform opiniei medicilor		
Accesul la servicii medicale specializate	Lipsa unui număr suficient de specialiști cu expertiză în domeniul tulburărilor de mișcare	69.5% (n=73)
	Lipsa unui Centru Specializat în Tulburări de Mișcare	65.7% (n=69)
	Lipsa unui algoritm / *traseu* clar pacientului cu BP în sistemul de sănătate al Republicii Moldova	59.0% (n=62)
	Lipsa instruirilor / perfecționărilor în domeniul tulburărilor de mișcare	58.1% (n=61)
Accesul la tratament și metode de diagnostic	Inexistența neurorecuperării specifice pentru pacienții cu boală Parkinson și alte tulburări de mișcare	61.9%
	Indisponibilitatea unor grupe de medicamente pentru tratamentul BP	55.2% (n=58)
	Lipsa examinării DATSCAN pentru confirmarea tipului de parkinsonism	46.7% (n=49)
	Absența compensării întregului spectru de medicamente antiparkinsoniene înregistrate în țară	43.8% (n=46)
	Necesitate de procurare de către pacienți a unor medicamente în afara țării	43.8% (n=46)
	Indisponibilitatea în țară a procedeelor de stimulare dopaminergică continuă (pompa cu apomorfină, Levodopa-gel intestinal, stimularea cerebrală profundă)	43.8% (n=46)
	Neadresabilitatea pacienților decompensați din stadii avansate ale bolii	40.0% (n=42)
	Existența unor cheltuieli mari pentru medicamente antiparkinsoniene (care nu sunt compensate)	37.1% (n=39)
Date epidemiologice	Inexistența unei o *statistici naționale* sau a *registrelor* pentru boala Parkinson și alte tulburări de mișcare în Republica Moldova	40,0% (n=42)

Figura 8.9. Bariere ale medicilor în calea prestării asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, (%, nr).

Deci, în rezultatul analizei celor stipulate mai sus, constatăm că: în prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson, medicii se confruntă cu dificultăți clinice, de comunicare și de sistem [464], [465]. Cele mai frecvente dificultăți clinice, întâmpinate se referă la managementul pacienților în stadii avansate ale bolii și care prezintă o mulțime de simptome non-motorii. Ei menționează că le sunt necesare cunoștințe suplimentare pentru managementul farmacologic și non-farmacologic, comunicarea și consilierea pacienților și a rudelor / familiei acestora, evaluarea pacienților cu boală Parkinson / tulburări de mișcare, precum și pentru managementul complicațiilor terapiei dopaminergice și a fazelor tardive ale bolii Parkinson. Drept cele mai frecvente dificultăți de sistem sunt invocate: lipsa unui număr suficient de specialiști cu expertiză în domeniul tulburărilor de mișcare, lipsa unui Centru Specializat în Tulburări de Mișcare, lipsa unui algoritm / traseu clar al pacientului cu BP în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, lipsa serviciilor de suport social. Ei văd drept soluție pentru ameliorarea calității asistenței medicale prestate pacienților cu BP: creșterea în țară a numărului de specialiști competenți în tulburări de mișcare, fie prin crearea unei specialități separate, fie prin posibilități de instruire întru obținerea competențelor în domeniul tulburărilor de mișcare de către orice medic doritor; prestarea asistenței medicale specializate acestei categorii de pacienți în cadrul unui Centru Specializat în Tulburări de Mișcare, de către o echipă multidisciplinară care ar include toți prestatorii vizați de servicii medicale, însăși pacientul, anturajul lui imediat și comunitatea; și fortificarea serviciilor de suport social acordat acestor pacienți.

Sinteza capitolului 8:

Pacienții cu BP din această cercetare posedă *cunoștințe carențiale* referitoare la natura bolii și abordările ei terapeutice. Printre pacienți circulă *mituri* și convingeri eronate referitoare la diagnosticul bolii, manifestările clinice, evoluția și tratamentul ei, care joacă un rol semnificativ în atituni față de luarea deciziilor, în special, în ceea ce privește abordările farmacologice ale bolii.

Pacienții sunt *stigmatizați* de manifestările clinice și evoluția bolii, precum și de relația lor cu mediul familial și societal, în consecința acestei boli.

Pacienții cu boală Parkinson întâmpină diferite *bariere* în cadrul asistenței medicale acordate în Republica Moldova: *bariere prin inabilitatea de a solicita servicii de sănătate* determinate de carențele de alfabetizare în domeniul sănătății*; bariere prin inabilitate de a se încadra în sercicii de sănătate* din cauza stării precare de sănătate, fizică și mentală, a convingerilor defectuoase privitor la abordările farmacologice ale bolii, a comunicării și auto-eficienței reduse; *bariere de accesare a serviciilor de sănătate* și *bariere financiare.*

Barierele de accesare a serviciilor de sănătate, determinate în acest studiu sunt*: bariere de acces geografic* - plasarea la distanță a serviciilor; *bariere prin indisponibilitatea serviciilor* – lipsa unui număr suficient de specialiști, indisponibilitatea adecvată a medicamentelor și metodelor de investigații; *bariere prin necorespunderea serviciilor prestate cu necesitățile pacientului* – timp lung de așteptare pentru consultația specialistului sau efectuarea investigațiilor, absența în țară a unor grupuri de medicamente, insuficiența medicamentelor gratuite alocate lunar, dificultăți legate de procedura de acordare a gradului de dizabilitate.

Acest studiu a constatat o rată joasă de instruire specifică în domeniul BP și carențe în *cunoștințele* medicilor în domeniul managementului tulburărilor de mișcare (simptomelor premotorii, motorii, non-motorii, tratamentului dopaminergic și complicațiilor lui).

Conform autoaprecierii cunoștințelor lor, doar o minoritate din medicii participanți la acest studiu, posedă cunoștințe suficiente pentru managementul diferitor faze ale bolii Parkinson: inițierea tratamentului cu levodopa, oportunitatea administrării agoniștilor de dopamină și profilului lor de siguranță, potențialul de neuroprotecție al dopaminergicelor, criteriile biologice și clinice de selectare a medicamentelor dopaminergice.

Conform rezultatelor studiului, medicii au *necesități* de cunoștințe teoretice și practice suplimentare pentru tratament și aspecte de comunicare și consiliere a pacienților și familiei acestora.

În managementul pacienților cu boală Parkinson, medicii adoptă *atitudini* negative (pacienții cu boală Parkinson consumă prea mult timp, emoții, resurse, ei necesită investigații, tratamente costisitoare, sunt o povară pentru sistemul de sănătate al Republicii Moldova) și

atitudini pozitive (pacienții trebuie să beneficieze de acces la serviciile de care au nevoie în Centru/e Specializat/e pentru Tulburări de Mișcare, trebuie să beneficieze de acces la servicii conform necesităților lor, în stadiile avansate ale bolii au nevoie de instituționalizare și îngrijiri paliative).

În prestarea asistenței medicale pacienților cu boală Parkinson, medicii se confruntă cu *bariere* clinice, de comunicare și de sistem.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii:

1. Cartografierea clinico-epidemiologică și medico-socială a pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova a constatat o afectare preponderentă a persoanelor de peste 60 ani; cu un debut al bolii cel, mai frecvent, după vârsta de 50 ani; fără diferență pentru sex sau mediul de reședință; în majoritate - cu boală akinetică-rigidă severă și cu impact funcțional. Criteriile biologice și de evoluție ale bolii au influențat patternul clinico-epidemiologic și medico-social, astfel bărbații acestui studiu au semnalat semnificativ mai frecvent contact cu substanțe nocive, iar femeile – semnificativ mai frecvent au dezvoltat complicațiile motorii ale bolii; pacienții mai vârstnici au suferit mai frecvent de fenotipul akinetic-rigid al bolii, în forma ei severă și au avut un necesar mai mare de levodopa; iar debutul precoce al bolii s-a asociat cu incapacitate de muncă și dizabilitate mai frecvente.
2. În funcție de relația de asociere a bolii cerebrovasculare cu boala Parkinson, în rezultatul acestei cercetări, s-au conturat fenotipuri clinico-evolutive distincte. Astfel, relația de asociere a bolii Parkinson și accidentului vascular cerebral (versus boală Parkinson neasociată cu accident vascular cerebral) și relația de cauzalitate dintre boala cerebrovasculară și parkinsonism – parkinsonismul vascular (versus boala Parkinson idiopatică) determină fenotipuri parkinsoniene semnificativ mai severe, semnificativ mai akinetice, semnificativ mai puțin responsive tratamentului cu levodopa, cu deficite restante post-levodopa și impact funcțional semnificativ mai severe.
3. În același timp, și sindromul clinico-evolutiv dominant poate indica anumite constelații de caracteristici asociate: durata mai mare a bolii se asociază cu afectare motorie și non-motorie mai severă, creșterea frecvenței și severității complicațiilor motorii și scăderea levodopa-responsivității simptomelor; severitatea mai mare a bolii se asociază cu simptome non-motorii și cognitive mai severe, calitate a vieții mai proastă, necesar de dopaminergice mai mare și levodopa-responsivitate mai mică; prezența tulburărilor cognitive se asociază cu funcționalitate semnificativ redusă în aspectele motorii ale vieții cotidiene; iar prezența complicațiilor motorii se asociază cu funcționalitate psiho-socială și calitate a vieții semnificativ reduse, precum și cu tulburări cognitive, posibil, medicamentos-induse.
4. Cercetarea a demonstrat o prezență mai frecventă a factorilor de risc vascular și un număr de factori de risc vascular per subiect semnificativ mai mare la pacienții cu boală Parkinson versus control. Stratificarea pe sexe a ambelor grupuri (BP și control) a constatat diferențe

între sexe atenuate în BP, spre deosebire de populația generală (FA, boală coronariană și IM), posibil prin efectele neurodegenerării asupra sistemului vascular. Prevalența înaltă a unor factori de risc vascular (DZ, migrena), inclusiv la vârste tinere a pacienților BP (contrar datelor cunoscute pentru populația generală), ar putea indica implicațiile lor patogenetice în apariția neurodegenerării din boala Parkinson.

5. Pacienții cu simptome non-motorii severe semnificativ mai frecvent au avut factori de risc vascular; prezența și numărul factorilor de risc vascular per subiect au crescut semnificativ odată cu severitatea bolii Parkinson.
6. Conform rezultatelor acestei cercetări, leziunile cerebrovasculare au fost frecvente în populația pacienților cu boală Parkinson (85.6%). Semnificativ mai frecvent versus control, pacienții cu BP au avut accidente vasculare ale circulației anterioare, infarcte lacunare (în număr semnificativ mai mare și localizări semnificativ mai multe), focare gliotice ale substanței albe, dilatare a spațiilor perivasculare, atrofie cerebrală externă; cu o afectare vasculară macrostructurală cantitativă (exprimată prin scorul total de afectare a vaselor mici) și o suferință ischemică cronică detectabilă prin tehnici imagistice dedicate (difuzivitate redusă) semnificativ mai mari; și au avut un pattern specific de localizare – exclusiv la pacienții cu BP au fost detectate leziuni vasculare în regiuni cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului; pacienții tineri cu BP au avut atrofie mezencefalică (semn al neurodegenerării) și difuzivitate cerebrală redusă (semn al suferinței ischemice cronice) comparabile cu cele ale pacienților BP mai vârstnici și cu cele ale subiecților non-BP mai vârstnici – indicând neurodegenerare și suferință ischemică cronică la pacienții cu BP începând cu vârste tinere.
7. În rezultatul acestui studiu, prezența și severitatea leziunilor cerebrovasculare s-au asociat cu particularități ale bolii Parkinson: de debut (semn de debut – semnificativ mai frecvent prin bradikinezie, localizare de debut – semnificativ mai frecvent la membrele inferioare) de evoluție (ritm de implicare a celorlalte membre – semnificativ mai rapid), clinice (fenotip dominant – semnificativ mai frecvent akinetic, tipul de tremor – semnificativ mai frecvent kinetic, afectare predilectă a unei părți specifice a corpului – semnificativ mai frecvent a hemicorpului inferior, gradul de simetrie a afectării membrelor – semnificativ mai mic, severitatea afectării motorii și non-motorii – semnificativ mai mari) și de răspuns la tratament (levodopa-responsivitatea – semnificativ mai mică), precum și de impact funcțional al bolii (funcționalitate cotidiană în aspecte motorii și non-motorii – semnificativ mai scăzută) și calitate a vieții (semnificativ mai joasă).

8. Această cercetare confirmă, că pentru managementul bolii Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, există bariere atât la nivel de beneficiari, cât și la nivel de prestatori de servicii. Astfel, pacienții cu boală Parkinson din Republica Moldova posedă cunoștințe carențiale referitoare la boala lor, printre ei circulă convingeri eronate despre boală, ei se simt stigmatizați atât în mediul familial, cât și societal; și întâmpină bariere în accesarea serviciilor medicale – prin inabilitate de solicitare, încadrare, precum și financiare; se semnalează indisponibilitatea unor servicii și necorespunderea serviciilor prestate de către sistemul de sănătate cu necesitățile lor proprii. Pe de altă parte, medicii - ca și furnizori de servicii medicale pacienților cu boală Parkinson – raportează carențe în cunoștințele și deprinderile lor; ei semnalează necesitatea unor cunoștințe teoretice și practice suplimentare, inclusiv în aspecte de comunicare cu pacienții și îngrijitorii lor pentru înlăturarea atitudinilor lor negative în raport cu acești pacienți; sumarizate, barierele medicilor în prestarea de servicii dedicate sunt de ordin clinic, de comunicare și de sistem.

Recomandări:

Reieșind din particularitățile demografice, sociale și medicale, ale pacienților studiului aspectelor epidemiologice și medico – sociale ale bolii Parkinson în Republica Moldova, se propune algoritm de management a pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova în trei etape – etapa de screening și diagnostic realizată la nivelul medicului de familie, etapa confirmare a diagnosticului la nivelul medicului neurolog generalist și etapa de inițiere și supraveghere a tratamentului la nivelul medicului neurolog generalist sau de nivel terțiar – în funcție de severitatea bolii (Figura 1).

Figura 1. Algoritm de management a pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova

Studiul clinic de fenotipare a parkinsonismului în funcție de relația de asociere cu boala cerebrovasculară (cauzalitate sau comorbiditate) (Figura 2) și în funcție de sindromul clinic dominant (Figura 3) a permis formularea unor sugestii de management diferențiat al acestor pacienți.

Figura 2. Algoritm de management diferențiat al pacientului cu parkinsonism, în funcție de relația de asociere cu boala cerebrovasculară (cauzalitate / comorbiditate)

Figura 3. Algoritm de management diferențiat al pacientului cu boală Parkinson, în funcție de sindromul clinic dominant

Rezultatele studiului asocierii bolii Parkinson cu boala cerebrovasculară, au conturat particularități clinice sugestive pentru diagnosticul aceastei asocieri, care necesită abordare terapeutică duală a ambelor patologii și permit evidențierea unor factori de prognostic negativ (Figura 4).

Figura 4. Algoritm de abordare clinică a pacientului cu boală Parknson idiopatică asociată cu boală cerebrovasculară

Reieșind din rezultatele studiului comparativ al factorilor de risc vascular al pacienților cu boală Parkinson versus subiecți și în rezultatul analizei split-group a acestor loturi pe criteriile de sex și de vârstă, au fost formulate recomandări generale de screening vascular la pacienții cu boală Parkinson, precum și recomandări diferentiate în funcție de vârstă și sex (Figura 5).

Recomandări de screening vascular la pacienții cu boala Parkinson

Recomandări generale

- Se recomandă screening sistematic al FRV la toți pacienții cu BP, indiferent de vârstă sau sex
- Evaluarea trebuie să includă: HTA, DZ, dislipidemie, AVC, FA, ateroscleroză cerebrală, obezitate, migrenă, BRC, istoric familial de AVC/IM

Screening diferențiat în funcție de sex

La femei cu BP:
→ Prioritizarea screeningului pentru:
- Artrită reumatoidă
- Tratament steroid cronic
- Ateroscleroză generală
- Migrenă

→ Atenție la riscul relativ crescut, chiar în absența scorurilor QRISK3 semnificativ diferite

La bărbați cu BP:
→ Monitorizarea atentă a:
- Aterosclerozei stenozante
- Fumatului activ sau în antecedente

→ Screening pentru FRV multiple, dat fiind că aceștia sunt mai frecvenți în categoriile de risc moderat și înalt

Screening diferențiat în funcție de vârstă

Pacienți sub 60 ani:
→ Evaluare precoce a:
- Migrenei
- Artritei reumatoide și tratamentelor steroide
- Fumatului

→ Calcularea scorului QRISK3, chiar dacă riscul absolut este adesea <10%

Pacienți peste 60 ani:
→ Screening extensiv pentru:
- HTA, DZ, dislipidemie, ateroscleroză, FA

→ Scor QRISK3 și numărul de FRV sunt semnificativ mai mari → recomandat control strict și intervenție preventivă

Figura 5. Algoritm de recomandări de screening vascular la pacienții cu boala Parkinson

Rezultatele studiului modificărilor neuriomagistice cerebrovasculare a pacienților cu boală Parkinson versus control, sugerează necesitatea evaluării pacienților cu boală Parkinson, atât prin metode tradiționale, cât și prin IRM difuzie pentru vizualizarea ischemiei cronice sub-pragale, inclusiv la pacienții tineri (Figura 6).

Figura 6. Algoritm de evaluare imagistică în boala Parkinson

Reieșind din studiul CAP, care evidențiază multiple bariere în managementul bolii Parkinson în Republica Moldova, atât ale beneficiarilor, cât și ale prestatorilor, pentru contracararea barierelor pacienților în accesarea serviciilor de sănătate, se propune un algoritm de intervenție în trei nivele – medic de familie, medic neurolog, sistem de sănătate (Figura 7).

Figura 7. Algoritm de intervenție pentru reducerea carențelor și barierelor la pacienții cu boala Parkinson

Algoritmul propus de intervenții la nivelul sistemului de sănătate pentru sprijinirea medicilor în îngrijirea pacienților cu boală Parkinson, cuprinde măsuri de formare profesională continuă, dezvoltarea infrastructurii specializate, precum și intervenții organizaționale sistemice (Figura 8)

Figura 8. Algoritm de intervenții la nivelul sistemului de sănătate pentru sprijinirea medicilor în îngrijirea pacienților cu boala Parkinson

Bibliogafie

1. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):939–53.
2. **Rotaru L**. Aspecte patogenetice ale bolii parkinson, mecanisme genetice și celulare. Vol. 5 (57), Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. 2017. p. 21–33.
3. **Rotaru L**. Aspecte patogenetice ale bolii Parkinson. Mecanisme genetice şi celulare. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2017;5(57):21-33. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
4. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, et al. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. Mov Disord. 2021;36(1):25–36.
5. **Rotaru L**. Parkinsonismul genetic monogenic. Particularități clinice. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2017;5(57):58-62. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
6. Moldovanu I, Pavlic G. Boala Parkinson. Aspecte diagnostice și tratament. Chișinău: Tipografia centrală; 2011. p. 260.
7. Rîbac N, Matcovschi V. Stereotactic thalamotomy with intraoperative teleradiographic navigation in the treatment of extrapyramidal system pathologies. Rev Ştiinţe ale Sănătăţii din Mold. 2022;3(1(29)):279. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/vizualiza.
8. Andrușca A, Gavriliuc M. Cercetarea perspectivelor de tratament prin metoda de stimulare cerebrală profundă la pacienții cu maladia Parkinson. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2015;2(47):45-50. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
9. Caldarov A, Gavriliuc O, **Rotaru L**, et al. Comorbidități la pacienții cu boala Parkinson. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2021;3(71):30-34. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
10. Vale TC, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review, Brazilian studies and case vignettes. Dement Neuropsychol. 2012;6(3):137–44.
11. **Rotaru L**. Preliminary results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. Mold Med J. 2021;3(64):40-43. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.
12. **Rotaru** L, Belenciuc A, Grosu O, et al. Tulburări cognitive majore (demenţă) la pacienţii cu patologie neurodegenerativă şi vasculară: fiziopatologie, diagnostic, tratament. Chişinău: Căpăţînă- Print; 2023. 483 p. ISBN 978-9975-3605-1–7.
13. **Rotaru L**. Cognitive decline associated with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. In: Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare" Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS; 2023. p. 95. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191751.
14. Gavriliuc M. Overview of vascular dementia. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău Chişinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 21. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139019.
15. Melnic A, Pascal O, Pleșca S, et al. Comorbidități și dizabilități în reabilitarea vârstnicilor cu accident vascular cerebral. Sănătate Publică, Econ şi Manag în Med. 2020;4(86):25-30. ISSN 1729-8687. https://ibn.idsi.md/vizuali.
16. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism - an update. J Neurol Sci. 2006;248(1–2):185–91.
17. Hong CT, Hu HH, Chan L, Bai CH. Prevalent cerebrovascular and cardiovascular disease in people with parkinson's disease: A meta-analysis. Clin Epidemiol. 2018;10:1147–54.
18. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. Acta Neuropathol. 2003;105(5):415–9.
19. Huang YF, Yeh CC, Chou YC, Hu CJ, Cherng YG, Shih CC, et al. Stroke in Parkinson's disease. Qjm. 2019;112(4):269–74.
20. Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: A clinicopathological study. Mov Disord. 2012;27(12):1506–12.
21. Butt A, Kamtchum-Tatuene J, Khan K, Shuaib A, Jickling GC, Miyasaki JM, et al. White matter hyperintensities in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci [Internet]. 2021;426(May):117481. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117481
22. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(10):1518–26.
23. Han S, Moon I, Choi EK, Han K Do, Cho HC, Lee SY, et al. Increased atrial fibrillation risk in Parkinson's disease: A nationwide population-based study. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(1):238–46.
24. Kummer BR, Diaz I, Wu X, Aaroe AE, Chen ML, Iadecola C, et al. Associations between cerebrovascular risk factors and parkinson disease. Ann Neurol. 2019;86(4):572–81.
25. **Rotaru L**. Parkinsonismul vascular. Diagnostic și tratament. Sinteză. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe

Medicale. 2019;3(63):287-293. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizua.
26. Groppa S, Gonzalez-Escamilla G, Tinkhauser G, Baqapuri HI, Sajonz B, Wiest C, **Rotaru L**, et al. Perspectives of Implementation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation: From Neurological to Psychiatric Disorders. Stereotact Funct Neurosurg. 2024;102(1):40–54.
27. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(10):1518–26.
28. Stojkovic T, Stefanova E, Soldatovic I, Markovic V, Stankovic I, Petrovic I, et al. Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. J Neurol [Internet]. 2018;265(6):1320–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s00415-018-8838-3
29. Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Talelli P, Chroni E, Papapetropoulos T. The effect of vascular disease on late onset Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2004;11(4):231–5.
30. Ma X, Li S, Li C, Wang R, Chen M, Chen H, et al. Total Cerebral Small Vessel Score Association With Hoehn and Yahr Stage in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2021;13(May):1–7.
31. **Rotaru L**. Vascular risk factors in patients with Parkinson's disease.Motor and cognitive aspects. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 45. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139152.
32. Aasly JO. Long-term outcomes of genetic parkinson's disease. J Mov Disord. 2020;13(2):81–96.
33. Aborageh M, Krawitz P, Fröhlich H. Genetics in parkinson's disease: From better disease understanding to machine learning based precision medicine. Front Mol Med. 2022;2(October):1–16.
34. Gonzalez-Escamilla G, Othman Ahmed E, Rotaru L, Winter Y GS. Exploring Translational Paths in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism with Human Structural MRI. In: Neuromethods. Berlin: Humana Press Inc.; 2025. p. 163-173. ISSN:0893-2336.
35. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. Neurobiol Dis [Internet]. 2020;137(November 2019):104782. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104782
36. Vo H.G., Gonzalez-Escamilla G., Mirzac D., Rotatru L et al. Extended coverage of human serum glycosphingolipidome by 4D-RP-LC TIMS-PASEF unravels association with Parkinson's disease. Nat Commun. 2025;16(4567):1–22.
37. Van Halteren AD, Munneke M, Smit E, Thomas S, Bloem BR, Darweesh SKL. Personalized Care Management for Persons with Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S11–20.
38. Sayyaed A, Saraswat N, Vyawahare N, Kulkarni A. A detailed review of pathophysiology, epidemiology, cellular and molecular pathways involved in the development and prognosis of Parkinson's disease with insights into screening models. Bull Natl Res Cent [Internet]. 2023;47(1). Available from: https://doi.org/10.1186/s42269-023-01047-4
39. Zaman MS, Ghahari S, McColl MA. Barriers to Accessing Healthcare Services for People with Parkinson's Disease: A Scoping Review. J Parkinsons Dis. 2021;11(4):1537–53.
40. Narasimhan M, Schwartz R, Halliday G. Parkinsonism and cerebrovascular disease. J Neurol Sci [Internet]. 2022;433(July 2021):120011. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120011
41. Zhou Z, Zhang M, Fang Q, Huang J. Relationship between Parkinson's disease and cardio-cerebrovascular diseases: a Mendelian randomized study. Sci Rep [Internet]. 2023;13(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-47708-2
42. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. Front Neurol. 2020;11(October).
43. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's disease in romania: A scoping review protocol. Brain Sci. 2021;11(2):1–5.
44. Mental Health BH and SU (MSD). Parkinson disease: a public health approach: technical brief [Internet]. World Health Organization. 2022. p. 1–32. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240050983
45. Post B, Van Den Heuvel L, Van Prooije T, Van Ruissen X, Van De Warrenburg B, Nonnekes J. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S29–36.
46. Hadju S, Lacusta V RN. Tulburarile reziduale in viziunea conceptului continuumului perioadelor de neurodezvoltare. Rev Neurol si Psihiatr a Copilului si Adolesc din Rom. 2016;3(22S):31-33. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/vizuali.
47. Bamford A, Henderson EJ. Parkinson's disease in older people. Med (United Kingdom) [Internet]. 2021;49(1):56–61. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.10.008
48. **Rotaru L**, Cebuc M, Lupușor A, et al. Camptocormia la pacienții cu boală Parkinson. In: Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare" Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS; 2023. p. 98. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191753.
49. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? J Parkinsons

Dis. 2019;9(3):501–15.
50. Zalewska T, Pawelec P, Ziabska K, Ziemka-Nalecz M. Sexual Dimorphism in Neurodegenerative Diseases and in Brain Ischemia. Biomolecules. 2023;13(1).
51. Shi J, Tian J, Fan Y, Hao X, Li M, Li J, et al. Intelligence, education level, and risk of Parkinson's disease in European populations: A Mendelian randomization study. Front Genet. 2022;13(November):1–8.
52. Ying L, Zhao J, Ye Y, Liu Y, Xiao B, Xue T, et al. Regulation of Cdc42 signaling by the dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease. Aging Cell. 2022;21(5):1–16.
53. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's disease and the environment. Front Neurol. 2019;10(March).
54. Rotaru L. Factorii toxici de mediu și modelul clinic al bolii Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă. In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova. 2021. p. 199. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.id.
55. Yang F, Johansson ALV, Pedersen NL, Fang F, Gatz M, Wirdefeldt K. Socioeconomic status in relation to Parkinson's disease risk and mortality: A population-based prospective study. Med (United States). 2016;95(30).
56. Pouchieu C, Piel C, Carles C, Gruber A, Helmer C, Tual S, et al. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. Int J Epidemiol. 2018;47(1):299–310.
57. **Rotaru L**. Environmental toxic factors and clinical pattern of Parkinson's disease. Mold Med J. 2021;4(64):69-71. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.524.
58. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591–601.
59. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. Mov Disord. 2004;19(6):630–40.
60. Narasimhan M et al. Parkinsonism and cerebrovascular disease. J Neurol Sci Vol 433, 120011. 2022;433(120011).
61. Du X, Zhao H, Li Y, Dai Y, Gao L, Li Y, et al. The value of PET/CT in the diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease: a dual-tracer study. npj Park Dis. 2024;10(1):1–9.
62. Kim TH, Vemuganti R. Mechanisms of Parkinson's disease-related proteins in mediating secondary brain damage after cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(6):1910–26.
63. Abe K. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: The RUN DMC study. Neurology. 2016;86(13):1268–9.
64. Gavriliuc P, Gavriliuc M, Groppa S, Leker R. White matter hyper-intensity patterns in patients with amyloid angiopathy and cerebellum involvement. Mold Med J. 2020;63(September):22–5.
65. **Rotaru L**, Grosu O, Pleșcan T GS. Modificarile cerebro-vasculare asociate bolii Parkinson. In: Neuroștiinte Moderne "Boala Parkinson și Alte Tulburări de Mișcare" Ediția 5, 11-13 aprilie 2024, Iași Iași : Spitalul Clinic de urgenta "Prof Dr Nicolae Oblu." 2024. p. 73-74. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/215.
66. Song IU, Lee JE, Kwon DY, Park JH, Ma H Il. Parkinson's disease might increase the risk of cerebral ischemic lesions. Int J Med Sci. 2017;14(4):319–22.
67. Lacusta V, Litovcenco A. Factorii care influenţează dinamica dereglărilor motorii şi cognitiv-afective în afectarea cerebelului. Analele Ştiinţifice Asoc Chir Pediatr Univ din RM. 2009;9:69-72. ISSN 1857-0631. https://ibn.idsi.md/vizuali.
68. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. Clin Neurophysiol. 2008;119(7):1459–74.
69. Umegaki H, Roth GS, Ingram DK. Aging of the striatum: Mechanisms and interventions. Age (Omaha). 2008;30(4):251–61.
70. Wessel N, Sprincean M, Sidorenko L, Revenco N, Hadjiu S. Pediatric Ischemic Stroke: Clinical and Paraclinical Manifestations—Algorithms for Diagnosis and Treatment. Algorithms. 2024;17(4).
71. Lupuşor N, Hadjiu S, Sprincean M, et al. Calitatea vieţii la copiii cu accident vascular cerebral. Rev Neurol si Psihiatr a Copilului si Adolesc din Rom. 2018;2(24):31-38. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/vizuali.
72. Sprincean M, Hadjiu S, Călcâi C, Lupușor N, Crivceanschi E, Groppa S. Dynamics of some enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. Arch Balk Med Union. 2020;4(55):548-563. ISSN 1584-9244. DOI: https://doi.org/10.3.
73. Melnic A, Nacu G, Cazacu C, Stupac T, Corcea G, **Rotaru L**, et al.. Particularități clinico-imagistice ale cohortei instituționale de pacienți tineri cu accident vascular cerebral. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2022;3(74):58-63. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
74. Gavriliuc M, Odainic O, Manole E, et al. Studiu comparativ al factorilor de risc pentru dezvoltarea ictusului ischemic cerebral la adulţii tineri şi vârstnici. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2013;2(38):99-104. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizual.
75. Narasimhan M, Schwartz R HG. Parkinsonism and cerebrovascular disease. J Neurol Sci. 2022;Feb(433):120011.
76. Struck LK, Rodnitzky RL, Dobson JK. Stroke and its modification in parkinson's disease. Stroke.

1990;21(10):1395–9.
77. Levine RL, Jones JC, Bee N. Stroke and Parkinson's Disease. 1992;839–42.
78. Nataraj A, Rajput AH. Parkinson's disease, stroke, and related epidemiology. Mov Disord. 2005;20(11):1476–80.
79. Mastaglia FL, Johnsen RD, Kakulas BA. Prevalence of stroke in Parkinson's disease: A postmortem study. Mov Disord. 2002;17(4):772–4.
80. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Parkinson disease: Associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. Park Relat Disord [Internet]. 2013;19(1):53–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.07.003
81. Huang Y-P, Chen L-S, Yen M-F, Fann C-Y, Chiu Y-H, Chen H-H, et al. Parkinson's Disease Is Related to an Increased Risk of Ischemic Stroke—A Population-Based Propensity Score-Matched Follow-Up Study. PLoS One. 2013;8(9):e68314.
82. Kim WY, Kim H, Hong JB, Sheen SH, Han IB, Sohn S. Association of Parkinson's disease with ischemic stroke in Korea: A nationwide longitudinal cohort study in Korea. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2021;23(3):233–9.
83. Liu Y, Xue L, Zhang Y, Xie A. Association Between Stroke and Parkinson's Disease: a Meta-analysis. J Mol Neurosci. 2020;70(8):1169–76.
84. Jellinger KA. Prevalence and impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer and lewy body diseases. Neurodegener Dis. 2010;7(1–3):112–5.
85. Patel M, Coutinho C, Emsley HCA. Prevalence of radiological and clinical cerebrovascular disease in idiopathic Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2011;113(10):830–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.05.014
86. **Rotaru L**. Conexiuni dintre boala cardiovasculară și boala Parkinson. Viziuni moderne. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2020;3(67):39-45. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
87. **Rotaru L**. Boala Parkinson și factorii de risc vascular. In: National Congress of Modern Neurosciences from Romania Ediția 6, 9-12 octombrie 2024, Iași Iași : Emergency Clinical Hospital "Prof Dr Nicolae Oblu" Iasi. 2024. p. 190-193. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/2.
88. Mu X, Wu A, Hu H, Zhou H, Yang M. Assessment of QRISK3 as a predictor of cardiovascular disease events in type 2 diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13(November).
89. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl [Internet]. 2022;12(1):7–11. Available from: https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003
90. Kwon MJ, Kim JK, Kim JH, Kim JH, Kim MJ, Kim NY, et al. Exploring the Link between Chronic Kidney Disease and Parkinson's Disease: Insights from a Longitudinal Study Using a National Health Screening Cohort. Nutrients. 2023;15(14).
91. Wang IK, Lin CL, Wu YY, Chou CY, Lin SY, Liu JH, et al. Increased risk of parkinson's disease in patients with end-stage renal disease: A retrospective cohort study. Neuroepidemiology. 2014;42(4):204–10.
92. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2017;357(May):1–21. Available from: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.j2099
93. Dai H, Zhang Q, Much AA, Maor E, Segev A, Beinart R, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(6):574–82.
94. Khurshid S, Ashburner JM, Ellinor PT, McManus DD, Atlas SJ, Singer DE, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation Among Older Primary Care Patients. JAMA Netw open. 2023;6(2):e2255838.
95. Sidorenko L, Diaz-Ramirez I, Vovc V, et al. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation. Mold Med J. 2018;4(61):42-45. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.528.
96. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2020;10(4):1–14.
97. Moldovanu I, Balan M-F, Odobescu S, **Rotaru L**, et al. Migrena cronică la pacienții adulți în funcție de atmosfera nocivă din familie în perioada copilăriei, rolul tulburărilor de personalitate. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2023;3(77):137-141. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.5.
98. Moldovanu I, Odobescu S, **Rotaru L**, Vovc V. The prevalence of episodic and chronic migraine in the republic of Moldova. Sociodemographic and clinical characteristics. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2012;2(34):35-40. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
99. Moldovanu I, Maticiuc V. Migrena – Factor de risc în evenimentele vasculare ischemice cerebrale şi coronariene. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2011;1(29):105-109. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizua.
100. **Rotaru L**, Grosu O, Odobescu S, Moldovanu I. Migrena. Conexiuni cardiovasculare. Implicații clinice.

Sinteză. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2020;3(67):90-97. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
101. Moldovanu I, Maticiuc V. Este oare ictusul ischemic cerebral mai sever la pacienţii cu migrenă? Analele Ştiinţifice ale USMF „N Testemiţanu". 2013;3(14):502-508. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/vizua.
102. Valecha J, Khandait H, Anagha SK, Gupta V, Kumawat S, Anamika FNU, et al. Migraine and heart: A reality check. Glob Cardiol Sci Pract. 2023;2023(3).
103. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. Nat Rev Neurol. 2023;19(2):109–17.
104. Angelopoulou E, Papadopoulos AN, Spantideas N, Bougea A. Migraine, Tension-Type Headache and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2022;58(11):1–15.
105. **Rotaru L**. Is there any impact of cardiovascular risk factors and migraine comorbidity on Parkinson's disease severity? Preliminary data of the Moldovan Parkinson's disease cohort. In: International Headache Congress Vol 41(1S), 8-12 septembrie 2021, Rio de Janeiro Thousand Oaks, California, USA: SAGE. 2021. p. 208-209. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/1.
106. Wang HI, Ho YC, Huang YP, Pan SL. Migraine is related to an increased risk of Parkinson's disease: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. Cephalalgia. 2016;36(14):1316–23.
107. Cai Y, Zhang J, Liang J, Xiao M, Zhang G, Jing Z, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. J Clin Med. 2023;12(4):1–11.
108. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. Biomed J [Internet]. 2021;44(2):172–82. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010
109. Witoelar A, Jansen IE, Wang Y, Desikan RS, Gibbs JR, Blauwendraat C, et al. Genome-wide pleiotropy between Parkinson disease and autoimmune diseases. JAMA Neurol. 2017;74(7):780–92.
110. Li D, Hong X, Chen T. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Front Neurol. 2022;13(May).
111. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: A meta-analysis. Neurology. 2010;74(12):995–1002.
112. Calvo-Rodríguez M, Núñez L, Villalobos C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neuroprotection in the elderly: A view from the mitochondria. Neural Regen Res. 2015;10(9):1371–2.
113. Popescu D, Rezus E, Badescu MC, Dima N, Seritean Isac PN, Dragoi IT, et al. Cardiovascular Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis: Accelerated Atherosclerosis, New Biomarkers, and the Effects of Biological Therapy. Life. 2023;13(2).
114. Mulhall JP, Luo X, Zou KH, Stecher V, Galaznik A. Relationship between age and erectile dysfunction diagnosis or treatment using real-world observational data in the USA. Int J Clin Pract. 2016;70(12):1012–8.
115. Imprialos K, Koutsampasopoulos K, Manolis A DM. Erectile Dysfunction as a Cardiovascular Risk Factor: Time to Step Up? Curr Vasc Pharmacol. 2021;19(3):301–12.
116. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. BMJ. 2017;357(May):1–21.
117. Yoon SY, Lee SC, Suh JH, Yang SN, Han K, Kim YW. Different risks of early-onset and late-onset Parkinson disease in individuals with mental illness. npj Park Dis. 2024;10(1):1–8.
118. Kuusimäki T, Al-Abdulrasul H, Kurki S, Hietala J, Hartikainen S, Koponen M, et al. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders. Mov Disord. 2021;36(6):1353–61.
119. Huang MH, Cheng CM, Huang KL, Hsu JW, Bai YM, Su TP, et al. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study. Neurology. 2019;92(24):E2735–42.
120. Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP diet and health study. Mov Disord. 2010;25(9):1157–62.
121. Dennis JA, Gittner LS, Payne JD, Nugent K. Characteristics of U.S. adults taking prescription antipsychotic medications, National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2018. BMC Psychiatry. 2020;20(1):1–6.
122. Orayj K. Trends and contributing factors for prescribing antipsychotics in newly diagnosed parkinson's disease patients: A population-based study. Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:2443–52.
123. Peng P, Li J, Chen Y, Li M, Ma F, Ji S, et al. Associations between antipsychotics and the risk of incident cardiovascular diseases in individuals with schizophrenia: a nested case-control study. BMJ Ment Heal. 2023;26(1):1–7.
124. Leung JYT, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CCY. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. Pharmacol Ther [Internet]. 2012;135(2):113–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.04.003
125. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201

population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957–80.
126. Mikulik R, Groppa S. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. Eur Stroke J. 2020;5:204-212. ISSN 2396-9873. DOI: https://doi.org/10.1.
127. Sprincean M, Hadjiu S, Călcîi C, Lupușor N, Groppa S, et al. Abordarea accidentului vascular cerebral la copil. Bul Perinatol. 2018;4(80):64–9.
128. Groppa S, Ciobanu N, Crivorucica I, et al. Six years' experience of participation of the Institute of Emergency Medicine from Chisinau, Republic of Moldova in the Registry of Stroke Care Quality. Mold J Heal Sci. 2022;29(3):27–33.
129. Efremova D, Groppa S. Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulţii tineri în populaţia Republicii Moldova : studiu descriptiv Stroke risk factors in young adults in the population of the Republic of Moldova : a descriptive study. Vol. 25, Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2020. p. 31–9.
130. Lisnic V, Groppa S, Efremova D, et al. Stroke peculiarities in Moldova's population. Implementation of the Eso-East Project. In: Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity Ediția a 12-a, 6-9 octombrie 2016, Tbilisi Tbilisi, Georgia: Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity, 2016. 2016. p. 20-21. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143.
131. Manole E, Lisnic V, Groppa S, et al. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naţionale în cadrul unui proiect internaţional. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2017;5(57):72-77. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
132. Costru-Taşnic E, Chiriac E, Gavriliuc M, et al. Ictusul ischemic la adultul tînăr: rata, factori de risc, evoluţie şi dificultăţi de diagnostic etiologic. Analele Ştiinţifice ale USMF „N Testemiţanu". 2013;3(14):534-539. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/vizua.
133. Costru-Taşnic E, Manole E, Gavriliuc Ml, et al. Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. J Neurol Sci. 2017;381(1):406. ISSN 0022-510X. https://ibn.idsi.md/vizualiza.
134. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1961;55:33–50.
135. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–13.
136. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2021;18(11):785–802. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8
137. Ng YF, Ng E, Lim EW, Prakash KM, Tan LCS, Tan EK. Case-control study of hypertension and Parkinson's disease. npj Park Dis [Internet]. 2021;7(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41531-021-00202-w
138. Chen J, Zhang C, Wu Y, Zhang D. Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. Neuroepidemiology. 2019;266021(38):181–92.
139. Jost WH. What are the considerations for anti-hypertensive treatment in patients with Parkinson's disease? Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2020;21(10):1127–30. Available from: https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1744565
140. Tulbă D, Cozma L, Bălănescu P, Buzea A, Băicuș C, Popescu BO. Blood pressure patterns in patients with parkinson's disease: A systematic review. J Pers Med. 2021;11(2):1–12.
141. Hou L, Li Q, Jiang L, Qiu H, Geng C, Hong JS, et al. Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis of cohort studies. Front Neurol. 2018;9(MAR):1–9.
142. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. Brain Behav. 2013;3(6):710–4.
143. Soroceanu A, Grib L, Caproș N, Lisnic V, et al. Evaluarea performanţei cognitive la pacienţii cu hipertensiune arterială. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2016;2(15):185-188. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizua.
144. Singer ME, Dorrance KA, Oxenreiter MM, Yan KR, Close KL. The type 2 diabetes 'modern preventable pandemic' and replicable lessons from the COVID-19 crisis. Prev Med Reports [Internet]. 2022;25:101636. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101636
145. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2_suppl):25–32.
146. Komici K., 1, Grazia D. F., Bencivenga L., Rengo G. PG. Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. J Park Dis,. 2021;11(4):1585–96.
147. Zhong Q, Wang S. Association between diabetes mellitus, prediabetes and risk, disease progression of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2023;15.
148. Aune D, Schlesinger S, Mahamat-Saleh Y, Zheng B, Udeh-Momoh CT, Middleton LT. Diabetes mellitus, prediabetes and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies with 29.9 million participants and 86,345 cases. Eur J Epidemiol. 2023;38(6):591–604.

149. Rhee SY, Han K Do, Kwon H, Park SE, Park YG, Kim YH, et al. Association between glycemic status and the risk of parkinson disease: A nationwide populationbased study. Diabetes Care. 2020;43(9):2169–75.
150. Brauer R, Wei L, Ma T, Athauda D, Girges C, Vijiaratnam N, et al. Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: A cohort study of patients with diabetes. Brain. 2020;143(10):3067–76.
151. Labandeira C, Fraga-Bau A, Arias Ron D, Alvarez-Rodriguez E, Vicente-Alba P, Lago-Garma J, et al. Parkinson's disease and diabetes mellitus: Common mechanisms and treatment repurposing. Neural Regen Res. 2022;17(8):1652–8.
152. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: Population based study. BMJ. 2018;362.
153. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. Nat Rev Neurol [Internet]. 2018;14(3):168–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185
154. Mielke JG, Taghibiglou C, Liu L, Zhang Y, Jia Z, Adeli K, et al. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. J Neurochem. 2005;93(6):1568–78.
155. Sharma AN, Ligade SS, Sharma JN, Shukla P, Elased KM, Lucot JB. GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses long-term atypical antipsychotic treatment associated behavioral depression and metabolic abnormalities in rats. Metab Brain Dis. 2015;30(2):519–27.
156. Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. Trends Mol Med [Internet]. 2013;19(3):176–86. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2013.01.002
157. Menon R, Farina C. Shared molecular and functional frameworks among five complex human disorders: A comparative study on interactomes linked to susceptibility genes. PLoS One. 2011;6(4).
158. Yun SP, Kam TI, Panicker N, Kim S, Oh Y, Park JS, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. Nat Med [Internet]. 2018;24(7):931–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0051-5
159. Liu W, Tang J. Association between diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: A prisma-compliant meta-analysis. Brain Behav. 2021;11(8):1–6.
160. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. Autoimmun Rev. 2016;15(10):1005–11.
161. Yu H, Sun T, He X, Wang Z, Zhao K, An J, et al. Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: From Epidemiology, Pathophysiology and Prevention to Treatment. Aging Dis. 2022;13(6):1591–605.
162. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(3):26–38.
163. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. Lancet [Internet]. 2014;383(9933):1973–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60040-4
164. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, Xian Y, Schwamm LH, Smith EE, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: Findings from get with the guidelines-stroke. Eur Heart J. 2018;39(25):2376–86.
165. Haikal C, Chen QQ, Li JY. Microbiome changes: An indicator of Parkinson's disease? Transl Neurodegener. 2019;8(1):1–9.
166. Li Q, Chang Y, Zhang K, Chen H, Tao S, Zhang Z. Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62224-3
167. Potashkin JA, Santiago JA, Ravina BM, Watts A, Leontovich AA. Biosignatures for Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders patients. PLoS One. 2012;7(8).
168. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. Vol. 10, Journal of Diabetes Investigation. 2019. 780–792 p.
169. Piragine E, Petri D, Martelli A, Calderone V, Lucenteforte E. Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023;12(5).
170. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3–16.
171. Ghazwani M, Mahmood SE, Gosadi IM, Bahri AA, Ghazwani SH, Khmees RA. Prevalence of Dyslipidemia and Its Determinants Among the Adult Population of the Jazan Region. Int J Gen Med. 2023;Volume 16(September):4215–26.
172. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2021;18(10):689–700. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4
173. Lee H.J., Han K., Kim Y.W., Yang S.N. YSY. Association between lipid levels and the risk of Parkinson's disease in individuals with diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study. Park Relat Disord,.

2023;Dec:(117):105881.
174. Jiang Z, Xu X, Gu X, Ou R, Luo X, Shang H, et al. Effects of higher serum lipid levels on the risk of parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2020;11(June):1–11.
175. Kabuto H, Yamanushi TT, Janjua N, Takayama F, Mankura M. Effects of squalene/squalane on dopamine levels, antioxidant enzyme activity, and fatty acid composition in the striatum of Parkinson's disease mouse model. J Oleo Sci. 2013;62(1):21–8.
176. Roy A, Ghosh A, Jana A, Liu X, Brahmachari S, Gendelman HE, et al. Sodium phenylbutyrate controls neuroinflammatory and antioxidant activities and protects dopaminergic neurons in mouse models of Parkinson's disease. PLoS One. 2012;7(6).
177. Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q 10 as a potential treatment. J Bioenerg Biomembr. 2004;36(4 SPEC.ISS.):381–6.
178. Eriksson I, Nath S, Bornefall P, Giraldo AMV, Öllinger K. Impact of high cholesterol in a Parkinson's disease model: Prevention of lysosomal leakage versus stimulation of α-synuclein aggregation. Eur J Cell Biol [Internet]. 2017;96(2):99–109. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcb.2017.01.002
179. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, Alsayegh AA, Almohmadi NH, et al. Pros and cons for statins use and risk of Parkinson's disease: An updated perspective. Pharmacol Res Perspect. 2023;11(2):1–9.
180. Jin U, Park SJ, Park SM. Cholesterol metabolism in the brain and its association with Parkinson's disease. Exp Neurobiol. 2019;28(5):554–67.
181. Huang X, Sterling NW, Du G, Sun D, Stetter C, Kong L, et al. Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease. Mov Disord. 2019;34(3):386–95.
182. Björkhem I, Lövgren-Sandblom A, Leoni V, Meaney S, Brodin L, Salveson L, et al. Oxysterols and Parkinson's disease: Evidence that levels of 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid correlates with the duration of the disease. Neurosci Lett [Internet]. 2013;555:102–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.003
183. Abdissa D, Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2022;22(1):1–8. Available from: https://doi.org/10.1186/s12872-022-02489-w
184. Khadka T, Giri GK, Sherpa P, Ghimire U, Parajuli S, Pudasaini A, et al. Dyslipidemia among Patients with Ischemic Stroke Admitted to the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre. J Nepal Med Assoc. 2023;61(265):718–22.
185. Abera A, Worede A, Hirigo AT, Alemayehu R, Ambachew S. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based comparative cross-sectional study. Eur J Med Res [Internet]. 2024;29(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s40001-024-01802-x
186. Spannella F, Giulietti F, Di Pentima C, Sarzani R. Prevalence and Control of Dyslipidemia in Patients Referred for High Blood Pressure: The Disregarded "Double-Trouble" Lipid Profile in Overweight/Obese. Adv Ther [Internet]. 2019;36(6):1426–37. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-019-00941-6
187. Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, et al. Adherence to statin therapy among US adults between 2007 and 2014. J Am Heart Assoc. 2019;8(1):1–20.
188. Umarje S, James NM, Dave P, Raut A, Pandey N. Impact of adherence, patient perception, and knowledge to statin therapy - A cross-sectional study. Indian J Endocrinol Metab. 2021;25(3):206–10.
189. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2023;23(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s12872-023-03231-w
190. Sundbøll J, Szépligeti SK, Szentkúti P, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Pedersen L, et al. Risk of Parkinson Disease and Secondary Parkinsonism in Myocardial Infarction Survivors. J Am Heart Assoc. 2022;11(5).
191. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: A 9-year follow-up. Mov Disord. 2003;18(11):1312–6.
192. Hu Y, Xu S. Association between Parkinson's disease and the risk of adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10(December):1–10.
193. Grosu L, Grosu AI, Crisan D, Zlibut A, Perju-Dumbrava L. Parkinson's disease and cardiovascular involvement: Edifying insights (review). Biomed Reports. 2023;18(3):1–8.
194. Gentil A, Béjot Y, Lorgis L, Durier J, Zeller M, Osseby G V., et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: The Dijon Vascular Project (Diva). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(9):1006–11.
195. Muhammad IF, Borné Y, Zaigham S, Söderholm M, Johnson L, Persson M, et al. Comparison of risk factors for ischemic stroke and coronary events in a population-based cohort. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2021;21(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s12872-021-02344-4
196. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: Evidence for a distinct lacunar arteriopathy? Stroke. 2010;41(4):624–9.

197. Groppa S, Bernic V, Ciobanu N, Ciocanu M. Accidentul Vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenȚie. 2020. 11 p.
198. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 147, Circulation. 2023. 93–621 p.
199. Chua SKK, Saffari SE, Lee SJY, Tan EK. Association Between Parkinson's Disease and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Parkinsons Dis. 2022;12(6):1737–48.
200. Fadah K, Hechanova A, Mukherjee D. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Coronary Artery Disease in the Elderly. Int J Angiol. 2022;31(4):244–50.
201. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, Circulation. 2016. 38–48 p.
202. Pourasgari M, Mohamadkhani A. Heritability for stroke: Essential for taking family history. Casp J Intern Med. 2020;11(3):237–43.
203. liao-et-al-1997-familial-history-of-stroke-and-stroke-risk (1).
204. Błaż M, Sarzyńska-Długosz I. Family history of stroke – a useful clue for the primary care physician and stroke neurologist: a narrative review. Postep Psychiatr i Neurol. 2023;32(1):31–9.
205. Ranthe MF, Petersen JA, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA. A Detailed Family History of Myocardial Infarction and Risk of Myocardial Infarction - A Nationwide Cohort Study. PLoS One. 2015;10(5):1–11.
206. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Calleja-Castillo J, Corona T. Overweight is more prevalent in patients with parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(11):843–6.
207. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. Lancet Neurol [Internet]. 2013;12(6):597–608. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70057-7
208. Vascular parkinsonism: What makes it different? Postgrad Med J. 2011;87(1034):829–36.
209. Jellinger KA. Vascular parkinsonism. Therapy. 2008;5(2):237–55.
210. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ, Disord Author manuscript M. Vascular parkinsonism: Deconstructing a syndrome HHS Public Access Author manuscript. Mov Disord. 2015;30(7):886–94.
211. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. Arch Neurol. 1999;56(1):98–102.
212. Van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. Mov Disord. 1998;13(1):89–95.
213. Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. J Mov Disord. 2016;9(2):71–9.
214. Moldovanu I, Zapuhlîh G, Pavlic G, **Rotaru L**, et al. Boala Parkinson: protocol clinic naţional PCN-286 [Internet]. Chișinău; 2017. 56 p. Available from: / URL https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15537-PCN-28620Boala20Parkinson.pdf Boala Parkinson: protocol clinic naţional PCN-286
215. Čivrný J, Tomáš D, Černá M. MRI of cerebral oedema in ischaemic stroke and its current use in routine clinical practice. Neuroradiology [Internet]. 2024;66(3):305–15. Available from: https://doi.org/10.1007/s00234-023-03262-2
216. Nagaraja N. Diffusion weighted imaging in acute ischemic stroke: A review of its interpretation pitfalls and advanced diffusion imaging application. J Neurol Sci [Internet]. 2021;425(March):117435. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117435
217. Simonsen CZ, Madsen MH, Schmitz ML, Mikkelsen IK, Fisher M, Andersen G. Sensitivity of diffusion-and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%. Stroke. 2015;46(1):98–101.
218. Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke. Neurology. 2017;89(3):256–62.
219. Gaillard F, Walizai T, Sriselvakumar S et al. Ischemic stroke. Radiopaedia.org. 2024;
220. Cărăușu G, Eremia V, Grosu O, **Rotaru L**, et al. Psychiatric manifestations in patients with Creutzfeldt-Jacobs's disease. Challenges in neuroimaging and diagnostic concepts. Bull Integr Psychiatry. 2023;3(98):89–96.
221. Gonzalez-Escamilla G., Othman AE, **Rotaru L**, et al. Exploring Translational Paths in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism with Human Structural MRI. In: Groppa, S, Schneider, SA (eds)Translational Methods for Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism Research Neuromethods, vol 213. Humana, New York, NY; 2025. p. 163–73.
222. Meijer FJ GB. Brain MRI in Parkinson's disease. Front Biosci 2014;6360-369. 2014;6:360–9.
223. Albers GW. Diffusion-weighted MRI for evaluation of acute stroke. Neurology. 1998;51(3 Suppl):S47-9.
224. Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L et al. Fractional anisotropy in the substantia nigra in Parkinson's disease: a complex picture. Eur J Neurol. 2015;22:1408–14.
225. Romulo Varella de Oliveira JSP. The role of diffusion magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and in the differential diagnosis with atypical parkinsonism. Radiol Bras. 2017;50(4):250–7.

226. Zhan W, Kang GA, Glass GA et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. Mov Disord 2012;2790–7. 2012;27:90–7.
227. Mormina E, Arrigo A, Calamuneri A et al. Diffusion tensor imaging parameters' changes of cerebellar hemispheres in Parkinson's disease. Neuroradiology. 2015;57:327–34.
228. Kamagata K, Motoi Y, Abe O et al. White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33:890–5.
229. Jiang MF, Shi F, Niu GM et al. A novel method for evaluating brain function and microstructural changes in Parkinson's disease. Neural Regen Res2015;10:2025–32. 2015;10:2025–32.
230. Skorpil M, Söderlund V, Sundin A et al. MRI diffusion in Parkinson's disease: using the technique's inherent directional information to study the olfactory bulb and substantia nigra. J Park Dis. 2012;2:171–80.
231. Barbagallo G, Sierra-Peña M, Nemmi F et al. Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease. Mov Disord. 2016;31:325–34.
232. Yang H, Wang X, Liao W et al. Application of diffusion tensor imaging in multiple system atrophy: the involvement of pontine transverse and longitudinal fibers. Int J Neurosci. 2015;125:18–24.
233. Nair SR, Tan LK, Mohd Ramli N et al. A decision tree for differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease using 3-T MR imaging. Eur Radiol. 2013;23:1459–66.
234. Ito M, Watanabe H, Kawai Y et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:722–8.
235. Nicoletti G, Tonon C, Lodi R et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23:2370–6.
236. M Nistri, M Mascalchi, M Moretti, C Tessa, L S Politi, I Orlandi, G Pellicanò NV. Diffusion weighted MR: principles and clinical use in selected brain diseases. Radiol Med. 2000;100(6):470–9.
237. Tsukamoto K, Matsusue E, Kanasaki Y et al. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR imaging. Neuroradiology. 2012;54:947–55.
238. Raja R, Rosenberg G, Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. Neurosci Lett [Internet]. 2019;694(December 2018):198–207. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.007
239. Jokinen H, Schmidt R, Ropele S, Fazekas F, Gouw AA, Barkhof F, et al. Diffusion changes predict cognitive and functional outcome: The LADIS study. Ann Neurol. 2013;73(5):576–83.
240. Haddad SMH, Scott CJM, Ozzoude M, Berezuk C, Holmes M, Adamo S, et al. Comparison of Diffusion Tensor Imaging Metrics in Normal-Appearing White Matter to Cerebrovascular Lesions and Correlation with Cerebrovascular Disease Risk Factors and Severity. Int J Biomed Imaging. 2022;2022(September 2021).
241. Lyoubi-Idrissi AL, Jouvent E, Poupon C, Chabriat H. Diffusion magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 2017;173(4):201–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.005
242. Petersen M, Frey BM, Mayer C, Kühn S, Gallinat J, Hanning U, et al. Fixel based analysis of white matter alterations in early stage cerebral small vessel disease. Sci Rep [Internet]. 2022;12(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-022-05665-2
243. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. Am J Neuroradiol. 2002;23(2):194–9.
244. Halefoglu AM, Yousem DM. Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions. World J Radiol. 2018;10(4):30–45.
245. Wen J, Guo T, Wu J, Bai X, Zhou C, Wu H, et al. Nigral Iron Deposition Influences Disease Severity by Modulating the Effect of Parkinson's Disease on Brain Networks. J Parkinsons Dis. 2022;12(8):2479–92.
246. Wang Z, Luo XG, Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. Transl Neurodegener [Internet]. 2016;5(1):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s40035-016-0064-2
247. a Guide To Developing Knowledge , Attitude and Practice Surveys.
248. Cărăușu G, Grosu O, Moldovanu I, Lupușor A, **Rotaru L**. Cunoștințe, atitudini și practici ale specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2022;3(74):64-68. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
249. **Rotaru L**, Grosu O, Groppa S. Current level of knowledge about Parkinson's disease cognitive impairment: review. Mold Med Journal. 2023;2(66):101-110. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.5.
250. Grosu O, **Rotaru L**, Odobescu S, et al. Knowledge, attitudes and practices of neurologists regarding the management of chronic non-cancer pain in the Republic of Moldova. . Mold Med J. 2023;1(66):18-23. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.524.
251. Caliga I, Grosu O, Odobescu S, **Rotaru L**, et al. Physician ` s knowledge , attitudes and practices regarding

the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova. Mold Med J. 2021;64(September):37.
252. Cazacu C, Caliga I, Moldovanu I, Odobescu S, **Rotaru L**, et al. Physicians' attitudes regarding management of dementia patients in Republic of Moldova: results of kap study. In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță 20-22 octombrie 2021, Chişinău, Republica Moldova. 2021. p. 225. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.id.
253. Caliga I, Grosu O, Odobescu S, **Rotaru L**, et al. Physician`s knowledge, attitudes and practices regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova. In: . Chișinău: Revista Curier Medical, 2021, p. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021,Chișinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 37. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139120.
254. Grosu O, **Rotaru L**, Odobescu S, et al. Knowledge, attitudes and practices of neurologists regarding the management of chronic non-cancer pain in the Republic of Moldova. Mold Med J. 2023;66(1):18–23.
255. Werner P, Korczyn AD. Lay persons' beliefs and knowledge about Parkinson's disease: Prevalence and socio-demographic correlates. Park Relat Disord [Internet]. 2010;16(6):415–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.008
256. Maffoni M, Giardini A, Pierobon A, Ferrazzoli D, Frazzitta G. Stigma Experienced by Parkinson's Disease Patients: A Descriptive Review of Qualitative Studies. Parkinsons Dis. 2017;2017.
257. Zhao N, Yang Y, Zhang L, Zhang Q, Balbuena L, Ungvari GS, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. CNS Neurosci Ther. 2021;27(3):270–9.
258. Glanz K. HealtBehavior-Education.pdf [Internet]. 2008. p. 30–4. Available from: http://transformationalchange.pbworks.com/f/HealtBehavior-Education.pdf
259. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2019;34(10):1464–70.
260. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(15):2649–53.
261. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. Mov Disord. 2013;28(5):668–70.
262. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez M, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Park Relat Disord. 2015;21(1):50–4.
263. Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Sharma JC, Worth PF, et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: Argument for non-motor subtypes. Eur J Neurol. 2015;22(8):1145–50.
264. Pdq-39 Questionnaire. J Neurol [Internet]. 1998;245(13):11–3. Available from: http://www.springerlink.com/content/ly9c7fmua1nkg4jh%5Cnhttp://www.springerlink.com/content/ly9c7fmua1nkg4jh/%5Cnhttp://www.springerlink.com/content/ly9c7fmua1nkg4jh/fulltext.pdf%5Cnhttp://www.stvincents.ie/dynamic/File/PDQ39_SVUH_MedEL_tool.pdf
265. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: Implications for evidence based medicine. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(11):1191–8.
266. Marinus J, Visser M, Martínez-Martín P, Van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: The SCOPA-PS. J Clin Epidemiol. 2003;56(1):61–7.
267. Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Klein C. Validity of the MoCA and mmse in the detection of MCI and dementia in parkinson disease. Neurology. 2010;75(5):478–9.
268. Schrag A. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. Rat Scales Park Dis. 2014;22(8):283–306.
269. Kay DB, Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Okun MS, Bowers D. Dimensions of apathy in Parkinson's disease: Exploratory factor analysis of the apathy scale. J Parkinsons Dis. 2012;2(2):161–6.
270. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: Clinical significance in postoperative patients. Anesthesiology. 2001;95(6):1356–61.
271. Grosu O, Moldovanu I, Lupu A, **Rotaru L**, Testemi N, Cerebrovasculare LB, et al. Cunoștințe , Atitudini Și Practici ale specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore. 2022;8(478):64–8.
272. Featherstone BRL, Brown MM. The Second European Carotid Surgery Trial. Endovasc today. 2012;(October):75–7.
273. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. Lancet. 2024 Jan 20;403(10423):283–92.
274. Medeiros MS, Reddy SP, Socal MP, Schumacher-Schuh AF, Rieder CRM. Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: an observational study in southern Brazil. Environ

Heal 2020 191 [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2021 Jul 22];19(1):1–8. Available from: https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-020-00624-8
275. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. Front Public Heal. 2021;9(December).
276. 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;33(10):1601–8.
277. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Vârstnicii în Republica Moldova în anul 2022 [Internet]. 2025. p. 1–16. Available from: https://statistica.gov.md/ro/varstnicii-in-republica-moldova-in-anul-2022-9578_60729.html
278. Lewis SJ, Gangadharan S, Padmakumar CP. CMJv16n4-CME_Gangadharan.indd. C Mov Disord Clin Med. 2016;16(4):376–84.
279. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. Sci World J. 2015;2015.
280. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet [Internet]. 2009;373(9680):2055–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X
281. Hassan A, Wu SS, Schmidt P, Simuni T, Giladi N, Miyasaki JM, et al. The profile of long-term Parkinson's disease survivors with 20 years of disease duration and beyond. J Parkinsons Dis. 2015;5(2):313–9.
282. von Coelln R, Gruber-Baldini AL, Reich SG, Armstrong MJ, Savitt JM, Shulman LM. The inconsistency and instability of Parkinson's disease motor subtypes. Park Relat Disord [Internet]. 2021;88(May):13–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.05.016
283. Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. Neurotherapeutics [Internet]. 2020;17(4):1339–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4
284. Popil L, Gavriliuc O, **Rotaru L**, et al Efectele tratamentului cu trihexifenidil asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson: articol de sinteză. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2020;3(67):27–33.
285. Visser AE, de Vries NM, Richard E, Bloem BR. Tackling vascular risk factors as a possible disease modifying intervention in Parkinson's disease. npj Park Dis. 2024;10(1):1–4.
286. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled dosing histories. Bmj. 2008;336(7653):1114–7.
287. Hamrahian SM, Maarouf OH, Fülöp T. A Critical Review of Medication Adherence in Hypertension: Barriers and Facilitators Clinicians Should Consider. Patient Prefer Adherence. 2022;16(October):2749–57.
288. Choi HL, Ahn JH, Chang WH, Jung W, Kim BS, Han K, et al. Risk of Parkinson disease in stroke patients: A nationwide cohort study in South Korea. Eur J Neurol. 2024;31(4):1–8.
289. Martinez-Martin P, Pecurariu CF, Odin P, Van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol. 2012;259(8):1639–47.
290. Prange S, Klinger H, Laurencin C, Danaila T, Thobois S. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. Drugs and Aging [Internet]. 2022;39(6):417–39. Available from: https://doi.org/10.1007/s40266-022-00942-1
291. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, et al. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2018;33(5):793–804.
292. Kashihara K, Kitayama M. Time Taken for and Causes of a Decline to Hoehn and Yahr Stage 5 in Patients with Parkinson's Disease. Intern Med. 2023;62(5):711–6.
293. Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: Contribution of postsynaptic mechanisms. Ann Neurol. 1994;36(1):27–31.
294. Rota S, Urso D, van Wamelen DJ, Leta V, Boura I, Odin P, et al. Why do 'OFF' periods still occur during continuous drug delivery in Parkinson's disease? Transl Neurodegener [Internet]. 2022;11(1):1–14. Available from: https://doi.org/10.1186/s40035-022-00317-x
295. Raja K, Ramrakhia S, Dev K, Shahid W, Sohail H, Memon MK, et al. The Risk Factors for the Wearing-Off Phenomenon in Parkinson's Disease. Cureus. 2020;12(9):7–8.
296. Marinus J, van Hilten JJ. The significance of motor (A)symmetry in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(3):379–85.
297. Visser M, Leentjens AFG, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck Depression Inventory in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2006;21(5):668–72.
298. 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;4(2):134–9.
299. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. Acta Neurol Scand. 2021;143(1):3–12.
300. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):493–501.

301. Ma KKY, Lin S, Mok VCT. Neuroimaging in Vascular Parkinsonism. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(12):1–10.
302. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. Am J Neuroradiol. 1987;8(3):421–6.
303. **Rotaru L**, Cebuc M, Lupuşor, A, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease patients. A case-control study. In: European Academy of Neurology CongressMDS 27-31 august 2023, Copenhagen Copenhagen: International Parkinson and Movement Disorder Society. 2023. p. 506. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/19174.
304. Chaudhuri JR, Mridula KR, Bandaru VS. Prevalence of non-motor symptoms in parkinson's disease: A study from south india. Turk Noroloji Derg. 2021;27(1):52–7.
305. **Rotaru L**, Cebuc M, Grosu O, et al. Sleep quality in patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova – preliminary results. Rom J Neurol. 2024;23:133-141. ISSN 1843-8148. DOI: https://doi.org/10.3.
306. **Rotaru L**, Cebuc M, Grosu, O, et al. Tulburările de somn la pacienții cu boala Parkinson. In: Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare" Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași Iași : Editura StudIS. 2023. p. 116. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/19175.
307. **Rotaru L**. Results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. 2. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău Chişinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 9. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139037.
308. Cebuc M, **Rotaru L**, Lupuşor, A, et al. Tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea prin prisma bolii Parkinson și a tulburărilor cognitive. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2022;3(74):10-15. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
309. Grosu O, **Rotaru L**, Odobescu S, et al, . Pain experience in Parkinson's disease patients: preliminary results of a cohort study. Mold Med J. 2023;1(66):31-34. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.524.
310. **Rotaru L**, Cebuc M, Lupușor A, et al. The Peculiarities of Circadian Rhythms and Their Implications on Parkinson's Disease. In: IFMBE Proceedings 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering Ediția 6, Vol92, 20-23 septembrie 2023, Chișănău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2023. p. 362-371. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031–42.
311. Lupuşor A, **Rotaru L**, Odobescu, S, et al. Sleep and circadian rhythm disorders in neurological patients, what is important to know? In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță 20-22 octombrie 2021, Chişinău, Republica Moldova. 2021. p. 226. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.id.
312. **Rotaru L**, Gavriliuc O, Grosu O. Depresia la pacienții cu boala Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2022;3(74):91-94. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
313. **Rotaru L**. Durere cronică musculoscheletală asociată cu patologie a sistemului nervos (Boala Parkinson). In: Durerea cronică: clasificare, patofiziologie, management personalizat. Chişinău: Casa Editorial-Poligrafică „Bons Offices"; 2023. p. 293-347. ISBN 978-9975-81-117–0.
314. Cozac V, **Rotaru L**. Парадоксальные кинезии при болезни Паркинсона: теории возникновения и их практическое применение. Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. 2016;2016:109-115. ISSN 1997-7298. DOI: https://doi.org/10.1.
315. **Rotaru L**. Simptome non-motorii ale pacienților cu boala Parkinson. Sinteză. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2017;5(57):33-53. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
316. Cebuc M, **Rotaru L**, Lupusor A, et al. Circadian rhythm disruptions and neurodegeneration through Parkinson disease and cognitive disruptions. Vol. 74, Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022. p. 10–5.
317. Biundo R, Weis L, Pilleri M, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2013;120(4):627–33.
318. Pleşca S, Istratii D, Sangheli M, et al. Managementul durerii cronice la vârstnic: aspecte de diagnostic și de evaluare (partea I). Sănătate Publică, Econ și Manag în Med. 2020;4(86):4–10.
319. Pleşca S, Istratii D, Sangheli M, et al. Managementul durerii cronice la vârstnic: (partea II). Sănătate Publică, Econ şi Manag în Med. 2020;4(86):11–7.
320. Rektor I, Bohnen NI, Korczyn AD, Gryb V, Kumar H, Kramberger MG, et al. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism – Recommendations from an expert working group. Park Relat Disord. 2018;49:9–16.
321. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol [Internet]. 2010;9(7):689–701. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6
322. Fitzgerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology. Mov Disord. 1989;4(3):249–60.
323. Salsone M, Caligiuri ME, Vescio V, Arabia G, Cherubini A, Nicoletti G, et al. Microstructural changes of

normal-appearing white matter in Vascular Parkinsonism. Park Relat Disord [Internet]. 2019;63(February):60–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.046
324. del Toro-Pérez C, Guevara-Sánchez E, Martínez-Sánchez P. Treatment of Vascular Parkinsonism: A Systematic Review. Brain Sci. 2023;13(3):1–17.
325. Zijlmans JCM. The Role of Imaging in the Diagnosis of Vascular Parkinsonism. Neuroimaging Clin N Am [Internet]. 2010;20(1):69–76. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.006
326. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):547–53.
327. Gago MF, Fernandes V, Ferreira J, Silva H, Rodrigues ML, Rocha L, et al. The effect of levodopa on postural stability evaluated by wearable inertial measurement units for idiopathic and vascular Parkinson's disease. Gait Posture. 2015;41(2):459–64.
328. Navarro-Otano J, Gaig C, Muxi A, Lomeña F, Compta Y, Buongiorno MT, et al. 123I-MIBG cardiac uptake, smell identification and 123I-FP-CIT SPECT inthe differential diagnosis between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2014;20(2):192–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.025
329. Lee MJ, Kim SL, Kim HI, Oh YJ, Lee SH, Kim HK, et al. [18F] FP-CIT PET study in parkinsonian patients with leukoaraiosis. Park Relat Disord. 2015;21(7):704–8.
330. Alcock L, Galna B, Perkins R, Lord S, Rochester L. Step length determines minimum toe clearance in older adults and people with Parkinson's disease. J Biomech [Internet]. 2018;71:30–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.12.002
331. Benítez-Rivero S, Marín-Oyaga VA, García-Solís D, Huertas-Fernández I, García-Gomez FJ, Jesus S, et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(2):122–9.
332. Muthuraman M, Koirala N, Ciolac D, et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: Concepts of action and clinical applications in parkinson's disease. In: . 2018, nr. 9, pp. 1-16. ISSN 1664-2295. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00711. Front Neurol. 2018;9:1-16. ISSN 1664-2295.
333. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: A distinct, heterogeneous clinical entity. Acta Neurol Scand. 2001;104(2):63–7.
334. Miguel-Puga A, Villafuerte G, Salas-Pacheco J, Arias-Carrión O. Therapeutic interventions for Vascular parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2017;8(SEP):1–12.
335. Elfil M, Bayoumi A, Sayed A, Aladawi M, Aboutaleb PE, Grieb L, et al. Stroke in Parkinson's disease: a review of epidemiological studies and potential pathophysiological mechanisms. Acta Neurol Belg [Internet]. 2023;123(3):773–83. Available from: https://doi.org/10.1007/s13760-023-02202-4
336. Kramer SF, Hung SH, Brodtmann A. The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(6).
337. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. Mov Disord. 2018;33(3):391–7.
338. **Rotaru L**, Cebuc M, Grosu O, et al. Sleep quality in patients with Parkinson ' s disease in the Republic of Moldova – preliminary results. 2024;23(June):133–41.
339. Elfil M, Bahbah EI, Attia MM, Eldokmak M, Koo BB. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cognitive and Motor Functions in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2021;36(3):570–80.
340. Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: Association with vascular disease. Arch Neurol. 2003;60(1):59–64.
341. Guo M, Ji X, Liu J. Hypoxia and Alpha-Synuclein: Inextricable Link Underlying the Pathologic Progression of Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2022;14(July):1–16.
342. Chelban V, Salsano E, Groppa S. MYORG-related disease is associated with central pontine calcifications and atypical parkinsonism. Neurol Genet. 2020;6:0. ISSN 2376-7839. DOI: https://doi.org/10.1212/NX.
343. Chelban V, Catereniuc D, Groppa S, Houlden HH. The Use of Next-Generation Sequencing in Diagnosing Inherited Atypical Parkinsonian Disorders. In: Neuromethods. 2025. p. 121–50.
344. Chelban V, Alsagob M, Groppa S. Genetic and phenotypic characterization of NKX6-2-related spastic ataxia and hypomyelination. Eur J Neurol. 2020;7:334-342. ISSN 1351-5101. DOI: https://doi.org/10.1.
345. Lang W, Wang J, Ma X, Zhang N, Li H, Cui P, et al. Identification of Shared Genes Between Ischemic Stroke and Parkinson's Disease Using Genome-Wide Association Studies. Front Neurol. 2019;10.
346. Kim YJ, Park CW, Shin HW, Lee HS, Kim YJ, Yun M, Lee PH, Sohn YH, Jeong Y CS. Identifying the white matter structural network of motor reserve in early Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2022;Sep.(102):108–14.
347. Terroni L, Sobreiro MFM, Conforto AB, Adda CC, Guajardo VD, Lucia MCS de, et al. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. Dement Neuropsychol. 2012;6(3):152–7.
348. Ahlskog JE. Seniors with Parkinson's Disease: Initial medical treatment. J Clin Neurol. 2010;6(4):159–66.

349. Kwon DK, Kwatra M, Wang J, Ko HS. Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. Cells. 2022;11(23).
350. Raket LL, Oudin Åström D, Norlin JM, Kellerborg K, Martinez-Martin P, Odin P. c. Sci Rep [Internet]. 2022;12(1):1–13. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-021-04356-8
351. Yang Y, Zeng Y, Yuan S, Xie M, Dong Y, Li J, et al. Prevalence and risk factors for hyperhomocysteinemia: A population-based cross-sectional study from Hunan, China. BMJ Open. 2021;11(12):1–14.
352. Zhang W, Li Y, Wang TD, Meng HX, Min GW, Fang YL, et al. Nutritional status of the elderly in rural North China: A cross-sectional study. J Nutr Heal Aging. 2014;18(8):730–6.
353. Zhou L. Homocysteine and Parkinson's disease. CNS Neurosci Ther. 2024;30(2):1–7.
354. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Elewa YHA, Zahran MH, Alexiou A, Papadakis M, et al. Parkinson's Disease Risk and Hyperhomocysteinemia: The Possible Link. Cell Mol Neurobiol [Internet]. 2023;43(6):2743–59. Available from: https://doi.org/10.1007/s10571-023-01350-8
355. Fan X, Zhang L, Li H, Chen G, Qi G, Ma X, et al. Role of homocysteine in the development and progression of Parkinson's disease. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(11):2332–8.
356. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. Front Nutr. 2023;10.
357. Barichella M, Garrì F, Caronni S, Bolliri C, Zocchi L, Macchione MC, et al. Vitamin D Status and Parkinson's Disease. Brain Sci. 2022;12(6):1–18.
358. Behl T, Arora A, Singla RK, Sehgal A, Makeen HA, Albratty M, et al. Understanding the role of "sunshine vitamin D" in Parkinson's disease: A review. Front Pharmacol. 2022;13(December):1–10.
359. Huo Y, Hong W, Huang J, Wang C, Ma J, Liu D, et al. White matter hyperintensities and the progression from mild parkinsonian signs to parkinsonism and Parkinson's disease. Neurobiol Aging [Internet]. 2020;96:267–76. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.08.005
360. Jeong SH, Lee HS, Jung JH, Baik K, Lee YH, Yoo HS, et al. White Matter Hyperintensities, Dopamine Loss, and Motor Deficits in De Novo Parkinson's Disease. Mov Disord. 2021;36(6):1411–9.
361. Arena JE, Cerquetti D, Rossi M, Chaves H, Rollan C, Dossi DE, et al. Influence of white matter MRI hyper-intensities on acute L-dopa response in patients with Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2016;24:126–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.017
362. Palakurthi B, Burugupally SP. Postural instability in parkinson's disease: A review. Brain Sci. 2019;9(9):4–6.
363. Zhang Y, Zhang G yong, Zhang Z en, He A qi, Gan J, Liu Z. White matter hyperintensities: a marker for apathy in Parkinson's disease without dementia? Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(9):1692–701.
364. Linortner P, McDaniel C, Shahid M, Levine TF, Tian L, Cholerton B, et al. White Matter Hyperintensities Related to Parkinson's Disease Executive Function. Mov Disord Clin Pract. 2020;7(6):629–38.
365. **Rotaru L**. Parkinsonism associated with cerebrovascular disease. Clinical features and management. In: Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare." Iași, România; 2025. p. 64.
366. **Rotaru L**. Cerebrovascular disease associated with Parkinson's disease in Moldovan cohort study: preliminary results. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021, Chișinău Chișinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 45. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139150.
367. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1600–11.
368. Komici K, Femminella GD, Bencivenga L, Rengo G PG. Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. J Park Dis. 2021;11(4):1585–96.
369. Australian Bureau of Statistics. Diabetes [Internet]. Canberra: ABS; 2022 [cited 2024 November 7]. Available from: https://www.abs.gov.au/statistics/health/health-conditions-and-risks/diabetes/latest-release.e. Diabetes [Internet] Canberra ABS. 2022;Available.
370. Lee Y- C, Lin C- H, Wu R- M et al. Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson disease: a population- based study. Neurology. 2013;81(5):410–6.
371. Yan J, Qiao L, Tian J et al. Effect of statins on Parkinson's disease: a systematic review and meta- analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(12):e1485.
372. Palermo G, Giannoni S, Giuntini M et al. Statins in Parkinson's disease: influence on motor progression. J Park Dis 2021;111- 12. 2021;11:1–12.
373. Bagheri H, Ghasemi F, Barreto GE, Sathyapalan T, Jamialahmadi T SA. The effects of statins on microglial cells to pro- tect against neurodegenerative disorders: a mechanistic review. Biofactors. 2020;46(3):309–25.
374. Jeong SH, Lee HS, Chung SJ et al. Effects of statins on dopamine loss and prognosis in Parkinson's disease. Brain 2021;144(10):3191- 3200. 2021;144(10):3191–200.
375. Liu G, Sterling NW, Kong L et al. Statins may facilitate Parkinson's disease: insight gained from a large,

national claims database. Mov Disord. 2017;32(6):913–7.
376. Kim JH, Chang IB, Kim YH, Kwon MJ, Kim J- H CH. Association between statin use and Parkinson's disease in Korean patients with hyperlipidemia. Park Relat Disord. 2022;97:15–24.
377. Stevens KN, Creanor S, Jeffery A et al. Evaluation of simvastatin as a disease- modifying treatment for patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2022;79:1232–40.
378. Xicoy H, Wieringa B, Martens GJM. The role of lipids in Parkinson's disease. Cells. 2019;8(1):1–58.
379. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. Nutrition. 2000;16(10):843–57.
380. Chen J, Guan Z, Wang L, Song G, Ma B, Wang Y. Meta-analysis: Overweight, obesity, and Parkinson's disease. Int J Endocrinol. 2014;2014.
381. Prà CD, Fabris R. Obesity and gender differences. Ital J Gender-Specific Med. 2020;6(1):3–14.
382. Steiner T.J. SL. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. Nat Rev Neurol. 2023;19:109–17.
383. Abstracts L. Madrid, spain. 2022;
384. Recober A. Pathophysiology of Migraine. Contin (Minneap Minn). 2021;27(3):586–96.
385. Rotaru L. Migrena printre alți factori de risc vasculari la pacienții cu boala Parkinson. Studiu caz-control. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2020;3(67):74-77. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizuali.
386. Øie LR, Øie LR, Kurth T, Gulati S, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(6):593–604.
387. Al-Hashel JY, Alroughani R, Gad K, Al-Sarraf L, Ahmed SF. Risk factors of white matter hyperintensities in migraine patients. BMC Neurol. 2022;22(1):1–9.
388. Moldovanu I, Odobescu S, Craciun C. Medication overuse in Moldova Chronic migraine with and without medication overuse: The role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). Cephalalgia. 2008;28(11):1229–33.
389. Florin E, Koschmieder KC, Schnitzler A, Becker S. Recovery of Impaired Endogenous Pain Modulation by Dopaminergic Medication in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2020;35(12):2338–43.
390. DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, Heffernan J, Toback RL, Lucas S, et al. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. Neurology. 2017;88(17):1634–41.
391. Teh WL, Abdin E, Vaingankar JA, Seow E, Sagayadevan V, Shafie S, et al. Prevalence of stroke, risk factors, disability and care needs in older adults in Singapore: Results from the WiSE study. BMJ Open. 2018;8(3):1–10.
392. Authors, Feigin V, Murray CJL, Vos T, Bisignano C, Roth G, et al. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol.
393. Ritz B, Lee P-C, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited. Neurology. 2014;83(16):1396–402.
394. Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, Gualano MR, Santoro PE, Malorni W, et al. Sex and gender differences in migraines: a narrative review. Neurol Sci [Internet]. 2022;43(9):5729–34. Available from: https://doi.org/10.1007/s10072-022-06178-6
395. Cosgrove KP, Wang S, Kim SJ, McGovern E, Nabulsi N, Gao H, et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. J Neurosci. 2014;34(50):16851–5.
396. Carmona L, Aurrecoechea E, García de Yébenes MJ. Tailoring Rheumatoid Arthritis Treatment through a Sex and Gender Lens. J Clin Med. 2024;13(1).
397. Voigt S, van Os HJA, van Walderveen MAA, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, Broersen A, et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2021;16(4):385–91.
398. Sakkers TR, Mokry M, Civelek M, Erdmann J, Pasterkamp G, Diez Benavente E, et al. Sex differences in the genetic and molecular mechanisms of coronary artery disease. Atherosclerosis [Internet]. 2023;384(October):117279. Available from: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117279
399. Rago A, Pirozzi C, D'Andrea A, Di Micco P, Papa AA, D'Onofrio A, et al. Gender Differences in Atrial Fibrillation: From the Thromboembolic Risk to the Anticoagulant Treatment Response. Med. 2023;59(2).
400. Huang Y, Hui Q, Gwinn M, Hu Y, Arshed A, Vaccarino V, et al. HHS Public Access. 2022;14(1):1–11.
401. Kim HL, Kim MA. Sex Differences in Coronary Artery Disease: Insights From the KoRean wOmen'S chest pain rEgistry (KoROSE). Korean Circ J. 2023;53(10):655–76.
402. Schulte KJ, Mayrovitz HN. Myocardial Infarction Signs and Symptoms: Females vs. Males. Cureus. 2023;15(4).
403. Abdu H, Seyoum G. Sex Differences in Stroke Risk Factors, Clinical Profiles, and In-Hospital Outcomes Among Stroke Patients Admitted to the Medical Ward of Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2022;Volume 12(October):133–44.
404. Appelman Y, van Rijn BB, ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk

factors and disease prevention. Atherosclerosis [Internet]. 2014;241(1):211–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027
405. Johnson ML, Preston JD, Rashid CS, Pearson KJ, Ham JN. Sex differences in type 2 diabetes: an opportunity for personalized medicine. Biol Sex Differ. 2023;14(1):96–9.
406. Yan Z, Cai M, Han X, Chen Q, Lu H. The Interaction Between Age and Risk Factors for Diabetes and Prediabetes: A Community-Based Cross-Sectional Study. Diabetes, Metab Syndr Obes. 2023;16(January):85–93.
407. Binh NT, Tap N Van, Thuong LDA, Ngoc LT. Gender Differences in Risk Factors for Dyslipidemia in the Khmer Ethnic People, Vietnam. Iran J Public Health. 2022;51(11):2484–93.
408. Vosters TG, Kingma FM, Stel VS, van den Born BJH, Huisman BJMV, van Ittersum FJ, et al. Sex differences in CKD risk factors across ethnic groups. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(7):1194–7.
409. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr [Internet]. 2015;61(3):510–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.004
410. Mappin-Kasirer B, Pan H, Lewington S, Kizza J, Gray R, Clarke R, et al. Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: A 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. Neurology. 2020;94(20):E2132–8.
411. Chao Wang , Cheng Zhou, Tao Guo, Peiyu Huang XX and MZ. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a neuroimaging study. Ther Adv Neurol Disord. 2022;15:1–2.
412. Doiron M, Dupré N, Langlois M, Provencher P, Simard M. Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease. Aging Ment Heal. 2017;21(3):322–6.
413. Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, Duarte MB, Ventura LMGB, Mueller M, et al. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2013;19(7):698–700. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.004
414. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Can J Cardiol [Internet]. 2016;32(5):659–68. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.070
415. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2021;18(1):58–68. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7
416. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res. 2012;111(2):245–59.
417. Fila M, Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Different Aspects of Aging in Migraine. Aging Dis. 2023;14(6):2028–50.
418. Kaneoke Y, Vitek JL. The role of the basal ganglia in movement control. Clin Neurol. 1995;35(12):1518–21.
419. Potvin S, Grignon S, Marchand S. Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. Synapse. 2009;63(5):390–402.
420. Boehme R, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, et al. Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults. J Neurosci. 2015;35(28):10103–11.
421. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368–76.
422. Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, Garcia M, Gudmundsson LS, Sveinbjörnsdóttir S, et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-reykjavik study. Neurology. 2014;83(14):1246–52.
423. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: What's new in migraine? Curr Opin Neurol. 2010;23(3):275–81.
424. Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, Phillips MD, Liu K, Stillman MJ, et al. Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. Headache. 2012;52(2):236–43.
425. Christensen DM, Strange JE, Phelps M, Schjerning AM, Sehested TSG, Gerds T, et al. Age- and sex-specific trends in the incidence of myocardial infarction in Denmark, 2005 to 2021. Atherosclerosis. 2022;346(February):63–7.
426. Imoisili OE, Chung A, Tong X, Hayes DK LF. Prevalence of Stroke — Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2011–2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73:449–455.
427. Xiaohua Chen, Wei Wen, Kaarin J. Anstey SS. Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. Neurology. 2009;73(4):266–72.
428. De Laat KF, Van Norden AGW, Gons RAR, Van Uden IWM, Zwiers MP, Bloem BR, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. Stroke. 2012;43(10):2574–9.
429. Lengers BM. Posterior versus anterior circulation strokes: Comparison of treatment costs, and outcomes for Medicare patients. 2015;

430. Gilberto González R, Furie KL, Goldmacher G V., Smith WS, Kamalian S, Payabvash S, et al. Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. Stroke. 2013;44(11):3109–13.
431. Mattioni A, Cenciarelli S, Biessels GJ, Van Seeters T, Algra A, Ricci S. Prevalence of intracranial large artery stenosis and occlusion in patients with acute ischaemic stroke or TIA. Neurol Sci. 2014;35(3):349–55.
432. De Havenon A, Zaidat OO, Amin-Hanjani S, Nguyen TN, Bangad A, Abbasi M, et al. Large Vessel Occlusion Stroke due to Intracranial Atherosclerotic Disease: Identification, Medical and Interventional Treatment, and Outcomes. Stroke. 2023;54(6):1695–705.
433. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. Curr Cardiol Rev. 2010;6(3):150–61.
434. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: Pooled data analysis from prospective studies. Stroke. 2013;44(3):598–604.
435. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. Nat Rev Neurol [Internet]. 2011;7(4):229–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.21
436. Bohnen NI, Bogan CW, Müller MLTM. Frontal and periventricular brain white matter lesions and cortical deafferentation of cholinergic and other neuromodulatory axonal projections. Eur Neurol J [Internet]. 2009;1(1):33–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763426%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3387993
437. Zhang M, Chen H, Liu G, Wang X, Wang Z, Feng T, et al. Correlation Between Lacunae and the Wearing-off Phenomenon in Parkinson's Disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022;18(October 2021):67–74.
438. Bergkamp MI, Tuladhar AM, van der Holst HM, van Leijsen EMC, Ghafoorian M, van Uden IWM, van Dijk EJ, Norris DG, Platel B, Esselink RAJ LF. Brain atrophy and strategic lesion location increases risk of parkinsonism in cerebral small vessel disease. Park Relat Disord. 2019;61:94–100.
439. De Laat KF, Tuladhar AM, Van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, De Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. Brain. 2011;134(1):73–83.
440. Louis ED, Brickman AM, DeCarli C, Small SA, Marder K, Schupf N, et al. Quantitative brain measurements in community-dwelling elderly persons with mild parkinsonian signs. Arch Neurol. 2008;65(12):1649–54.
441. Albin RL et al. White matter lesions augment motor impairments of nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson disease [abstract S53.004]. Neurology. 2010;74(Suppl. 2):A500.
442. Ham JH, Yun HJ, Sunwoo MK, Hong JY, Lee JM, Sohn YH, et al. Topography of cortical thinning associated with white matter hyperintensities in Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2015;21(4):372–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.01.015
443. Sinani O, Dadouli K, Ntellas P, Kapsalaki EZ, Vlychou M, Raptis DG, Marogianni C, Markou K, Dardiotis E XG. Association between white matter lesions and Parkinson's disease: an impact on Postural/Gait difficulty phenotype and cognitive performance. Neurol Res. 2022;44(12):1122–31.
444. Filippi M, Sarasso E, Piramide N, Stojkovic T, Stankovic I, Basaia S, et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. NeuroImage Clin [Internet]. 2020;28(August):102374. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102374
445. Tremblay C, Rahayel S, Vo A, Morys F, Shafiei G, Abbasi N, et al. Brain atrophy progression in Parkinson's disease is shaped by connectivity and local vulnerability. Brain Commun. 2021;3(4):1–17.
446. Apostolova L, Alves G, Hwang KS, Babakchanian S, Bronnick KS, Larsen JP, Thompson PM, Chou YY, Tysnes OB, Vefring HK BM. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2012;33(9):2113–24.
447. De Guio F, Duering M, Fazekas F, De Leeuw FE, Greenberg SM, Pantoni L, et al. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: Extent, consequences, technical limitations and perspectives: The HARNESS initiative. J Cereb Blood Flow Metab. 2020;40(2):231–45.
448. Rudow G, O'Brien R, Savonenko AV, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Marsh L, Dawson TM, Crain BJ, West MJ TJ. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2008;115(4):461–70.
449. Hosapatna M, Verma A, D'souza AS, Prasanna LC. The role of width of pars compacta of substantia nigra and the midbrain area in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with healthy aged individuals. Biomed. 2022;42(4):666–70.
450. Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K KT. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20(8):1500–6.
451. Zeng W, Cai J, Zhang L, Peng Q. Iron Deposition in Parkinson's Disease: A Mini-Review. Cell Mol Neurobiol [Internet]. 2024;44(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1007/s10571-024-01459-4
452. Fischbacher A, von Sonntag C, Schmidt TC. Hydroxyl radical yields in the Fenton process under various pH,

ligand concentrations and hydrogen peroxide/Fe(II) ratios. Chemosphere [Internet]. 2017;182(Ii):738–44. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.039
453. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Cai P, Luo C, Qian Z, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study. Brain Res [Internet]. 2010;1330:124–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.036
454. Biondetti E, Santin MD, Valabrègue R, Mangone G, Gaurav R, Pyatigorskaya N, et al. The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease. Brain. 2021;144(10):3114–25.
455. McCarthy RC, Sosa JC, Gardeck AM, Baez AS, Lee CH, Wessling-Resnick M. Inflammation-induced iron transport and metabolism by brain microglia. J Biol Chem. 2018;293(20):7853–63.
456. Peng Y, Wang C, Xu HH, Liu YN, Zhou F. Binding of α-synuclein with Fe(III) and with Fe(II) and biological implications of the resultant complexes. J Inorg Biochem [Internet]. 2010;104(4):365–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.11.005
457. Zhang W, Sun SG, Jiang YH, Qiao X, Sun X, Wu Y. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. Neurosci Bull. 2009;25(6):353–60.
458. Pyatigorskaya N, Sanz-Morère CB, Gaurav R, Biondetti E, Valabregue R, Santin M, et al. Iron imaging as a diagnostic tool for parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2020;11(May).
459. Adams HHH, Hilal S, Schwingenschuh P, Wittfeld K, van der Lee SJ, DeCarli C, et al. A priori collaboration in population imaging: The Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement consortium. Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit [Internet]. 2015;1(4):513–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2015.10.004
460. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. Acta Neuropathol. 2009;117(1):1–14.
461. Shen T, Yue Y, Zhao S, Xie J, Chen Y, Tian J, et al. The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease. npj Park Dis [Internet]. 2021;7(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41531-021-00155-0
462. Mestre TA, Armstrong MJ, Walsh R, Al Dakheel A, Moro E, Stoessl AJ, et al. Can Isolated Enlarged Virchow-Robin Spaces Influence the Clinical Manifestations of Parkinson's Disease? Mov Disord Clin Pract. 2014;1(1):67–9.
463. Lohmann S, Grigoletto J, Bernis ME, Pesch V, Ma L, Reithofer S, et al. Ischemic stroke causes Parkinson's disease-like pathology and symptoms in transgenic mice overexpressing alpha-synuclein. Acta Neuropathol Commun [Internet]. 2022;10(1):1–17. Available from: https://doi.org/10.1186/s40478-022-01327-6
464. Grosu O, **Rotaru L**, Gavriliuc, O, et al. Knowledge, attitudes, and practices of neurologists regarding the management of patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova. In: Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare" Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași Iași : Editura StudIS. 2023. p. 96-97. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191.
465. **Rotaru L**, Grosu O. Practices of neurologists in the management of Parkinson's disease patients in the Republic of Moldova. In: European Academy of Neurology CongressMDS 27-31 august 2023, Copenhagen Copenhagen: International Parkinson and Movement Disorder Society. 2023. p. 1935. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/1917.
466. Global Programme on Tuberculosis and Lung Health (GTB). Advocacy, communication and social mobilization for TB control: a guide to developing knowledge, attitude and practice surveys [Internet]. World Health Organization. 2008. p. 1–68. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241596176
467. Zarei F, Dehghani A, Ratanasiri A, Ghaffari M, Raina SK, Halimi A, et al. ChecKAP: A Checklist for Reporting a Knowledge, Attitude, and Practice (KAP) Study. Asian Pacific J Cancer Prev. 2024;25(7):2573–7.
468. Radojević B, Dragašević-Mišković NT, Milovanović A, Svetel M, Petrović I, Pešić M, et al. Adherence to Medication among Parkinson's Disease Patients Using the Adherence to Refills and Medications Scale. Int J Clin Pract. 2022;2022:6741280.
469. **Rotaru L**., Grosu O., Cebuc M., et al. Health literacy, myths and stigma in patients with Parkinson disease in the Republic of Moldova. One Heal Risk Manag. 2025;6(1):47–56.
470. Tamás G, Fabbri M, Falup-Pecurariu C, Teodoro T, Kurtis MM, Aliyev R, et al. Lack of Accredited Clinical Training in Movement Disorders in Europe, Egypt, and Tunisia. J Parkinsons Dis. 2020;10(4):1833–43.

Lista lucrărilor științifice la tema tezei

1. **Cărți de specialitate** (recomandate spre editare de senatul/consiliul ştiinţific al unei organizații din domeniile cercetării și inovării sau recunoscute in calitate de cărți științifice peste hotare: proces de recenzare, aprobare de către organizații științifice sau publicare de către edituri științifice prestigioase)

   1.2. cărți de specialitate colective (cu specificarea contribuţiei personale)

   1. Gonzalez-Escamilla, G., Othman, A.E., **Rotaru, L.**, Winter, Y., Groppa, S. (2025). *Exploring Translational Paths in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism with Human Structural MRI*. pp 163-173. In: Groppa, S., Schneider, S.A. (eds) *Translational Methods for Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism Research*. Neuromethods, vol 213. *Humana, New York, NY*. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4083-8_11 (**IF: 0.45**). (co-autor monografie internațională)
   2. **Rotaru, L.**, Belenciuc, A., Grosu, O., Cărăușu, G. *Tulburări cognitive majore (demenţă) la pacienţii cu patologie neurodegenerativă şi vasculară: fiziopatologie, diagnostic, tratament.* Chişinău: *Căpăţînă- Print*, 2023. 483 p. / ISBN 978-9975-3605-1-7 (autor monografie națională)
   3. **Rotaru, L**. *Capitol 10.2. Durere cronică musculoscheletală asociată cu patologie a sistemului nervos (Boala Parkinson)*. pp 293-347. În: Grosu, O., Belîi, N., **Rotaru, L.**, Cepoi, D., Odobescu, S. *Durerea cronică: clasificare, patofiziologie, management personalizat*. Chişinău: *Casa Editorial-Poligrafică „Bons Offices"*, 2023, pp. 358p. ISBN 978-9975-81-117-0.. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/192564 (autor capitol)

2. **Articole în reviste ştiinţifice**

   2.1. în reviste din bazele de date Web of Science şi SCOPUS

   1. Cozac, V., **Rotaru, L**. Парадоксальные кинезии при болезни Паркинсона: теории возникновения и их практическое применение. In: *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016, vol. 2016, pp. 109-115. ISSN 1997-7298. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201611621109-115 (**Web of Science, SCOPUS**, РИНЦ if= 0.608)
   2. Groppa, S., Gonzalez-Escamilla, G., Tinkhauser, G., **Rotaru, L.**, et all. Perspectives of Implementation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation: From Neurological to Psychiatric Disorders. In: *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2024, vol. 102, pp. 40-54. ISSN 1011-6125. DOI: https://doi.org/10.1159/000535114. (**IF: 1.9**)
   3. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Grosu, O., Lupuşor, A., Moldovanu, I., Odobescu, S., Lozovanu, S., Vovc, V., Cărăușu, G., Groppa, S. Sleep quality in patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova – preliminary results. In: *Romanian Journal of Neurology*. 2024, vol. 23, pp. 133-141. ISSN 1843-8148. DOI: https://doi.org/10.37897/RJN.2024.2.8 (**SCOPUS**, SJR (SCImago Journal Rank) - 0.121; SNIP (Source Normalized Impact per Paper) - 0.103; CiteScore - 0.3)
   4. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Lupușor, A., Grosu, O., Vovc, V., Lozovanu, S., Cărăușu, G., Groppa, S. The peculiarities of Circadian Rhythms and Their Implications on Parkinson's Disease. In: *IFMBE Proceedings. 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Ediția 6, Vol.92, 20-23 septembrie 2023, Chişinău. Chişinău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024, pp. 362-371. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_39. (**SCOPUS**: SJR (SCImago Journal Rank) - 0.152)
   5. Vo HG, Gonzalez-Escamilla G, Mirzac D, **Rotaru L**, Herz D, Groppa S, Bindila L. Extended coverage of human serum glycosphingolipidome by 4D-RP-LC TIMS-PASEF unravels association with Parkinson's disease. Nat Commun. 2025 May 16;16(1):4567. https://doi.org/10.1038/s41467-025-59755-6, PMID: 40379659; PMCID: PMC12084332. **(IF: 15.7)**

2.2. în reviste din alte baze de date acceptate de către ANACEC (cu indicarea bazei de date)

1. Cărăușu, G., Eremia, V., Grosu, O., **Rotaru, L.**, Chiriță, R. Psychiatric manifestations in patients with Creutzfeldt-Jacobs's disease. Challenges in neuroimaging and diagnostic concepts. In: *Bulletin of Integrative Psychiatry*. 2023, nr. 3(98), pp. 89-96. ISSN 1453-7257. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191676 **(DOAJ)**

2.3. în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)

✓ **articole în reviste de categoria A:**

1. **Rotaru, L.,** Grosu, O., Cebuc, M., Cărăușu, G., Vovc, V., Groppa, S. Health literacy, myths and stigma in patients with Parkinson disease in the Republic of Moldova. In: *One Health & Risk Management*. 2025, 6 (1), 47-56. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/47-56_17.pdf

✓ **articole în reviste de categoria B+**

1. **Rotaru, L**. Preliminary results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 3(64), pp. 40-43. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-3.21.08
2. **Rotaru, L**. Environmental toxic factors and clinical pattern of Parkinson's disease. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 4(64), pp. 69-71. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.13
3. **Rotaru, L**. GROSU, Oxana, GROPPA, Stanislav. Current level of knowledge about Parkinson's disease cognitive impairment: review. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023, nr. 2(66), pp. 101-110. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.15
4. **Rotaru, L**., Grosu, O., Odobescu, S., Moldovanu, I. Pain experience in Parkinson's disease patients: preliminary results of a cohort study. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023, nr. 1(66), pp. 31-34. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.05

✓ **articole în reviste de categoria B:**

1. Cebuc, M., **Rotaru, L**. Lupuşor, A., Moldovanu, I., Grosu, O., Cărăușu, G., Vovc, V. Tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea prin prisma bolii Parkinson și a tulburărilor cognitive. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 10-15. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.01
2. **Rotaru, L.,** Gavriliuc, O., Grosu, O. Depresia la pacienții cu boala Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă.. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 91-94. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.16
3. Cărăușu, G., Grosu, O., Moldovanu, I., Lupuşor, A., **Rotaru, L**. Cunoștințe, atitudini și practici ale specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 64-68. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.11

✓ **articole în reviste de categoria C:**

1. **Rotaru, L**. Aspecte patogenetice ale bolii Parkinson. Mecanisme genetice și celulare. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 21-33. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/57995
2. **Rotaru, L**. Simptome non-motorii ale pacienților cu boala Parkinson. Sinteză. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 33-53. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/58038
3. **Rotaru, L**. Parkinsonismul genetic monogenic. Particularități clinice. In: *Buletinul*

Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2017, nr. 5(57), pp. 58-62. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/58033

4. **Rotaru, L**. Parkinsonismul vascular. Diagnostic și tratament. Sinteză. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2019, nr. 3(63), pp. 287-293. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/91320

✓ **Articole în reviste aflate în proces de acreditare:**

1. **Rotaru, L**. Migrena printre alți factori de risc vasculari la pacienții cu boala Parkinson. Studiu caz-control. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 74-77. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114478
2. **Rotaru, L**. Conexiuni dintre boala cardiovasculară și boala Parkinson. Viziuni moderne. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 39-45. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114474
3. Popil, L., Gavriliuc, O., **Rotaru, L.**, Gavriliuc, M. Efectele tratamentului cu trihexifenidil asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson: articol de sinteză. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 27-33. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114472

3. **Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări ştiinţifice**

3.1. în lucrările manifestărilor ştiinţifice incluse în bazele de date Web of Science şi SCOPUS

1. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Lupușor, A., Grosu, O., Vovc, V., Lozovanu, S., Cărăușu, G., Groppa, S. The peculiarities of Circadian Rhythms and Their Implications on Parkinson's Disease. In: *IFMBE Proceedings. 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Ediția 6, Vol.92, 20-23 septembrie 2023, Chişinău. Chişinău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024, pp. 362-371. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_39. (**SCOPUS IF:** SJR (SCImago Journal Rank) - 0.152)

Drepturi de autor:

1. **Rotaru, L**. Grosu, O., Moldovanu, I., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Maticiuc, V., Misic, O., Timirgaz, Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, I., Sangheli, M., Șimon, V., Groppa, S. *Boala Parkinson și modificările neurovasculare. Studiu comparativ al factorilor de risc vascular*. Cerere 2906 din 13.01.2025. OȘ Nr 8101 din 29.01.2025.
2. **Rotaru, L**. Grosu, O., Pleșcan, T., Moldovanu, M., Moldovanu, I., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Matcovschi, V., Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, I., Odainic, O., Manole, E., Groppa, S. *Boala Parkinson și modificările neurovasculare. Studiul modificărilor neuroimagistice vasculare intracerebrale*. Cerere 2905 din 13.01.2025. OȘ Nr 8100 din 29.01.2025.
3. **Rotaru, L**. Grosu, O., Moldovanu, I., Odobescu, S., Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Rotaru, V., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, Tudor, E., Istrati, N., Ghergheligiu, E., Costru-Tașnic, E., Groppa, S. *Evaluarea cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barieriilor ale pacienților și medicilor de profil cu privire la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova*. Cerere 2904 din 13.01.2025. OȘ Nr 8099 din 29.01.2025.

Participări cu comunicări la foruri ştiinţifice internaţionale:

1. **Rotaru L.** Parkinson's Disease Dementia. Preliminary results of a cohort study in Moldova. Raport în plen. *European Academy of Neurology day in Republic of Moldova joined whith Congres of Neurologist of Republic of Moldova*, Chișinău, 16-18.09.2021**.**

2. **Rotaru, L**. Demența bolii Parkinson. Raport, lector invitat (24.02.2022) la: *Conferința Națională de Boală Alzheimer (CNALZ) din Romania cu participare internațională, Ediția 12, cu genericul: "Anticiparea și reducerea impactului pandemiei COVID19 asupra bolii Alzheimer și demențelor conexe"*, Iași, Romania, 23-26.02.2022
3. **Rotaru, L**. Declinul cognitiv asociat bolii Parkinson. Epidemiologie, patofiziologie și management. Raport, lector invitat (7.04.2023) la: *Ediția IV-a a Conferinței Naționale de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson & Alte Tulburări de Mișcare"*, 6-8 Aprilie 2023, Iași, Romania.
4. **Rotaru, L**. The Peculiarities of Circadian Rhythms and their Implications on Parkinson's Disease. Raport, lector invitat (20.09.2023) la: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, September 20-23, Chișinău, Republic of Moldova.
5. **Rotaru L**. Parkinson disease and vascular risk factors. Raport, lector invitat (10.10.2024) la: *The 6th National Congres of Neurosciences*, 9-12 October 2024, Iași, Romania.
6. **Rotaru L**., Grosu O., Pleșcan T., Groppa S. Modificarile cerebrovasculare asociate bolii Parkinson. Raport, lector invitat (11.04.2024) la: *Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare"*. 11-13 aprilie 2024, Iași, România.
7. **Rotaru L**. Parkinsonism associated with cerebrovascular disease. Clinical features and management. Raport, lector invitat (11.04.2025) la: *Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare"*. 11-13 aprilie 2025, Iași, România.

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata Rotaru Lilia, declar pe propria răspundere, că teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema ”Boala Parkinson și modificările cerebrovasculare: studiu clinico-epidemiologic și neuroimagistic” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 22.05.2025

Doctorand/postdoctorand Rotaru Lilia _____

Consultant științific Groppa Stanislav _____

Adnotare

Lilia Rotaru. "Boala Parkinson și modificările cerebrovasculare: studiu clinico-epidemiologic și neuroimagistic". Teza de doctor habilitat în medicină, Chişinău, 2025. Structura tezei: lucrarea conţine introducere, șase capitole de rezultate proprii şi discuţii, concluzii şi recomandări, bibliografie din 470 titluri, 24 anexe, 265 pagini de text de bază, 71 figuri şi 40 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 42 lucrări ştiinţifice. **Cuvintele-cheie:** boală Parkinson, factori de risc vascular, modificări cerebrovasculare, levodopa-responsivitate, funcționalitate, calitate a vieții, cunoștințe, atitudini, practici. **Domeniul de studiu**: neurologie, neuroimagistică. **Scopul şi obiectivele tezei:** evidenţierea particularităţilor medico-sociale, clinice, neuroimagistice și de management ale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, în raport cu factorii de risc vascular și modificările cerebrovasculare comorbide. **Noutatea şi originalitatea lucrării:** în premieră s-a efectuat cartografierea pacienților cu boală Parkinson din RM pe un eșantion reprezentativ, sub aspect medico-social și clinico-neuroimagistic; au fost determinate cunoștințele, atitudinile practicile și barierele, atât ale pacienților cu boală Parkinson, cât și ale medicilor pentru primirea / prestarea serviciilor medicale în cadrul acestei nozologii; a fost obținută imaginea pacientului cu BP în raport cu societatea și serviciile medicale. **Problema ştiinţifică importantă soluţionată în domeniul respectiv.** Studiul a cuantificat impactul comorbiditatății cardio- și cerebrovasculare asupra simptomelor motorii și non-motorii psiho-afective și cognitive ale bolii Parkinson, precum și asupra levodopa-responsivității ei și a constatat efectul agravant al prezenței și severtății factorilor de risc vascular și modificărilor cerebrovasculare asupra manifestărilor clinice și răspunsului la tratament al bolii Parkinson; a permis fenotiparea pacienților în funcție de acești parametri; a constatat barierele în calea asistenței medicale dedicate BP, ceea ce ar permite optimizarea managementului acesteia. **Semnificaţia teoretică a cercetării.** Rezultatele cercetării extind cunoştinţele existente despre rolul factorilor de risc vascular și a leziunilor vasculare în evoluţia bolii Parkinson, aceștea constituind factori agravanți pentru evoluţia şi severitatea clinică a BP, influenţând levodopa-responsivitatea. **Valoarea aplicativă a tezei.** A fost stabilită importanţa constatării la pacienţii cu boală Parkinson a modificărilor cerebrovasculare și a factorilor de risc vascular, ce necesită o strategie de management precoce și proactiv. Determinarea barierelor în asistența medicală specializată ar putea servi drept bază pentru elaborarea strategiilor de ameliorare a ei. **Implementarea rezultatelor ştiinţifice**: Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman", USMF „N. Testemiţanu", Centrul de Diagnostic German, Clinica Internațională MedPark.

Summary

Lilia Rotaru. "Parkinson's disease and cerebrovascular lesions: clinical-epidemiological and neuroimaging study". Thesis for the degree of doctor habilitate in medicine, Chisinau, 2025. **Structure of the thesis**: the work contains an introduction, six chapters of own results and discussions, conclusions and recommendations, a bibliography of 470 titles, 24 annexes, 265 pages of basic text, 71 figures and 40 tables. The results of the research were published in 42 scientific papers. **Keywords**: Parkinson's disease, vascular risk factors, cerebrovascular lesions, levodopa-responsiveness, functionality, quality of life, knowledge, attitudes, practices. **Field of study**: neurology, neuroimaging. **The purpose and objectives of the thesis**: highlighting the medico-social, clinical, neuroimaging and management pecularities of Parkinson's disease patients in the Republic of Moldova, in relation to vascular risk factors and comorbid cerebrovascular disorder. **The novelty and originality of the work**: for the first time, the mapping of patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova was carried out on a representative sample, from a medico-social and clinical-neuroimaging aspect; the knowledge, attitudes, practices and barriers of both patients with Parkinson's disease and doctors for receiving / providing medical services within this nosology were determined; the image of PD patient in relation to society and medical services was obtained. **Important scientific problem solved in the respective field**. The study quantified the impact of cardio- and cerebrovascular comorbidity on the motor and non-motor psycho-affective and cognitive symptoms of Parkinson's disease, as well as on its levodopa-responsiveness and found the aggravating effect of the presence and severity of vascular risk factors and cerebrovascular disease on the clinical PD manifestations and response to treatment; it allowed patients phenotyping according to these parameters; found the barriers to medical care dedicated to PD, which allows optimizing its management. **Theoretical significance of the study**. The research results expand the existing knowledge about the role of vascular risk factors and vascular lesions in the evolution of Parkinson's disease, these being aggravating factors for the evolution and clinical severity of PD, influencing levodopa-responsiveness. **Applicative value of the work**. The importance of detecting cerebrovascular changes and vascular risk factors in Parkinson's disease patients was established, requiring early and proactive management strategies. Determining the barriers in specialized medical care could serve as a basis for developing strategies to improve it. **Implementation of scientific results**: *Diomid Gherman* Institute of Neurology and Neurosurgery, Nicolai Testemiţanu University of Medicine and Pharmacy, German Diagnostic Center, MedPark International Clinic.