

Ión Moldovanu

Gabriela Pavlic

BOALA PARKINSON

ASPECTE DIAGNOSTICE ȘI TRATAMENT

Chișinău - 2010

016.85

DL M 87

Ion Moldovanu Gabriela Pavlic

BOALA PARKINSON

Aspecte diagnostice și tratament

A colaborat: Dorina Țiple

697269

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»

Sibioteca Științifică Medicală

dep. leg.

Chișinău - 2011

Lucrarea a fost aprobată la Ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 2 martie 2010, protocolul nr. 1.

Recenzenți:

Academician AȘ RM, profesor universitar, dr. hab. șt. med. Diomid Gherman
Profesor universitar, dr. hab. șt. med., șef catedră neurologie Mihail Gavriliuc

Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă cronică progresivă cu un debut lent insidios, caracterizată prin prezența simptomatologiei predominant motorii (bradikinezie, tremor de repaus, rigiditate și instabilitate posturală). Tulburările motorii tardive (căderi, blocaje motorii, dificultăți de vorbire și de deglutiție) în asociere cu numeroase simptome nonmotorii (dereglări vegetative, cognitive, afective, comportamentale) reprezintă una dintre cele mai dificile provocări atât pentru medic, cât și pentru neurologia modernă.

Lucrarea este o sinteză a experienței clinice și de cercetare a autorilor, precum și a analizei celor mai valoroase publicații la subiectul dat, inclusiv ghidurile și protocoalele internaționale, constituite pe abordarea medicinei bazată pe dovezi.

Cartea este destinată neurologilor, medicilor de familie, colaboratorilor științifici, rezidenților și studenților facultăților de medicină.

Suntem profund recunoscători companiilor „Hoffmann-La Roche” și ”GlaxoSmithKline” pentru suportul financiar, fără de care această lucrare nu ar fi văzut lumina tiparului.

Redactor: Lidia Serghienco Ciobanu

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Moldovanu, Ion

Boala Parkinson : (Aspecte diagnostice și tratament) / Ion Moldovanu, Gabriela Pavlic ; a colab. D. Tiple. – Ch. : S. n., 2011 (FE.-P. "Tipogr. Centrală"). – 260 p.

500 ex.

ISBN 978-9975-78-945-5.

616.8-009.3-07/-08

© Ion Moldovanu, Gabriela Pavlic, 2011

ISBN 978-9975-78-945-5.

CUPRINS

Introducere	7
Actualitatea	7
Istoria	8
Epidemiologia	9
Capitolul 1. ETIOLOGIA BOLII PARKINSON	15
Ipotezele etiologice	15
Rolul factorilor de mediu	16
Aspectele genetice	19
Leziunile neuronale	22
Mecanismele morții neuronale	23
Evoluția topografică și temporală a modificărilor patologice	32
Capitolul 2. PATOGENEZA BOLII PARKINSON	41
Anatomia și rolul nucleilor bazali în sistemul motor	41
Dopamina și receptorii dopaminergici	48
Sistemele dopaminergice	49
Aspecte funcționale ale ganglionilor bazali – conceptul clasic	51
Patogenia parkinsonismului în aspectul funcțional al ganglionilor bazali	52
Limitările conceptului clasic al funcționării ganglionilor bazali	53
Conceptele moderne ale ganglionilor bazali	54
Ganglionii bazali și levodopa în boala Parkinson în lumina conceptului nou al ganglionilor bazali	55
Capitolul 3. SIMPTOMATOLOGIA BOLII PARKINSON. MĂNIFESTĂRILE CLINICE MOTORII	61
Manifestările clinice ale parkinsonismului precoce	61
Bradikinezia	61
Rigiditatea	63
Tremorul	64
Instabilitatea posturală	65
Scalele clinice de evaluare	67
Manifestările clinice ale parkinsonismului tardiv	70
Capitolul 4. SIMPTOMATOLOGIA BOLII PARKINSON. MĂNIFESTĂRILE CLINICE NONMOTORII (Coautor Dorina Țiple)	82
Tulburările vegetative	84
Tulburările psihice	98
Tulburările senzitive și sindroamele algice	104
Tulburările de somn	117
Alte tulburări nonmotorii	121

Capitolul 5. EXPLORĂRI PARACLINICE.....	129
CT și IRM cerebrale. PET și SPECT cerebrale.....	129
EEG și EMG.....	133
Scanarea ultrasonoră a substanței negre.....	134
Examene biologice și LCR.....	134
Explorarea urodinamică.....	135
Investigații genetice.....	137
Capitolul 6. DIAGNOSTICUL POZITIV.....	141
Capitolul 7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL.....	148
Sindroame parkinsoniene secundare.....	148
Sindroamele parkinsoniene iatrogene.....	150
Sindroame parkinsoniene vasculare.....	152
Sindroame parkinsoniene toxice și metabolice.....	154
Sindroame parkinsoniene posttraumatice.....	155
Sindroame parkinsoniene postencefalitice.....	155
Sindromul parkinsonian în hidrocefalie.....	156
Alte cauze secundare rare de sindroame parkinsoniene.....	156
Parkinsonism plus în cadrul bolilor neurodegenerative.....	157
Atrofia multisistemică.....	158
Paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olzewski).....	162
Degenerescenta corticobazală.....	165
Maladia Alzheimer și demența cu corpi Lewy.....	166
Sindromul parkinsonian și alte afecțiuni neurodegenerative sporadice și ereditare.....	168
Tremorul esențial.....	168
Tremorul primar ortostatic.....	170
Tremorul psihogen.....	170
Capitolul 8. TRATAMENTUL ÎN STADIILE ÎNȚIALE ALE BOLII PARKINSON.....	175
Baza tratamentului.....	175
Prevenirea sau stoparea morții neuronilor dopaminergici.....	177
Compensarea deficitului dopaminergic.....	177
Levodopa.....	178
Bromcriptina.....	183
Lisurid.....	184
Ropinirol.....	184
Piribedil.....	185
Apomorfina.....	185
Administrarea transdermală a rotigotinei.....	185
Inhibitorii MAO-B: selegilina și rasagilina.....	186

Inhibitorii catecol-O-metiltransferazei (COMT)	187
Amantadina	188
Medicamente nondopaminergice	189
Recomandări pentru managementul BP în fazele inițiale ale maladiei conform ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie (FESN)	191

Capitolul 9. TULBURĂRILE MOTORII TARDIVE

ȘI TRATAMENTUL LOR	199
Tulburările motorii legate cu dopa-terapia	199
Factorii care influențează tulburările motorii tardive	200
Tipurile de fluctuații motorii	201
Mecanismele fluctuațiilor motorii	202
Diskineziile	203
Tratamentul fluctuațiilor motorii	206
Tratamentul fenomenului de sfârșit de doză („wearing off”)	206
Tratamentul fluctuațiilor motorii imprevizibile	208
Stimularea continuă cu dopaminomimetice	209
Infuzia subcutanată de apomorfină	210
Infuzia de L-dopa în duoden	211
Tratamentul diskineziilor	211
Recomandările pentru controlul simptomatic al complicațiilor motorii	212
Complicațiile nonmotorii ale tratamentului dopaminergic	215

Capitolul 10. TRATAMENTUL NEUROCHIRURGICAL AL BOLII

PARKINSON	223
Efectele și reacțiile adverse ale palidotomiei, stimulării globului palid intern și stimulării nucleului subtalamic	224
Implicațiile pentru practica clinică	227
Alte tipuri de intervenții invazive în boala Parkinson	229

Capitolul 11. STRATEGII DE RECUPERARE ÎN BOALA

PARKINSON	232
------------------------	------------

ANEXE	240
Anexa nr. 1	240
Anexa nr. 2	252
Anexa nr. 3	258

LISTA ABREVIERILOR

AMS	-	atrofie multisistemică
BP	-	boala Parkinson
COMT	-	catecol-o-metiltransferază
CT	-	tomografia computerizată
EEG	-	electroencefalografia
EFNS	-	European Federation of Neurological Societies (vezi FESN)
EMG	-	electromiografia
FESN	-	Federația Europeană a Societăților de Neurologie
GABA	-	acidul gamaaminobutiric
GPe	-	globul palid extern
GPi	-	globul palid intern
HO	-	hipotensiune ortostatică
IMAO	-	inhibitori de monoaminoxidază
IRM	-	imagerie prin rezonanță magnetică nucleară
LCR	-	lichid cefalorahidian
MAO	-	monoaminoxidaza
MMSE	-	Mini Mental State Examination
NPP	-	nucleul pedunculopontin
PET	-	tomografie cu emisie de pozitroni
PSP	-	paralizie supranucleară progresivă
RMN	-	rezonanță magnetică nucleară
SNc	-	substanța neagră <i>pars compacta</i>
SNr	-	substanța neagră <i>pars reticulata</i>
SPECT	-	tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni
STN	-	nucleul subtalamic

INTRODUCERE

Actualitatea

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă cronică progresivă cu un debut lent insidios, caracterizată prin prezența simptomatologiei predominant motorii (bradikinezie, tremor de repaus, rigiditate și instabilitate posturală). Tulburările motorii tardive (căderi, freezing sau blocaje motorii, dificultăți de vorbire și de deglutiție), în asociere cu numeroase simptome nonmotorii (dereglări vegetative, cognitive, afective, comportamentale), reprezintă una dintre cele mai dificile provocări atât pentru medic, cât și pentru neurologia modernă.

În cadrul patologiei de tip neurodegenerativ, în general, boala Parkinson este afecțiunea care constituie și în prezent unul dintre cele mai investigate domenii atât ale neurologiei clinice, cât și ale neuroștiințelor. Apariția bolii la persoane de vârstă medie și înaintată, cât și la cele de vârstă tânără (până la 40 de ani) generează probleme majore de ordin medico-social.

Stabilirea frecventă a unui diagnostic eronat din cauza manifestărilor sale clinice într-o multitudine de nosologii are deseori ca rezultat un tratament greșit, care creează condiții nefavorabile pentru prognosticul bolii și calitatea vieții pacientului.

Impactul de la anunțarea diagnosticului de maladie Parkinson este la debut o adevărată povară emoțională pentru pacient și pentru familia sa: ei stau în fața unui viitor incert de conviețuire cu o afecțiune cronică dizabilantă și incurabilă, cu stigmatizare socială considerabilă. Inițial, pacientul reușește să depășească această problemă, mai ales că la început efectul medicamentului are un beneficiu semnificativ (acesta asigurând o adevărată "lună de miere", în timpul căreia se obține o stare de sănătate acceptabilă). Majoritatea pacienților își continuă activitățile și au o viață aproape normală timp de mai mulți ani, fără necesitatea unei asistențe speciale.

Însă odată cu evoluția maladiei în severitate, pacientul își pierde în mod semnificativ autonomia, iar fluctuațiile motorii și diskineziile sunt factori suplimentari ce interferează cu activitățile vieții cotidiene. În stadiile avansate ale bolii, tulburările de echilibru și de mers reduc considerabil capacitatea de deplasare independentă, încât pacienții necesită un ajutor tot mai mare în activitățile cotidiene, povara familiei crescând în paralel (Goetz C.G. et al., 2005).

Recent au devenit disponibile și rezultatele unor studii prospective de observare, de durată îndelungată (14-15 ani), care prezintă informații importante despre evoluția maladiei, în stadiile finale ale căreia morbiditatea semnificativă este condiționată de căderi, tulburări vegetative, disfagie, demență și halucinații, toate fiind mai puțin sensibile la tratamentul existent (Katzenslager R., et al., 2008; Hely M.A., et al., 2008).

O povară suplimentară pentru familie este legată indirect și de impactul funcțional al maladiei. Dereglările motorii progresive și dizabilitatea conduc la faptul că pacienții, majoritatea încă în perioada activă a vieții, își pierd activitatea profesională, ceea ce determină reducerea bugetului familial total.

O altă povară este reflectată asupra comunității sub diferite aspecte, precum sunt: necesitatea îndepărtării barierelor arhitecturale pentru a facilita accesibilitatea, asigurarea transportului public pentru persoanele cu dizabilități, finanțarea instituțiilor și programelor care oferă îngrijiri și asistență pacienților, cât și a familiilor lor, oferirea de programe medicale gratuite, compensarea pentru pierderea activității de muncă, cât și susținerea cercetărilor științifice în domeniu.

Istoria

Primele informații despre maladia Parkinson pot fi găsite deja la o civilizație din India antică, care folosea în tratamentul acesteia o legumă tropicală (*Mucuna Pruriens*), o sursă naturală de cantități mari de levodopa. Poemul „Iliada”, atribuit lui Homer, de asemenea, prezintă o descriere asemănătoare BP la septuagenarul rege Nestor. Tremorul de repaus a fost descris și de Galen, care a deosebit câteva forme de tremor în extremități.

Prima descriere detaliată a bolii îi aparține lui James Parkinson (celebru Eseu despre paralizia tremblantă, „An Essay on the Shaking Palsy”), medic londonez, care în 1817 a publicat anamneza și tabloul clinic al bolii (descriind șase pacienți: trei examinați personal și trei fiind observați de el pe stradă) ce îi poartă acum numele – boala Parkinson (vezi fig. 1 și 2, planșa color). Fiul lui John Parkinson, farmacist și chirurg din Hoxton Square, Londra, James Parkinson s-a născut la 11 aprilie 1755. Educația sa inițială a constat din studierea limbilor latină și greacă, filozofiei naturale și stenografiei, pe care le considera elemente de bază pentru un medic. Succedându-l

pe tatăl său în activitatea practică, James a fost profund interesat nu numai de medicină, ci și de geologie, și de paleontologie. Fiind un adept înflăcărat al păturilor sociale defavorizate, cariera sa timpurie a fost umbrită de participarea în numeroase mișcări sociale și revoluționare. Între anii 1799-1807 Parkinson a publicat numeroase lucrări medicale de interes deosebit pentru profesia medicală, inclusiv o lucrare asupra gutei și un raport despre apendicita perforantă cu peritonită. Meritul enorm al lui James Parkinson este stabilirea bolii ca o entitate clinică, oferind descrierea ei clasică, valabilă până în prezent: „mișcare tremurătoare involuntară, cu scăderea forței musculare, cu tendință de înclinare a trunchiului înainte și de a trece de la un pas lent la fugă, simțurile și intelectul fiind neafectate.”

Unul dintre primii pacienți care a rămas în istorie este și Wilhelm von Humboldt, filozof și diplomat german, care în scrisorile sale între anii 1828-1835, în afară de descrierea lucidă a akineziei, a observat micrografia, cât și postura sa parkinsoniană tipică.

Între anii 1861-1862, Jean-Martin Charcot a confirmat locul lui James Parkinson, propunând ca maladia să-i poarte numele. Tot el a adăugat la descrierea maladiei expresia feței „ca de mască”, deformarea articulațiilor, a diferențiat formele nontremorigene ale bolii și a introdus tratamentul cu alcaloidul hioscina (sau scopolamina) care a fost utilizat până la introducerea L-dopei.

Un aport considerabil în evoluția cunoștințelor medicale despre boala Parkinson l-a avut și Konstantin Tretiakoff, care prin teza consacrată modificărilor patologice din substanța neagră, în 1919, a fost premiat cu medalia de argint a Universității din Paris pentru contribuția adusă în studierea anatomiei patologice și patogeniei bolii (Lees A.J. et al., 2008). Modificările biochimice care stau la baza maladiei au fost identificate între anii 1950-1960, în mare parte datorită lucrărilor savantului suedez Arvid Carlsson, care a demonstrat că dopamina este un neurotransmițător cerebral, devenind în anul 2000 împreună cu Eric Kandel și Paul Greengard laureați ai Premiului Nobel.

Epidemiologia

Conform diferitor studii în domeniu, BP se întâlnește în proporție de 0,3% în populația generală, având o tendință de creștere exponențială cu

vârsta: 1,5% în populația cu vârstă după 65 de ani și 3,5% în populația cu vârstă după 85 de ani (Lang A., Lozano M., 1998; Rascol A., 1998; B.J. et al., 2000). Deoarece durata de viață a omului a înregistrat în prezent progrese importante, se presupune că maladiile neurodegenerative spre anul 2040 vor deține locul doi în structura mortalității, depășind cancerul drept cauză secundară de deces printre vârstnici (Lang A., Lozano M., 1998).

Boala Parkinson este a doua maladie degenerativă ca frecvență după maladia Alzheimer, cu o rată generală a incidenței de 4,5-19 la 100 000 de persoane pe an. Această variație este probabil determinată de diferențele metodologice și de definire a cazurilor, precum și de distribuția după vârstă a populației de studiu. Ratele ajustate după vârstă sunt o cifră mai veridică și variază între 9,7-13,8 la 100 000 de persoane pe an. Pentru o afecțiune cronică cu evoluție progresivă ca BP, prevalența este mai mare decât incidența, ratele ajustate după vârstă fiind cuprinse între 72-258,8 la 100 000 de persoane. Diferențele în cifrele de prevalență pot fi legate de factorii de risc ai mediului sau de diferențele în baza genetică a populației de studiu.

Deși maladia se manifestă, de obicei, în a cincea sau a șasea decadă a vieții, datele recente prezintă informație despre creșterea incidenței odată cu avansarea în vârstă, începând chiar cu o vârstă mai precoce (Van Den Eeden S.K. et al., 2003). Pacienții cu debutul bolii înainte de vârsta de 40 de ani se consideră cu debut precoce, în cazul debutului între 21-40 de ani – cu debut la vârstă tânără, iar până la vârsta de 21 de ani – cu debut juvenil. Contribuțiile din domeniul geneticii au demonstrat că o mare parte dintre pacienții cu debut al bolii la vârstă tânără sau juvenilă au o etiologie de origine genetică.

Deși în mod tradițional se crede că BP afectează indivizii de ambele sexe în aceeași măsură, totuși a fost raportată o proporție mai mare de bărbați afectați comparativ cu femeile, cu un raport femei:bărbați de 1:1,9. Posibilitatea că riscul mai mic al BP la femei poate fi determinat de un efect biologic, este susținută de datele unui studiu de cohortă important asupra femeilor care au suportat intervenție chirurgicală de ovariectomie din motive ginecologice. Riscul de a avea BP a fost similar cu cel la bărbați, sugerând un efect de protecție posibil din partea estrogenilor (Rocca et al., 2001).

Distribuția globală și regională

Boala Parkinson afectează indivizii de pe tot Globul, iar diferențele regionale în ratele de incidență și prevalență reflectă probabil existența unor factori demografici ca speranța de viață în diferite țări, factori legați de sistemul de sănătate publică (lipsa recunoașterii corecte și pe larg răspândite a afecțiunii, inegalități în accesibilitatea la serviciile medicale), factori genetici și de mediu, împreună cu diferențele metodologice. Studiile anterioare au prezentat și variații după etnicitate și rasă, cu ratele cele mai mari ale maladiei la reprezentanții rasei albe din Europa și America de Nord, cu rate intermediare la asiaticii din China și Japonia și cele mai mici la negrii din Africa. Totuși, studiile mai recente din Asia nu au demonstrat prevalențe semnificativ diferite de studiile efectuate la reprezentanții rasei albe (Maras C., Tanner C.M., 2004).

În context epidemiologic este necesar de a menționa și factorii asociați cu un risc mai mic de BP, unul dintre aceștia fiind fumatul. Numeroase studii confirmă faptul că parkinsonienii sunt în marea lor majoritate „nefumători”. Explicațiile ce intenționează să confirme efectul „protector” al fumatului la bolnavii cu BP sunt cele biologice (nicotina favorizează sinteza dopaminei, diminuează producerea de radicali liberi, are o acțiune protectoare de tip IMAO-B), epidemiologice (parkinsonienii fumători decedază mai precoce decât cei nefumători), neuropsihologice (personalitatea premorbidă a parkinsonienilor include, de fapt, caracteristica de a fi „nefumători”).

Această legătură inversă între fumat și boala Parkinson este valabilă și pentru cazurile cu debut precoce al bolii, ceea ce exclude ipoteza de „mortalitate selectivă”, că fumătorii cu tendință de a dezvolta BP decedază mai degrabă de complicațiile tabagismului înainte de apariția bolii.

Dacă fumatul ar reduce rata de pierdere nigrală, ar fi de așteptat ca fumătorii care se îmbolnăvesc de boala Parkinson să fie mai vârstnici și să aibă o evoluție mai lentă a maladiei, dar niciuna dintre aceste presupuneri nu este susținută de argumente empirice.

Există două alternative care ar putea explica asocierea dintre BP și fumat: BP are o perioadă latentă îndelungată, ce rezultă cu schimbări de

personalitate asociate cu o probabilitate redusă de a începe sau continua fumatul. Cea de-a doua ipoteză presupune că o susceptibilitate genetică sau expunere la factori specifici este asociată cu anumite trăsături de personalitate, ceea ce crește riscul de BP și influențează indirect fumatul prin personalitate. Fumătorii par a avea alt tip de personalitate, manifestând mai des un comportament extrovert sau de tip A, iar nefumătorii au nivele mai mari de timiditate și apărare, ceea ce este în concordanță cu diferențele de personalitate la cazurile cu BP, așa ca introvertismul (Forgays et al., 1993; Eatough V.M. et al., 1990; Ward C.D. et al., 1983).

Alte studii au evaluat rolul dietei la pacienții parkinsonieni în scopul aprecierii unei posibile influențe a consumului insuficient de antioxidanți care ar putea fi o sursă de toxicitate exogenă sau endogenă. Astfel, s-a determinat că aportul vitaminei E a fost semnificativ inferior la pacienții cu BP comparativ cu grupa de control (De Rijk M.C., Breteler M.M.B., Den Breeijen J.H. et al., 1997; Peralta L.A., Jimenez-Jimenez F., Cabrera-Valdivia F., Molina J. et al., 1997).

Un alt studiu retrospectiv recent, bazat pe o serie consecutivă de pacienți cu BP idiopatică, a demonstrat că evoluția bolii, măsurată prin timpul până la atingerea stadiului 3 după Hoehn și Yahr, nu a fost influențată de fumat, de consumul de ceai sau cafea (Kandinov B. et al., 2007).

Un alt aspect important în epidemiologia bolii este că mortalitatea în BP este mai mare comparativ cu populația de control. Până la descoperirea L-dopei și introducerea ei în tratament, raportul dintre mortalitatea înregistrată, comparativ cu cea așteptată, era de 3:1 (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967). Introducerea L-dopei a revoluționat calitatea vieții și a redus mortalitatea acestor pacienți cu un raport de 1: 1,52, comparativ cu mortalitatea de control, prezentat într-un studiu mai recent (Herlofson K. et al., 2004). Cauza acestei mortalități, totuși crescute, este atribuită complicațiilor legate de imobilizare, de tulburările de deglutiție, de tulburările vegetative, care conduc la căderi, fracturi, pneumonie, infecții ale căilor urinare etc. (Alves G. et al., 2005). În ansamblu, manifestările nonmotorii și complicațiile motorii pe termen lung, atribuite maladiei înseși, cât și tratamentului, contribuie la o morbiditate semnificativă (Schrag A. et al., 2006).

BIBLIOGRAFIE

1. Alves G et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology*, 2005, 65:1436-1441
2. De Rijk MC, Breteler MMB, Den Breeijen JH et al. Dietary antioxidants and Parkinson disease: the Rotterdam Study. *Arch Neurology*, 1997; 54:762-765
3. Eatough VM, Kempster PA, Stern GM, Lees AJ. Premorbid personality and idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:335-7
4. Eysenck HJ, Tarrant M, Woolf M, England L. Smoking and personality. *Br Med J* 1960;i:456-60.
5. Forgays DG, Bonaiuto P, Wrzesniewski K, Forgays DK. Personality and cigarette smoking in Italy, Poland and the United States. *International Journal of Addiction* 1993;28:399-413
6. Goetz CG. et al. Evidence-based review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders*, 2005, 20:523-539
7. Haack DG, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA. Nicotine exposure and Parkinson disease. *American Journal of Epidemiology* 1981;114:191-9
8. Hely MA et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008, 30;23(6):837-44
9. Herlofson K et al. Mortality and Parkinson disease: a community-based study. *Neurology* 2004, 62:937-942
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967, 17:427-442
11. Jimenez J, Mateo D, Gimenez R. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Movement Disorders* 1992;7:339-44
12. Kandinov B et al. The effect of cigarette smoking, tea and coffee consumption on the progression of Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disord* 2007, 13:243-245
13. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-80
14. Lang A.E, Lozano A.M. Parkinson disease (First of Two Parts). *The New Journal of Medicine*, 1998: 1044-1053
15. Lang A.E, Lozano A.M. Parkinson disease (Second of Two Parts). *The New Journal of Medicine*, 1998: 1130-1143
16. Lees A.J. et al. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord* 2008, vol 23, 6:777-783
17. Marras C, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson disease. In: Watts RL, Koller WC eds. *Movement disorders, neurologic principles and practice*, 2nd ed. New York, McGraw Hill, 2004:177-196
18. Parkinson James. *An essay on the shaking palsy*. Sherwood, Neely and Jones editors, London, 1817
19. Peralta LA, Jimenez-Jimenez F, Cabrera-Valdivia F, Molina J et al. Premorbid dietetic habits and risk for Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disorders*, 1997, 3 (1):55-61
20. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:226-32
21. Rascol A. *La maladie de Parkinson*. Paris: Masson, 1998, 184 p.

22. Rocca WA et al. Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 2001 Aug 14;57(3):462-7
23. Schrag A et al. Caregiver burden in Parkinson disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Related Disorders*, 2006, 12:35-41
24. Van Den Eeden SK. et al. Incidence of Parkinson disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 157:1015-1022
25. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983;33:815-24
26. Голубев В.Л., Левин И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М. Мед пресс, 2000, 421с.

Capitolul 1. ETIOLOGIA BOLII PARKINSON

Ipotezele etiologice

În majoritatea cazurilor subiecții cu sindrom parkinsonian¹ sensibil la levodopa suferă de BP idiopatică și numai la o mică parte dintre aceștia cauza sindromului sunt factorii genetici și/sau de mediu. Fenotipul clinic al bolii este destul de omogen, iar corelația clinico-morfologică poate atinge 98,5% (Hughes A.J. et al., 2002) pentru specialiștii cu experiență în domeniu. Genotipul maladiei este însă heterogen și în prezent sunt cunoscute mai multe gene care determină formele ereditare ale bolii. Etiologia fenotipului de BP este în esență multifactorială, ceea ce se referă la majoritatea cazurilor sporadice ale bolii.

În general, afecțiunea poate fi considerată rezultatul unei combinații dintre susceptibilitatea genetică la factorii toxici ai mediului ambiant împreună cu expunerea la aceștia (Di Monte D.A. et al., 2002; Warner T.T. et al., 2003). Acest punct de vedere este confirmat și de datele despre distribuția neomogenă în populație, cu variații geografice și cu incidență aparent variabilă în timp. Este remarcabil și enigmatic faptul că maladia a fost descrisă relativ târziu, numai la începutul revoluției industriale din secolul XIX, deși manifestările clinice, îndeosebi în stadiile tardive ale bolii, sunt destul de evidente și specifice, și ușor de identificat.

Una dintre ipotezele etiologice expuse în literatură se bazează pe **concepția unei îmbătrâniri accelerate**, rolul acesteia fiind sugerat chiar de manifestările clinice: simptomele maladiei apar cel mai frecvent după al șaselea deceniu, fiind asemănătoare cu cele observate pe parcursul unei îmbătrâniri presupuse normale: mersul nesigur, cu pași mici, poziția în flexie a trunchiului. Pe de altă parte, simptomatologia extrapiramidală a

¹ Parkinsonismul sau sindromul parkinsonian în termeni clinici este definit ca un sindrom caracterizat prin bradikinezie și cel puțin prin unul din următoarele: rigiditate, tremor de repaus și instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări vestibulare, cerebeloase, vizuale sau proprioceptive.

subiecților vârstnici nu este ameliorată de levodopa, ceea ce sugerează că leziunile nu sunt identice cu cele din BP (Calne D.B., Langston J.W., 1983). Topografia pierderilor neuronale în timpul îmbătrânirii normale este și ea diferită de cea observată în timpul maladiei Parkinson, leziunile predominând în partea dorsală a substanței negre în timpul îmbătrânirii și în partea ventro-laterală a acestei structuri în BP (Fearnley J.M., Lees A.J., 1991).

Una dintre observațiile legate de etiologia bolii este și faptul că unii pacienți cu BP au suportat mai multe traumatisme craniocerebrale comparativ cu populația generală. Persoanele cu orice traumatism craniocerebral au o probabilitate de patru ori mai mare de a avea BP decât subiecții fără traumatisme în antecedente, riscul fiind mai mare în caz de traumatism mai sever și mai ales asociat cu spitalizare (Bower JH et al., 2003; Goldman S.M. et al., 2006). Pe de altă parte, studiile retrospective au tendința de a supraestima evenimentele traumatice la subiecții afectați, astfel leziunile craniene pot releva o patologie degenerativă până atunci necunoscută.

O altă ipoteză recentă în evoluție despre etiologia și patogenезa bolii Parkinson, cât și a altor maladii însoțite de sindrom parkinsonian, este presupunerea că unii indivizi se nasc cu un număr mai mic de neuroni dopaminergici, fie din cauza anomaliilor în genele care codifică factori importanți în dezvoltarea sistemului dopaminergic, fie din cauza evenimentelor prenatale sau perinatale (Barlow B.K. et al., 2007). Astfel, dezvoltarea neuronilor dopaminergici mezencefalici este dirijată de numeroși factori de transcripție și orice deviere în aceștia poate predispuce un individ către BP. Funcționarea anormală a factorilor de transcripție în timpul dezvoltării poate rezulta cu un sistem nigrostriat deficient și poate crește vulnerabilitatea la toxinele mediului, ceea ce este în acord cu conceptul de etiologie multifactorială.

Rolul factorilor de mediu

Metalele din seria de tranziție (manganul sau fierul), îndeosebi acele care produc radicali liberi de oxigen (Jenner P., 1998) și/sau se leagă cu neuromelanina, sunt considerate că induc BP, ideea fiind sugerată de faptul că aceste molecule cauzează parkinsonismul la animalele de laborator.

Fierul este cel mai abundent metal de tranziție în corpul uman, având concentrații sporite în unele regiuni cerebrale, chiar mai mari decât în ficat – organul principal de depozitare a fierului sistemic (Gotz M.E. et al., 2004). Cele mai mari concentrații de fier în creier sunt depistate în globul palid, urmat de nucleul roșu, substanța neagră, putamen și caudat (Hallgren B., Sourander P., 1958), de altfel, regiunile cele mai vulnerabile în afecțiunile neurodegenerative asociate cu un sindrom parkinsonian.

Cunoașterea acumulării cerebrale de fier și a metabolismului fierului devine tot mai importantă din motivul că în afară de BP, mai multe afecțiuni neurodegenerative au fost asociate cu o creștere a conținutului acestuia în arii anatomopatologice relevante. Încă de la prima descriere a conținutului sporit de fier în substanța neagră *pars compacta* în 1924 (Lehermitte J.K.W., McAlpine M.A., 1924), numeroase studii au confirmat această observație prin utilizarea diferitor metode de evaluare și prezentând date variabile la nivel cantitativ, cu limite de la 25 la 100% în funcție de metoda aplicată.

Faptul că raportul Fe^{3+} / Fe^{2+} este modificat de la 2:1 la aproape 1:2 (Sofic E. et al. 1988; Riederer P., 1989), cu creșterea cantității disponibile de ioni de Fe^{2+} înalt reactivi, sugerează că modificările observate în conținutul de fier contribuie esențial la stresul oxidativ.

Deși discuția despre rolul acumulării de fier ca fiind unul primar, de inițiere sau promovare a cascadei neurodegenerative sau unul secundar, drept consecință a procesului degenerativ, este încă în derulare, există o serie de date științifice care susțin că fierul poate avea totuși un rol primar în mecanismul patogenetic (Berg D., Hochstrasser H., 2006). Studiile epidemiologice sugerează că expunerea ocupațională pe termen lung la diverse combinații de metale, inclusiv la fier, a fost asociată cu BP (Gorell J.M. et al., 1999). Mai mult, investigarea compușilor din alimentarea pacienților indică o asociere moderată între aportul alimentar de fier și BP (Johnson C.C. et al., 1999; Powers K.M. et al., 2003). Alte date în favoarea rolului primar al fierului își au originea din studiile experimentale, pe baza modelului animal de BP prin toxicitate de 6-hidroxidopamină. Faptul că animalele cu deficit de fier sunt rezistente la toxicitatea indusă de 6-hidroxidopamină (Glinka Y. et al., 1998) și că degenerarea indusă de aceasta poate fi prevenită

cu ajutorul chelatorului fieric desferal (Ben-Shachar D. et al., 1991) sugerează că conținutul sporit de fier poate avea un rol – cheie în acest model al bolii.

Un alt argument în favoarea ipotezei date derivă din modelul experimental bazat pe agregarea α -sinucleinei. Mai multe studii au sugerat că fierul interacționează cu α -sinucleina (Münch G. et al., 2000; Golts N. et al., 2002; Cole N.B. et al., 2005), accentuând conversia formei conformaționale α în forma β , forma găsită în corpii Lewy (Uversky V.N. et al., 2001). Colocalizarea fierului (Castellani R.J. et al., 2000) și a proteinelor implicate în metabolismul fieric cerebral și a corpiilor Lewy este un argument în plus în favoarea implicării acestui element în procesul neurodegenerativ din boala Parkinson.

Luând în considerare faptul că BP nu este doar o degenerare a substanței negre, ci mai degrabă un proces neurodegenerativ ascendent, rămâne de determinat în studiile ulterioare dacă dereglările metabolismului de fier au un rol și în alte arii și regiuni cerebrale afectate.

Continuând ordinea de idei despre rolul factorilor de mediu în mecanismul patogenetic al bolii, este necesară și mențiunea despre toxina care a devenit pe parcurs cel mai popular model animal de parkinsonism. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridine) este renumit pentru că a indus în 1982 o explozie de parkinsonism la câțiva narcomani din California, mecanismul toxic al său fiind determinat de generarea de radicali liberi prin hidroxilarea tirozinei (Chiueh C. et al., 1994).

Tot în căutarea unui factor de mediu incriminabil în etiologia bolii, numeroase studii au raportat o incidență crescută a BP la persoanele din mediul rural care consumă apă din fântâni, fiind sugerată ideea că consumarea apei este o măsură a expunerii la pesticide. În conformitate cu această ipoteză, diferite studii au depistat o creștere dependentă de doză a incidenței BP la persoanele expuse la substanțe chimice din agricultură.

În final, printre alți factori externi implicați în etiologia sindromului parkinsonian poate fi enumerat și factorul infecțios, mai exact virusul care cauzează encefalita letargică von Economo, notându-se însă diferențe între aceste maladii după tabloul clinic, cât și după topografia pierderilor neuronale (Sacks O.W., 1990).

Aspecte genetice

Cunoștințele despre genetica parkinsonismului au avansat enorm în cei zece ani care au urmat de la descoperirea mutațiilor α -sinucleinei drept prima cauză genetică recunoscută a unei forme mendeliene de BP (Polymeropoulos M.H. et al., 1997). În acest timp au fost identificate peste zece gene și locusuri pentru formele ereditare de parkinsonism. În publicațiile colaboratorilor noștri, de asemenea, au fost reflectate aspectele genetice ale unui caz clinic al unei familii cu BP familială (Țiple D., 2003).

Identificarea unei gene noi în acest sens este relevantă prin posibilitatea de a oferi o cale moleculară nouă ce conduce la degenerarea neuronilor dopaminergici, cale, care poate fi de importanță crucială și în patogeniza formelor sporadice ale bolii.

Tabelul 1. Cauzele genetice de parkinsonism

<i>Locusul genetic</i>	<i>Genă</i>	<i>Produsul genei</i>	<i>Transmiterea genetică</i>	<i>Vârsta medie de debut a bolii, ani</i>	<i>Fenotipul predominant</i>
PARK 1/4	Sinucleina	Sinucleina	AD	40	BP, uneori cu demență
PARK 2	Parkin	Parkin	AR	20	BP cu debut precoce
PARK 5	UCHL1	Ubiquitinol-esteraza	AD	50	BP
PARK 6	PINK 1	PTEN-induced putative kinase 1	AR	30	BP cu debut precoce
PARK 7	DJ1	DJ 1	AR	30	BP cu debut precoce
PARK 8	LRRK2	Leucin reach repeat kinase 2 (dardarina)	AD	Variabilă	BP
PARK 9	ATP 13A2	ATP ase de tipul 13 A2	AR	Variabilă	P, D, O, S
17q21	Tau	Proteina asociată microtubulilor tau	AD	50	DFT, P, O, SCB
17q21	Progranulina	Progranulina	AD	50	DFT, P, SCB, SLA

Abrevieri: AD-autozom dominant, AR-autozom recesiv, BP-boala Parkinson, P-sindrom parkinsonian, D-demență, O-semne oculomotorii, S-spasticitate, DFT-demență fronto-temporală, SCB-sindrom cortico-bazal, SLA-scleroză laterală amiotrofică.

În prezent, cele mai importante gene, ale căror mutații determină forme ereditare de parkinsonism, sunt următoarele:

α -sinucleina (PARK1)

În gena α -sinucleinei în prezent sunt descrise două tipuri de mutații patogenice: mutații punctiforme, care conduc la variante patogene ale proteinei codate, și multiplicații, având ca rezultat supraexpresia proteinei de tip nativ (Polymeropoulos M.H. et al., 1997; Singleton A. et al., 2003). Patologia asociată cu mutațiile α -sinucleinei este dominată de prezența incluziunilor neuronale care conțin α -sinucleina (corpi Lewy și neurite Lewy), însă spectrul clinic asociat este destul de larg și variază de la cazuri clinice similare cu BP clasică până la fenotipuri cu implicare mult mai larg răspândită, inclusiv cu mioclonus, tulburări vegetative severe și demență, asemănătoare clinic și patologic cu demența cu corpi Lewy.

LRRK2/dardarine (PARK8)

Descoperirea în 2004 a mutațiilor în gena LRRK2 drept o cauză a BP a fost o etapă foarte importantă în evoluția cunoștințelor, deoarece acest defect genetic este frecvent și la pacienții cu BP tipic sporadică (1% în cazurile sporadice și 4% în cazurile familiale). Gena LRRK2 codifică o proteină complexă numită LRRK2 sau dardarine (ceea ce din bască înseamnă tremor), cu activitate enzimatică, elucidarea rolului căreia va permite înțelegerea mai aprofundată a patogenezei bolii.

Parkin (PARK2)

Mutațiile genei parkin reprezintă cauza cea mai frecventă a formelor recesive de parkinsonism, dintre care au fost identificate mai mult de 100. Deși rolul exact al proteinei parkin nu este pe deplin cunoscut, studiile inițiale sugerează participarea acesteia în sistemul de degradare proteosomală (Kitada T. et al., 1998). Parkin este o enzimă ligază, prezentă în citoplasmă, nucleu, aparatul Golgi și în prelungirile neuronilor, și care prin acțiunea sa pregătește substratul pentru degradarea mediată prin sistemul ubiquitină-proteasome.

Fenotipul clinic asociat cu aceste mutații este caracterizat prin parkin-

sonism cu debut precoce, răspuns bun și prelungit la levodopa și evoluție benignă (Lucking C.B. et al. 2000; Lohmann E. et al., 2003). Vârsta medie de debut constituie 30 de ani la majoritatea pacienților, cu evoluția lentă a bolii, cu păstrarea intactă a simțului olfactiv și a funcțiilor cognitive, dar cu fluctuații motorii frecvente și diskinezii induse de levodopa. Cu cât vârsta la debutul maladiei este mai tânără, cu atât este mai mare probabilitatea prezenței mutațiilor în gena parkin. Debutul simetric, distonia la debut, hiperreflexia, progresarea lentă a maladiei și tendința la un răspuns mai bun la levodopa sunt mai des observate la pacienții cu mutații ale acestei gene (Lohmann E. et al, 2003).

PINK1 (PARK6)

Mutațiile genei PINK1 (phosphatase and tensin-homolog-induced kinase) reprezintă a doua cauză după frecvență a formelor recesive de parkinsonism, însă fenotipul clinic nu este diferit de cel cauzat de alte mutații ale genelor parkin și DJ-1. Rolul proteinei codificate de PINK1 rămâne în general necunoscut, însă localizarea sa mitocondrială sugerează un rol neuroprotector împotriva stresului oxidativ (Pridgeon J.W. et al., 2007). Mutațiile acesteia cresc susceptibilitatea celulelor la condiții de stres, inducând disfuncția mitocondrială și apoptoza (Valente E.M. et al., 2004).

DJ-1 (PARK7)

Mutațiile genei DJ-1 sunt a treia cauză după frecvență în formele autozomal recesive de parkinsonism, fiind implicate în 1-2% din cazurile cu debut precoce (Bonifati V. et al., 2003). Funcțiile proteinei DJ-1 rămân a fi elucidate pe viitor, însă studiile biochimice și genetice sugerează rolul antioxidant și /sau de chaperone (transportator) molecular (Bonifati V. et al., 2004).

ATP13A2 (PARK9)

Mutațiile genei ATP13A2 au fost inițial identificate în două familii cu o afecțiune neurodegenerativă multisistemică (sindromul Kufor-Rakeb), caracterizată prin debut juvenil (până la 20 de ani), sindrom akinetico-rigid cu răspuns bun la levodopa, semne piramidale, pareză supranucleară

a privirii, dereglări cognitive și atrofie cerebrală progresivă (Ramirez A. et al., 2006). Gena ATP13A2 codifică o proteină complexă transmembranară cu activitate presupusă ATP-azică și localizare lizozomală. Screening-ul acestei gene este indicat la pacienții cu parkinsonism juvenil și trăsături suplimentare atipice.

În final, este important a lua în considerare și faptul că un sindrom parkinsonian (inclusiv cu răspuns bun la levodopa) în cazuri rare poate fi trăsătura de prezentare a diferitor maladii ereditare ale sistemului nervos, care, de obicei, se manifestă prin fenotipuri multisistemice diverse. Printre acestea pot fi enumerate:

- demența frontotemporală cu parkinsonism cauzată de mutațiile genei MAPT, care codifică proteina asociată microtubulilor tau;
- degenerarea lobară fronto-temporală, cauzată de mutații în gena PRGN, codificând progranulina;
- ataxii spinocerebeloase, îndeosebi de tip 2 și 3, cauzate de mutații ale genei POLG, codificând ADN-polimeraza mitocondrială;
- distonia dopa-sensibilă, cauzată de mutații în gena GCH1 (DYT5), codificând GTP-ciclohidrolaza-1;
- distonia-parkinsonism cu debut rapid, cauzată de mutații în gena ATP1A3 (DYT12), codificând subunitatea alfa3 a Na/K-ATP-azei;
- distonia-parkinsonism X-lincat (DYT3 sau Lubag), precum și boala Wilson, boala Huntington, neurodegenerarea cu acumularea cerebrală de fier și alte maladii rar întâlnite (Bonifati V, 2007).

Leziunile neuronale

În maladia Parkinson sunt afectate majoritatea sistemelor dopaminergice, însă gradul de afectare este diferit. Chiar în mezencefal pierderea neuronală este heterogenă, fiind masivă în substanța neagră *pars compacta* (70-80%) și intermediară (40-50%) în alte grupuri dopaminergice, cum sunt regiunea tegmento-ventrală, ale cărei eferențe se direcționează spre cortexul frontal și sistemul limbic (Lynd-Balta E. et al., 1994). În afara mezencefalului sunt afectați o parte dintre neuronii dopaminergici din retină, îndeosebi cei cu localizare în regiunea foveală (Nguyen-Legros J. et al., 1993).

Din punct de vedere anatomopatologic, formarea incluziunilor intra-neuronale (corpi Lewy în neuroni și neurite Lewy în prelungirile acestora) este patognomonică pentru BP. (vezi fig. 3, planșa color) Constituenții majori ai corpurilor Lewy (formațiuni ce constau dintr-un centru hialinic eozinofil și un halou periferic palid) sunt α -sinucleina, proteinele neurofilamentare, dardarina, ubiquitina și proteinele implicate în metabolismul ubiquitinei. Dintre acestea, α -sinucleina se prezintă cu un rol deosebit de important, care va fi descris în continuare și care a devenit evident din momentul descoperirii mutațiilor punctiforme în gena α -sinucleinei ca fiind la baza formelor ereditare ale BP. Pe de altă parte, identificarea acestei proteine a permis definirea unui grup de proteinopatii neurodegenerative care au în comun prezența agregatelor de α -sinucleină și care includ, pe lângă boala Parkinson și demența cu corpi Lewy, atrofia multisistemică și neurodegenerarea asociată de pantotenat-kinază.

Mecanismele morții neuronale – Rolul α -sinucleinei în mecanismul patogen al bolii

α -sinucleina, denumită astfel datorită localizării sale în sinapse și în învelișul nuclear, reprezintă o proteină chaperone (transportator) care în condiții normale este atașată de membranele lipidice, fiind localizată predominant în axoni și în terminațiile presinaptice ale neuronilor și implicată în menținerea și reglarea veziculelor de dopamină în terminațiile sinaptice.

α -sinucleina fiziologică constă dintr-un monomer autoinhibat parțial conformat. Mutațiile patogene și unii factori ai mediului, de exemplu poliaminele și cuprul, care interacționează cu capătul c-terminal al proteinei, conduc la destabilizarea monomerului, dereglarea interacțiunilor și modificarea structurii spre o stare neconformată (Bertoncini C.W. et al., 2005; Fernandez C.O. et al., 2004; Rasia R.M. et al., 2005), în care α -sinucleina se prezintă sub o formă de tip β , apoi formează oligomeri și în final fibrile. Mecanismele exacte, de exemplu modificările conformaționale ale α -sinucleinei, ce induc moartea celulară, sunt cercetate intensiv, dar nu pe deplin înțelese. S-a sugerat că oligomerii de α -sinucleină formează pori în membranele intercelulare, de exemplu

în membrana plasmatică, și cresc astfel permeabilitatea cationică. Alte mecanisme mai includ disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ, procesarea veziculelor, funcția sinaptică și turnover-ul proteic (Cookson M.R. et al., 2007).

Există, de asemenea, o legătură strânsă între disfuncția mitocondrială și α -sinucleină. În primul rând, toxicitatea MPTP crește expresia α -sinucleinei, iar celulele care exprimă excesiv α -sinucleina par a fi mai sensibile la inhibiția complexului I mitocondrial (Lee V.M. et al., 2006).

Rămâne totuși întrebarea deschisă, de ce modificările patologice ale α -sinucleinei conduc în mod specific la toxicitate în celulele dopaminergice. În acest sens s-a sugerat că α -sinucleina interacționează cu transportatorul dopaminei și cu enzima de sinteză a dopaminei – tirozinhidroxilaza. S-a demonstrat că dopamina inhibă fibrilizarea, rezultând cu formarea oligomerilor sferici de α -sinucleină. Această inhibiție depinde de autooxidarea dopaminei, mai exact de produsul autooxidării dopaminocrome, care a fost identificat ca un inhibitor specific al fibrilizării α -sinucleinei. Astfel, autooxidarea dopaminei poate fi protectoare iar scăderea nivelului de dopamină în neuronii substanței negre promovează agregarea α -sinucleinei în BP (Lee V.M. et al., 2006).

Un alt mecanism celular în care este implicată α -sinucleina și care este incriminat în degenerarea neuronilor dopaminergici este autofagia. În celule α -sinucleina este degradată nu numai de proteasome, ci și de enzimele lizozomale. Autofagia mediată de chaperone, o cale de degradare a proteinelor care depinde de funcția lizozomală, este afectată de mutațiile dominante ale α -sinucleinei (Cuervo A.M. et al., 2004). Dereglarea autofagiei poate fi și o consecință posibilă a inhibiției proteasomale cronice și astfel poate fi cauza altor modificări patologice în celulele intacte.

Rolul sistemului ubiquitină-proteasome

La nivel celular, mecanismele patogene principale care conduc la moartea neuronală în BP sunt considerate a fi: tulburările sistemului ubiquitină-proteasom, disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ, inflamația și excitotoxicitatea, care sunt expuse în detalii în continuare.

Susceptibilitatea

- ↓ Expresiei componentelor sistemului ubiquitină-proteasom
- ↓ Activității sistemului ubiquitină-proteasome legată de vârstă

Proteoliza dependentă de proteasom
Suferința sistemului celular

Procese toxice
Stresul oxidativ
Disfuncția mitocondrială
Toxinele ambientale

Acumularea proteinelor

Disfuncția celulară

Mutațiile genetice
a-sinucleina
parkin
LRRK2 și altele

Formarea corpurilor Lewy

Moartea celulelor dopaminergice
nigrale

Reprezentarea schematică a mecanismelor patogenetice ale degenerării nigrale

Recent, au devenit disponibile o serie de date genetice, post-mortem și experimentale, care sugerează că disfuncția sistemului ubiquitină-proteasome are un rol major în etiopatogeneza formelor sporadică și familială ale BP.

Sistemul ubiquitină-proteasome este calea metabolică majoră care mediază degradarea proteinelor intracelulare solubile modificate patologic (mutante, aberante, denaturate, alterate sau plasate anormal) în citoplasma, nucleul și reticulul endoplasmatic al celulelor eucariote. În mod normal celulele mențin un echilibru dinamic între generarea și epurarea proteinelor aberante. Dereglarea acestui echilibru, fie prin formarea în exces, fie prin afectarea degradării lor, conduce la o stare patologică, denumită stres proteolitic (Ciechanover A., 2005). În aceste circumstanțe proteinele se acumulează și formează agregate atât între ele, cât și cu proteinele normale. Aceste agregate interferează cu funcționarea normală a sistemului ubiquitină-proteasome și afectează alte procese intracelulare importante, precum transportul axonal, plasticitatea sinaptică și neurotransmisia și în final induc citotoxicitatea.

Procesul, prin care sistemul ubiquitină-proteasome epurează proteinele alterate în mod tipic implică următoarea secvență: activarea ATP-dependență a monomerilor de ubiquitină, marcarea proteinei alterate cu lanțul de molecule activate de ubiquitină, transportul moleculei ubiquitinate către proteasom de către moleculele transportator (chaperone, de ex. proteinele de tip HSP-heat shock proteins), recunoașterea și decuplarea proteinelor ubiquitinate de către reglatorii proteasomali și degradarea ATP-dependență a proteinei respective de către proteasom.

Structura și funcționarea proteasomică s-au dovedit a fi afectate în substanța neagră *pars compacta* în BP sporadică, fiind depistată o reducere cu aproximativ 40% în subunitățile proteasomice comparativ cu subiecții de control după vârstă. Este importantă și depistarea la subiecții de control a concentrației scăzute de activatori proteasomici, comparativ cu alte regiuni cerebrale, un fapt posibil responsabil pentru vulnerabilitatea acestei regiuni în BP (McNaught K.S.P. et al., 2003).

Relevanța funcției proteasomice pentru etiopatogeneza BP este susținută și de studiile *in vitro* care confirmă că administrarea de inhibitori proteasomici induce degenerarea selectivă a neuronilor dopaminici în asocieră cu formațiuni de incluziune care conțin α -sinucleină și ubiquitină (McNaught K.S.P. et al., 2002), deși nu toți cercetătorii au obținut datele respective la modelarea acestui experiment. Este important de notat și faptul că diverse toxine care inhibă proteasomul pot fi depistate în mediul ambiant fiind produse de bacterii (actinomicete), fungi (de ex., *Apiospor*

ra montagne), plante și în industria chimică. *Lactacistina* și *epoxomicina* sunt substanțe ce inhibă puternic funcția proteasomică, sunt produse în mod natural de actinomicete și pot fi depistate pretutindeni în sol și în mediul acvatic al grădinilor și fermelor, având capacitatea de a infecta legumele cu rădăcini (morcov, cartof). Astfel, oamenii pot fi expuși acestor inhibitori consumând apă, alimente contaminate sau locuind într-un mediu rural contaminat.

Totodată, numeroase date experimentale sugerează că afectarea metabolismului proteic din cauza producerii crescute sau a incapacității de epurare de către sistemul ubiquitină-proteasome poate fi o cale comună între formele familiale și sporadice ale BP. În favoarea acestui concept, de notat că BP este asociată cu mutațiile α -sinucleinei, ale proteinelor parkin, DJ-1, UCHL1, PINK1 și LRRK2.

Astfel, studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că α -sinucleina mutantă rezistă degradării proteasomale (Stefanis L. et al., 2001). Concentrația înaltă de α -sinucleină are tendința de autoagregare, induce agregarea altor proteine, interferează cu funcțiile intracelulare și induce citotoxicitatea (Bennett E.J. et al., 2005).

Mutațiile proteinei parkin pot afecta ubiquitinarea și degradarea proteinelor-țintă, ceea ce conduce la acumularea lor, la agregarea și moartea celulară. Interesant este și faptul că parkin protejează de moartea celulară indusă de supraexpresia α -sinucleinei.

Proteina DJ-1 este pe larg exprimată în citoplasma și nucleul celulelor din SNC, cu preponderență în astrocite, comparativ cu neuronii. Unele date sugerează că aceasta acționează ca un antioxidant sau ca un senzor al stresului oxidativ (Taira T. et al., 2004), iar proprietățile sale *in vitro* și structura moleculară indică o activitate proteazică și de chaperone (transportator) molecular. Mutațiile care survin în cadrul BP destabilizează DJ-1, o inactivează și afectează activitatea proteolitică, promovând conformarea aberantă și degradarea rapidă de către proteasome.

Mutațiile în proteina PINK1 ar putea afecta funcția mitocondrială și diminua producerea ATP-ului, necesar pentru funcționarea normală a sistemului ubiquitină-proteasome, iar LRRK2 este o proteină citoplasmică pe larg exprimată în creier și atașată de membrana externă a mitocondriilor. Mutațiile acesteia ar putea promova fosforilarea incorectă și conformarea aberantă a substratului.

Un alt aspect al funcționării sistemului ubiquitină-proteasome este faptul că acesta are un rol major în controlarea transcripției și concentrației unor proteine reglatorii importante într-o varietate de procese celulare care sunt afectate în BP, inclusiv mecanismele de protecție antioxidante, activitatea mitocondrială, răspunsul inflamator și calea de semnalizare antiapoptotică. Într-adevăr, s-a demonstrat că inhibiția funcției proteasomale determină stresul oxidativ, disfuncția mitocondrială, reacții inflamatorii și apoptoza ((Jana N.R. et al., 2004, Zhou Y. et al., 2004) și, teoretic, ar putea fi responsabilă pentru aceste modificări patologice în BP. Pe de altă parte, afectarea sistemului ubiquitină-proteasome ar putea fi și un eveniment secundar ca rezultat al stresului oxidativ și al disfuncției mitocondriale.

În concluzie, dereglarea funcției sistemului ubiquitină-proteasome, cale metabolică importantă pentru degradarea proteinelor aberante („misfolded”), este una dintre ipotezele de bază implicate în neurodegenerare. Cercetările intensive ale acestor mecanisme vor permite nu numai înțelegerea patogenezei BP și a altor afecțiuni neurodegenerative, ci și elaborarea unor strategii terapeutice inovatorii.

Rolul disfuncției mitocondriale și a stresului oxidativ

Legătura dintre disfuncția mitocondrială și BP idiopatică a fost făcută pentru prima dată după descoperirea deficitului de complex I mitocondrial în substanța neagră, fapt susținut și de descoperirile genetice, mai exact de faptul că genele, care cauzează BP familială, codifică proteine mitocondriale, iar unele toxine mitocondriale cauzează parkinsonismul la animalele de laborator (Shapira A., 2008).

Există numeroase dovezi despre afectarea proteinelor, lipidelor și ADN-ului mediată de radicali liberi. Producerea în exces a radicalilor liberi sau diminuarea reacțiilor de protecție conduce la creșterea concentrației lor tisulare cu efect toxic, definit prin stres oxidativ.

Creierul este deosebit de sensibil la stresul oxidativ, deoarece consumarea de oxigen de către el constituie 20% din consumul total al organismului, pe de altă parte, creierul este bogat în acizi grași ușor peroxidabili și are mijloace de protecție (precum catalaza, glutatationperoxidază) relativ slab manifestate. Subpopulația de neuroni dopaminergici cel mai mult expusă stresului oxidativ în mod constitutiv este și cea mai afectată în BP. Astroci-

tele sunt unicele celule care conțin glutatiónperoxidază, enzimă importantă în neutralizarea radicalilor liberi, iar substanța neagră *pars compacta* conține o populație neînsemnată de astrocite (Damier P. et al., 1993).

În favoarea rolului important al stresului oxidativ în BP pot fi enumerate mai multe argumente:

- Neuronii dopaminergici sunt expuși la o cantitate mare de radicali liberi, cu originea din degradarea dopaminei pe cale neenzimatică, denumită autooxidare. Autooxidarea conduce la producerea de neuromelanină, pigment prezent în numeroși neuroni dopaminergici.

- Neuronii dopaminergici conțin cantități mari de mitocondrii, care prin intermediul lanțului respirator constituie o sursă importantă de radicali liberi.

- Substanța neagră *pars compacta* este una dintre regiunile cerebrale cele mai bogate în fier, care la rândul său favorizează formarea radicalilor liberi.

- Producerea neuromelaninei generează, de asemenea, radicali liberi și are o afinitate mare pentru ionii de fier și alte metale (Ben-Shachar D. et al., 1990).

Inhibiția sau mutația subunităților complexului I mitocondrial are ca rezultat creșterea producției de radicali liberi și, invers, accentuarea stresului oxidativ poate cauza dereglări ale funcției mitocondriale. Neuronii dopaminergici la adult sunt în mod deosebit dependenți de canalele de calciu voltaj dependente, această legătură fiind relevantă pentru interacțiunea dintre mitocondrii și radicalii liberi: creșterea nivelului de Ca^{2+} intracelular conduce la sporirea producerii de radicali liberi de origine mitocondrială, îndeosebi în dendrite, ceea ce poate reprezenta o predispunere pentru degenerarea neuronală retrogradă (Shapira A., 2008).

Această creștere a concentrației citoplasmatică de calciu poate fi indusă și prin activarea directă a receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat) și AMPA (acid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolepropionic) și indirectă a canalelor de calciu voltaj dependente de către glutamat, neurotransmițătorul excitant major al SNC, astfel făcându-se conexiunea cu o altă ipoteză atractivă a neurodegenerării – dereglările homeostazei calcice și excitotoxicitatea (Mattson M.P., 2007).

Alte argumente în favoarea rolului important al mitocondriilor în mecanismul neurodegenerării se bazează pe cauzele genetice ale BP. Mu-

tațiile și multiplicațiile genei α -sinucleinei sporesc agregarea proteinei, care este agravată de radicalii liberi. Supraexpresia formelor mutante și native de α -sinucleină amplifică stresul oxidativ și scade pragul pentru moartea celulară toxică la acțiunea toxinelor ca dopamina sau pesticidele. Proteinele parkin, PINK1 și DJ-1 sunt proteine mitocondriale, iar DJ-1 – senzor al stresului oxidativ. Expresia formelor mutante ale acestor proteine afectează funcția mitocondrială și crește susceptibilitatea celulei pentru toxinele endo- și exogene.

Totodată, în afară de producerea substratelor energetice prin fosforilare oxidativă, mitocondriile au un rol fundamental și în medierea morții celulare prin **apoptoză**, în procesul căreia celula declanșează o serie de evenimente biochimice, care conduc la distrugerea sa, un veritabil „suicid” celular (Oltvai Z.N. et al., 1994). Deficitul complexului I mitocondrial la pacienții cu BP micșorează pragul pentru apoptoza mediată de mitocondrii prin diminuarea producției de ATP și prin generarea radicalilor liberi. În substanța neagră la pacienții atinși de BP au fost observate modificări caracteristice morții prin apoptoză (Anglade P. et al., 1997). Totodată, activarea acestei căi este posibilă și cu participarea factorului de necroză tumorală- α (TNF- α), un mediator al inflamației, depistat în celulele microgliale din substanța neagră a pacienților cu BP (Boka G. et al., 1994). Acest factor poate condiționa activarea microgliei mezencefalice, potențând răspunsul inflamator care conduce la formarea radicalilor liberi și la stresul oxidativ. Mecanismele moleculare și celulare, prin care TNF mediază efectele sale inflamatorii, se presupune a fi toxicitatea mitocondrială, producerea radicalilor liberi și apoptoza (Tansey M.G. et al., 2007).

Rolul neuroinflamației

În ultimii ani au devenit disponibile numeroase date originale din studiile experimentale și umane, care evidențiază rolul neuroinflamației în patogeneza bolii. Argumentele cele mai relevante în favoarea ipotezei că mecanismele inflamatorii contribuie la riscul BP se bazează pe studiile epidemiologice. În particular, un studiu prospectiv important al lucrătorilor din spitalele din SUA a indicat că incidența BP idiopatice la consumatorii cronici de antiinflamatoare nesteroidiene (care elimină radicalii liberi și inhibă ciclooxigenaza) a fost cu 46% mai mică decât la subiecții de

aceeași vârstă neconsumatori de AINS, date similare fiind raportate și la consumatorii cronici de ibuprofen, inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei, ceea ce a fost demonstrat într-un studiu de supraveghere, care a implicat aproximativ 180 000 de bărbați și femei din SUA utilizatori cronici de AINS (Chen et al., 2003; Chen et al., 2005). Se presupune că la baza mecanismelor ce contribuie la micșorarea incidenței BP la consumatorii cronici de AINS sunt inhibiția oxidării dopaminice mediate de ciclooxigenază, cât și inhibiția producerii mediatorilor inflamatorii de origine microglială.

Astfel, în pofida faptului că glia are în general un rol neuroprotector, în cazul stimulării adverse aceasta poate contribui la procesul de inflamație cronică, îndeosebi prin capacitatea de a produce radicali liberi și alte neurotoxine (McGeer P.L, McGeer E., 2008). Pe măsura avansării în vârstă, microglia din substanța neagră *pars compacta* poate fi activată de mai mulți factori, precum acumularea agregatelor proteice, proteinele oxidate, expunerea la toxine bacteriene, virale sau din mediu (în particular pesticide). În afară de proteinopatiile rare, care sunt rezultatul mutațiilor genetice și care afectează metabolizarea proteinelor în celulă, procesul neuroinflamator și activarea cronică a microgliei pot fi inițiate de numeroși factori epigenetici, inclusiv expunerea la toxine din mediu. Indiferent de trigger-ul care a inițiat neuroinflamația, nivelul persistent crescut de citokine, chemokine, radicali liberi și prostaglandine, mediatori ai inflamației, care rezultă din microglia activată cronic, contribuie la crearea unui mediu de stres inflamator continuu în SNC ce poate conduce la disfuncția proteasomală, accelerând degenerarea neuronilor dopaminergici (Tansey M.G. et al., 2007).

Studiile imagistice recente demonstrează, de asemenea, că activarea microglială este detectabilă în creierul pacienților cu BP peste un an sau doi după stabilirea diagnosticului, susținând astfel rolul neuroinflamației în progresarea bolii.

În concluzie, în substanța neagră a pacienților cu BP există toate elementele unui ciclu vicios închis de evenimente care conduc la moartea celulară. Factori importanți în aceste procese sunt agregarea α -sinucleinei, dereglarea homeostazei calcice, inflamația, disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ, tulburările sistemului ubiquitină-proteasome și excitotoxicitatea, toate conducând în ansamblu la apoptoză și autofagie. Locul inițial al acestui cerc vicios, modul de evoluție și rata de progresare pot fi variabile

de la un pacient la altul și vor depinde de cauza primară. Cunoașterea căilor patogenice potențiale este relevantă pentru dezvoltarea compușilor care pot încetini evoluția bolii, dar pentru aceasta poate fi necesară influențarea nu numai a unuia, ci a mai multor dintre acești factori.

Evoluția topografică și temporală a modificărilor patologice

Datele imagistice ale sistemului dopaminergic obținute prin tomografia cu emisie de pozitroni și cu emisie unică de fotoni (TEP și SPECT (single photon emission computed tomography) cerebral) la pacienții cu parkinsonism, cât și calcularea post-mortem a numărului de neuroni dopaminergici din substanța neagră (Booij J. et al., 1999) sugerează că debutul morții neuronale dopaminergice precede diagnosticul clinic cu 4-6 ani (Fearnley J.M. et al., 1991; Marek K. et al., 2001). În această perioadă de timp, între debutul presupus al degenerării nigrale și primele semne de parkinsonism motor, se pierd mai mult de jumătate din proiecțiile nigrostriate dopaminergice (Braak H. et al. 2004; Tissingh G., Bergmans P. et al., 1998; Tissingh G., Booij J. et al., 1998). Modificările patologice în BP din substanța neagră sunt întotdeauna însoțite și de patologie extranigrală (Braak H., Braak E., 2000; Doder M. et al., 2003; Remy P. et al., 2005; Brooks J.J., 2006). De fapt, procesul neuropatologic implică chiar de la bun început diverse structuri extranigrale: sistemul nervos vegetativ (stadiul Braak 1), nucleul dorsal al nervului vag și bulbul olfactiv cu porțiunile adiacente ale nucleului olfactiv anterior, mai târziu (în stadiul Braak 2) centrele de convergență senzitivă ale trunchiului cerebral (nuclei serotoninergici ai rafeului, locus coeruleus adrenergic și complexul colinergic al trunchiului cerebral) (Braak H. et al., 2003; Braak H. et al., 2004; Del Tredici K., 2002) (*vezi fig. 4, plașa color*).

Dacă presupunem că patologia în BP debutează într-adevar extranigral, faza premotorie poate fi considerabil mai lungă decât sugerează datele imagistice ale sistemului nigrostriat. În această fază pacienții cu BP consultă mai des medicii de familie decât subiecții de control de aceeași vârstă (Gonera E.G. et al., 1997). Simptomele legate de patologia extranigrală din stadiul Braak 1, cum sunt hiposmia și /sau simptomele vegetative, durerea, depresia, tulburările de somn și dereglările cognitive ușoare (executive) din stadiul Braak 2, ar putea explica această creștere a numărului de consultații.

Aplicând stadializarea după Braak, la prima etapă majoritatea pacienților cu BP suferă de hiposmie sau de tulburări vegetative care preced apariția semnelor motorii (Montgomery E.B. et al., 1999; Hawkes C.H. et al., 1997). Pe baza studiilor neuropatologice detaliate la pacienții cu insuficiență vegetativă pură, Oppenheimer a fost primul care a sugerat încă din 1980 că degenerarea progresivă sinucleinopatică cu corpi Lewy în sistemul nervos vegetativ central și periferic este asociată cu BP (Oppenheimer D.R., 1980). De fapt, anume observația lui a dat naștere ideii că fenotipul bolii corelează cu localizarea regională a corpiilor Lewy: aceștia sunt distribuiți în trunchiul cerebral în cazul parkinsonismului motor, în cortex – în caz de demență, și în sistemul nervos vegetativ – în caz de insuficiență vegetativă. Pe baza unor observații asemănătoare, în combinație cu ideea unei progresări patologice topografice stereotipice, Braak și colegii (Braak H., Rub U. et al., 2003) au presupus că BP poate debuta în afara sistemului nervos central. După părerea lor, un agent patogen încă neidentificat ar putea traversa bariera mucoasă a tractului gastrointestinal și penetrează sistemul nervos central prin transport retrograd axonal și transneuronal prin neuronii pre- și postganglionari.

În publicațiile mai recente acești autori accentuează și implicarea foarte precoce în procesul patologic a sistemului nervos enteric și a structurilor olfactive (Braak H., Bohl J.R. et al., 2006; Braak H., Del Tredici K., 2008). Astfel, Braak și Hawkes (2007) propun ipoteza „unui dublu asfalt” care postulează că agentul patologic, probabil un virus neurotrop, pătrunde în creier prin cavitatea nazală, apoi se răspândește pe cale anterogradă în lobul temporal. Odată cu înghițirea secrețiilor nazale cu saliva, prin stomac agentul patologic traversează bariera epitelială și pătrunde în axonii plexului Meissner, apoi invadează neuronii parasimpatici preganglionari și este transportat în măduva spinării. Această idee atrăgătoare nu explică, însă, implicarea precoce a ganglionilor simpatici și a neuronilor cardiaci vagali. Descoperirea recentă a corpiilor Lewy în neuronii supraviețuitori ai unei grefe mezencefalice fetale, de asemenea, susține ipoteza unui mecanism de tip prionic, care ar putea fi implicat în patogeneza bolii (Li J.Y. et al., 2008).

În stadiul Braak 2 modificările patologice implică releurile senzitive din trunchiul cerebral, iar degenerarea semnificativă a acestor centre explică durerea, depresia, tulburările de somn și disfuncția executivă

legate de BP (Calne D., 2000). Într-adevăr, durerea unilaterală (umăr-mână) în același hemicorp deseori precede primele semne parkinsoniene motorii (Giuffrida R. et al., 2005; Chaudhuri K.R. et al., 2005), iar depresia este semnificativ asociată cu incidența BP (Schuurman A.G. et al., 2002). Durerea spontană legată de BP este atribuită disfuncției sistemului medial al durerii, inclusiv complexului locus coeruleus (Braak H. et al., 2003). La pacienții, care suferă de depresie și anxietate în relație cu BP, aceste simptome au fost observate în legătură cu dezintegrarea complexului noradrenergic din locus coeruleus și a complexului serotoninergic al rafeului, ambele fiind parte a centrului de releu din trunchiul cerebral ce modulează dispoziția și afectivitatea (Wolters E. Ch., Bosboom JLW, 2007).

În serii consecutive de pacienți cu BP s-a observat că circa 30% dintre aceștia suferă de dereglări în timpul somnului REM cu somnolență diurnă și fluctuații de atenție, majoritatea în combinație cu deficite executive și hiposmie. Tulburările în timpul somnului REM au fost, de asemenea, legate de disfuncția complexului locus coeruleus și a rafeului, implicați în stadiul Braak 2. În stadiul Braak 3 aceste tulburări culminează cu dereglarea de comportament în timpul somnului REM, odată cu implicarea nucleului pedunculopontin. Degenerarea nucleului pedunculopontin nu numai că induce această tulburare a somnului, dar poate rezulta și cu o disfuncție executivă semnificativă, precum și cu demență cu halucinații, stare cunoscută sub denumirea de demență cu corpi Lewy. De fapt, majoritatea pacienților cu BP suferă de dereglări cognitive executive minore, care pot fi explicate prin aceeași degenerare noradrenergică și serotoninergică din stadiul Braak 2 (Wolters E. Ch., Bosboom JLW, 2007).

Numai peste câțiva ani după ce modificările patologice au atins substanța neagră (în stadiul Braak 3) patologia nigrală atinge pragul clinic (Ponsen M.M. et al., 2004; Tissingh G., Bergmans P. et al., 1998; Tissingh G., Booji J. et al., 1998). În această perioadă modificările patologice suplimentare din stadiile Braak 3 și 4 se pot manifesta prin semne clinice diferite, în funcție de pragul clinic și de progresarea locală a maladiei. Astfel, deteriorarea cognitivă ulterioară poate fi determinată de implicarea ariei tegmentale ventrale (cu proiecții dopaminergice spre lobii frontali) și a nucleului pedunculopontin, precum și de degenerarea sinucleinopatică a nucleului colinergic bazal Meynert (cu denervare corticală colinergică),

a amigdalei și mezocortexului temporal anterior. În acest caz dereglările cognitive minore pot progresa până la demență, adesea în combinație cu iluzii și halucinații. Datorită implicării amigdalei bazolaterale pot apărea și tulburări emoționale și/sau de motivație, împreună cu pierderea inițiativei, apatie, tulburări executive și probleme de memorie. Desigur, în stadiile Braak 5 și 6, când procesul patologic atinge neocortexul, are loc dezvoltarea demenței cu multiple dereglări cognitive. De fapt, deteriorarea cognitivă va fi accelerată de procesul de îmbătrânire propriu-zis cu pierderea ulterioară a integrității sistemului colinergic ascendent al cortexului cerebral (Wolters E. Ch., Bosboom JLW, 2007).

Inițial, corpii Lewy apar în bulbul olfactiv și nucleul dorsal al nervului vag (stadiul 1). În stadiile 2 și 3 are loc extinderea patologiei de la locurile de inducție spre alte nuclee ale trunchiului cerebral, iar în stadiile finale 5 și 6 – în cortexul cerebral.

Astfel, grație lucrărilor lui Braak și colegilor săi, care au studiat evoluția patologiei sinucleinopatiei caracteristice la un număr impunător de cazuri simptomatice și asimptomatice, a fost propusă stadializarea pe baza extinderii topografice a leziunilor. Datorită progreselor realizate în cunoașterea procesului patologic din BP, a devenit clar și faptul că maladia respectivă este un proces degenerativ multisistemic care afectează nu numai sistemul dopaminergic, ci și cele noradrenergice, serotoninergice, colinergice etc. Aceste date sunt confirmate și de studiile imagistice recente, în care pierderea integrității sistemului dopaminergic corelează cu tabloul motor al bolii, iar afectarea altor sisteme de neurotransmisie cerebrală corelează cu simptomele nonmotorii ale maladii.

Pacienții cu boala Parkinson sunt în general heterogeni în termeni de caracteristici clinice și de progresare a maladii. Impresia clinică generală că pacienții cu forma predominant tremorigenă au o evoluție mai benignă comparativ cu grupul cu forma akinetico-rigidă, a fost confirmată într-un studiu important efectuat de Jankovic și de Kapadia (Jankovic J., Kapadia A.S., 2001). Autorii au examinat rata generală de declin funcțional în evoluția progresivă a maladii. Pe baza supravegherii longitudinale ei au conchis că forma predominant tremorigenă are o progresare mai lentă, atribuind această variabilitate în evoluția diferitor mecanisme biochimice sau degenerative care stau la baza procesului patologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Anglade P et al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson disease. *Histol Histopathol*, 1997, 12:25-31
2. Barlow BK et al. The gestational environment and Parkinson disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reprod Toxicol* 2007, 23:457-70
3. Bennett EJ et al. Global impairment of the ubiquitin-proteasome system by nuclear or cytoplasmic protein aggregates precedes inclusion body formation. *Mol Cell* 2005, 17:351-365
4. Ben-Shachar D et al. Selectivity of melanized nigro-striatal dopamine neurons to degeneration in Parkinson disease may depend on iron-melanin interaction. *J Neural Transm*, 1990, 29:251-258
5. Ben-Shachar D et al. The iron chelator desferrioxamine (Desferal) retards 6-hydroxydopamine-induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons. *J Neurochem* 1991, 56:1441-1444
6. Berg Daniela, Hochstrasser Helmine. Iron metabolism in parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*, 2006, 21 (9): 1299-1310
7. Bertoni CW et al. Familial mutants of alpha-synuclein with increased neurotoxicity have a destabilized conformation. *J Biol Chem* 2005, 280:30649-52
8. Boka G et al. Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson disease. *Neurosci Lett* 1994, 172:151-154
9. Bonifati V et al. Linking DJ 1 to neurodegeneration offers novel insights for understanding the pathogenesis of Parkinson disease. *J Mol Med* 2004, 82:163-74
10. Bonifati V et al. Mutations in the DJ 1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003, 299:256-9
11. Bonifati V. Genetics of Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13, S233-S241
12. Booij J et al. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999, 26:171-182
13. Bower JH et al. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology* 2003, 60:1610-615
14. Braak H et al. Stages in the development of Parkinson disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004, 318:121-134
15. Braak H et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:197-211
16. Braak H, Bohl JR et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson disease reconsidered. *Mov Disord* 2006, 21:2042-2051
17. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson disease. *J Neurol* 2000, 247(Suppl 2): S3-S10
18. Braak H, Del Tredici K. Reply to „Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson disease” *Acta Neuropathol* 2008, 116:129-131
19. Braak H, Rub U et al. Idiopathic Parkinson disease; possible routes by which vulnerable neuron types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003, 110:517-536
20. Braak H. et al. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 1998, 117:267-285
21. Brooks JJ. Imaging the dopamine system in Parkinson disease. In Wolters Ech, Berendse HW, Stam CJ (eds) *Mental dysfunction in Parkinson disease III*. Amsterdam, VU Medical Press, 2006, 247-264
22. Calne D. A definition of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disorders* 2000, 11 (Suppl 1):S39-S40

23. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson disease. *Lancet*, 1983, ii,1457-1459
24. Castellani RJ, Siedlak SL, Perry S, Smith MA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000;100: 111-114.
25. Chaudhuri KR et al. Non-motor symptom complex of Parkinson disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005, 5:275-283
26. Chen H et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2005, 59:988-989
27. Chen H et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs use and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003, 60:1059-1064
28. Chiueh C et al. In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP-induced dopaminergic toxicity in the basal ganglia. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 738:25-36
29. Ciechanover A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005, 6:79-87
30. Cole NB, Murphy DD, Lebowitz J, Di Noto L, Levine RL, Nussbaum RL. Metal-catalyzed oxidation of alpha-synuclein: helping to define the relationship between oligomers, protofibrils, and filaments. *J Biol Chem* 2005; 280:9678 -9690.
31. Cookson MR et al. Cell systems and the toxic mechanism(s) of alpha-synuclein. *Exp Neurol* 2007 Jun 4
32. Cuervo AM et al. Impaired degradation of alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science* 2004, 305:1292-5
33. Damier P et al. Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson disease. *Neuroscience*, 1993, 52:1-6
34. Del Tredici K et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *Neuropathol Exp Neurol* 2002, 61:413-426
35. Di Monte DA et al. Environmental factors in Parkinson disease. *Neurotoxicology*, 2002, 23:487-502
36. Doder M et al. Tremor in Parkinson disease and serotonergic dysfunction: an IIC-WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003, 60:601-605
37. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991, 114:2283-2301
38. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991, 114:2283-2301
39. Fernandez CO et al. NMR of alpha-synuclein-polyamine complexes elucidates the mechanism and kinetics of induced aggregation. *EMBO J* 2004, 23:2039-46
40. Giuffrida R et al. Pain in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005, 161:407-418
41. Glinka Y et al. Mechanism of inhibition of mitochondrial respiratory complex I by 6-hydroxydopamine and its prevention by desferrioxamine. *Eur J Pharmacol*, 1998, 351:121-129
42. Goldman SM et al. Head injury and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol* 2006, 60:65-72
43. Golts N, Snyder H, Frasier M, Theisler C, Choi P, Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002; 277:16116 -16123
44. Gonera EG et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson disease. *Mov Disorders* 1997, 12:871-876
45. Gorell JM et al. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson disease. *Neurotoxicology*, 1999, 20:239-247

46. Gotz ME et al. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1012:193-208
47. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on non-haem iron in the human brain. *J Neurochem* 1958, 3:41-51
48. Hawkes CH et al. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 62:436-446
49. Hawkes CH et al. Parkinson disease: a dual hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007, 33:599-614
50. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861-70.
51. Jana NR et al. Inhibition of proteasomal function by curcumin induces apoptosis through mitochondrial pathway. *J Biol Chem* 2004, 279:11680-11685
52. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001, 58:1611-1615
53. Jankovic J. Parkinson disease and movement disorders: moving forward. *Lancet Neurol* 2008, 7:9-11
54. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson disease. *Mov Disorders* 1998, 13(Suppl 1):24-34
55. Johnson CC et al. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson disease. In *J Epidemiol* 1999, 28: 1102-1109
56. Kitada T et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998, 392:605-8
57. Lee VM et al. Mechanisms of Parkinson disease linked to pathological alpha-synuclein: new targets for drug discovery. *Neuron* 2006, 52:33-8
58. Lehermitte JKW, McAlpine MA. On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in Parkinson disease with special reference to its location. *J Neurol Psychopathol* 1924, 5: 195-208
59. Li JY et al. Lewy bodies in grafted neurones in subjects with Parkinson disease suggest host-to-graft propagation. *Nat Med* 2008, 14:501-503
60. Lohmann E et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003, 54:176-85
61. Lucking CB et al. Association between early-onset Parkinson disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000, 342:1560-7
62. Lynd-Balta E. et al. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience* 1994, 59:625-640
63. Marek K et al. (¹²³I) beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001, 57:2089-2094
64. Mattson MP. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell* 2007, 6:337-50
65. McGeer PL, McGeer Edith. Glial reactions in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 2008, 23, 4:474-483
66. McNaught KS et al. Altered proteasomal function in sporadic Parkinson disease. *Exp Neurol* 2003, 179:38-45
67. McNaught KS et al. Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J Neurochem* 2002, 81:301-306

68. Montgomery EB et al. Abnormal performance on PD test battery by asymptomatic first degree relatives. *Neurology* 1999, 52:757-762
69. Münch G, Lüth HJ, Wong A, et al. Crosslinking of α -synuclein by advanced glycation endproducts—an early pathophysiological step in Lewy body formation. *J Clin Neuroanat* 2000; 20:253-257
70. Nguyen-Legros J et al. The retinal dopamine system in Parkinson disease. *Clin Vision Sci*, 1993, 8:1-12
71. Olanow W, McNaught K. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson disease. *Mov Disord* 2006, 21(11):1806-1823
72. Oltvai ZN et al. Checkpoints of duelling dimers foil death wishes. *Cell*, 1994, 79:189-192
73. Oppenheimer DR. Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980, 46:393-404
74. Polymeropoulos MH et al. Mutation in the alfa-synuclein gene identified in families with Parkinson disease. *Science* 1997, 276:2045-7
75. Ponsen MM et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2004, 56:173-181
76. Powers KM et al. Parkinson disease risks associated with dietary iron, manganese and other nutrient intakes. *Neurology* 2003, 60:1761-1766
77. Pridgeon JW et al. PINK 1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 2007, 5:e172
78. Ramirez A et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 p-type atpase. *Nat Gen* 2006, 38:1184-91
79. Rasia RM et al. Structural characterization of copper (II) binding to alpha-synuclein: Insights into bioinorganic chemistry of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102: 4294-9
80. Remy P et al. Depression in Parkinson disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005, 128:1314-1322
81. Riederer P et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in Parkinsonian brains. *J Neurochem* 1989, 52:515-520
82. Sacks OW. Postencephalitic syndromes. In *Parkinson disease*, Stern G (ed), Chapman and Hall Medical, London, 415-429, 1990
83. Schultz J. Mechanisms of neurodegeneration in idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13:S306-S308
84. Schuurman AG et al. Increased risk of Parkinson disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002, 58:1501-1504
85. Shapira A. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2008, 7:97-109
86. Singleton AB et al. Alfa-synuclein locus triplication causes Parkinson disease. *Science* 2003, 302:841
87. Sofic E et al. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988, 74:199-205
88. Stefanis L et al. Expression of A53T mutant but not wild-type alpha-synuclein in PC12 cells induces alterations of the ubiquitin-dependent degradation system, loss of dopamine release and autophagic cell death. *J Neurosci* 2001, 21:9549-9560

89. Taira T et al. DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep* 2004, 5:213-218
90. Tansey MG et al. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Experimental Neurology* 2007, 208:1-25
91. Tissingh G, Bergmans P et al. Drug-naïve patients with Parkinson disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by (¹²³I)beta-CIT. *J Neurol* 1998, 245:14-20
92. Tissingh G, Booij J et al. Iodine-123 N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson disease. *J Nucl Med* 1998, 39:1143-1148
93. Țiple D. Aspecte genetice ale bolii Parkinson: relatare de caz clinic al unei familii cu boala Parkinson familială din Republica Moldova. *Anale științifice ale USMF "N. Testemițanu", Chișinău*, 2003, Ediția IV, Vol. II, p. 320-324
94. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem* 2001; 276:44284-44296
95. Valente EM et al. Hereditary early-onset Parkinson disease caused by mutations in PINK 1. *Science* 2004, 304:1158-1160
96. Warner TT et al. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2003, 53:S16-S25
97. Wolters E. Ch., Bosboom JLW. Parkinson's disease. In *Parkinsonism and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse (eds), VU University Press, Amsterdam, 2007, 143-158
98. Zhou Y et al. Proteasomal inhibition induced by manganese ethylene-bis-dithiocarbamate: relevance to Parkinson disease. *Neuroscience* 2004, 128:281-291

Capitolul 2. PATOGENEZA BOLII PARKINSON

Anatomia și rolul ganglionilor bazali în sistemul motor

Ganglionii bazali timp îndelungat au fost asociați aproape exclusiv cu funcțiile senzitivo-motorii și, conform acestui concept, dereglările structurilor respective au fost legate de afecțiunile neurologice, în particular de tulburările extrapiramidale. Totuși, în ultimele două decenii a devenit pe larg acceptat faptul că ganglionii bazali au un rol important și în funcțiile cognitive, și în cele comportamentale. Astfel, disfuncția ganglionilor bazali este în prezent asociată cu un șir de afecțiuni neuropsihiatrice. Organizarea funcțional-anatomică a conexiunilor ganglionilor bazali cu sistemele talamocorticale și ale trunchiului cerebral este pe deplin compatibilă cu un șir de funcții, variind de la cele senzitivo-motorii pure până la cele cognitiv-executive și emoțional-motivaționale. Pe parcursul evoluției cunoștințelor a devenit clar că mecanismul principal, prin care ganglionii bazali contribuie la aceste numeroase funcții, constă în „selectarea răspunsului”. Arhitectura anatomică și funcțională, în particular aranjarea conexiunilor intrinseci între nucleii individuali ai acestui complex nuclear, susține acest rol de selectare a răspunsului adecvat într-un context particular și în același timp de supresie a răspunsurilor neadecvate. Numeroase simptome ale afecțiunilor neurologice extrapiramidale, ca boala Parkinson, maladia Huntington, distonia și afecțiunile neuropsihiatrice, precum tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburările de dispoziție, dependența de droguri, pot fi interpretate în această ordine de idei drept selecție neadecvată a răspunsului motor, cognitiv sau afectiv (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Din punct de vedere anatomic, ganglionii bazali constau din câteva aglomerări celulare mari subcorticale, situate în telencefal și mezencefal, care sunt conectate în mod extensiv cu diferite părți ale cortexului cerebral, cu nucleii talamici și cu structuri mezencefalice specifice. Recepționarea informației are loc de la aproape toate regiunile cortexului cerebral, cu proiecții către cortexul frontal prin circuite parțial închise. Odată cu expansiunea neocortexului pe parcursul evoluției, ganglionii bazali au devenit tot mai mult implicați în procesarea informației corticale pentru a contribui la

fenomenul complex de planificare și de selectare a mișcărilor și comportamentului. În plus, prin intermediul talamusului intralaminar, un sistem filogenetic mai vechi de proiecții ascendente de la structurile trunchiului cerebral, precum colicului superiori și nucleul pedunculopontin, asigură ganglionii bazali cu semnale relativ neprocesate, care conțin informație externă (vizuală, auditivă, somato-senzorială etc.) și internă (viscerosenzitivă, homeostatică etc.) (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Eferențele ganglionilor bazali au un component dublu, ascendent și descendent. Componentul ascendent, cel mai masiv dezvoltat la specia umană, constă din proiecții ale ganglionilor bazali către nucleii talamici mediali și ventrali, care, la rândul lor, sunt reciproc conectați cu ariile corticale premotorii și prefrontale din lobul frontal, închizând așa-numitele circuite bazale talamocorticale. Astfel, poate fi explicată influența ganglionilor bazali asupra funcțiilor senzitivo-motorii, cognitive, executive și emoțional-motivaționale. Proiecțiile descendente ale ganglionilor bazali sunt orientate spre structurile mezencefalice, care, la rândul lor, dau naștere fibrelor ce coboară în continuare spre structurile eferente motorii, în trunchiul cerebral inferior și în măduva spinării.

Componentele structurale ale ganglionilor bazali

Componentele majore ale ganglionilor bazali sunt: corpul striat, globul palid, nucleul subtalamic și substanța neagră. Striatul, la rândul său, constă din nucleul caudat, putamen și nucleul accumbens, palidul constă din globul palid extern, globul palid intern și pallidum ventral, iar substanța neagră constă din *pars compacta* și *pars reticulata*.

În creierul uman capsula internă divizează corpul striat în nucleul caudat și putamen, situate medial și lateral de acest fascicul, respectiv (Nieuwenhuys R. et al., 1988). Nucleul caudat formează peretele lateral al ventriculului lateral și are cele mai mari dimensiuni în lobul frontal, unde este situat capul nucleului caudat. Extensia caudală a nucleului devine treptat mai mică și urmează curbura ventriculului lateral în lobul temporal. Capătul caudal al nucleului se termină la nivelul amigdalei și continuă cu nucleul amigdalian. Putamenul este un nucleu de formă ovală situat sub cortexul insular și separat de această arie corticală prin claustrum. La nivel rostral, nucleul caudal și

putamenul continuă ventral cu nucleul accumbens, situat profund în cortexul orbitofrontal (Groenewegen H.J., van Dongen Y., 2007).

Citoarhitectonic, striatul constă din neuroni de proiecție medii spinoși, care constituie 95-97% din întreaga populație neuronală și dintr-un grup heterogen de neuroni ce reprezintă restul de 3-5% (Gerfen C.R., 2004). Neuronii de proiecție medii spinoși colectează informația specifică aferentă de la cortexul cerebral, de la talamus și de la structurile limbice, capul terminațiilor dendritice spinoase fiind ținta principală a acestor aferențe. Neuronii spinoși formează totodată și eferențele striate.

Globul palid este situat lateral de capsula internă și medial de putamen. Ambele segmente – extern și intern – ale globului palid împreună cu putamenul formează nucleul lentiform. Pallidum ventral este localizat sub brațul posterior al comisurii anterioare, într-o regiune care a fost timp îndelungat numită substanță inominată. Conform lucrărilor lui Heimer și colegii, în prezent se consideră că conține trei unități anatomo-funcționale principale: nucleul bazal, substanța inominată Meynert care conține neuroni colinergici cu proiecții spre cortexul cerebral, o parte a „amigdalei extinse”, care este o extensie rostrală a nucleilor amigdalieni centrali și mediali, precum și pallidum ventral.

Nucleul subtalamic este un nucleu relativ mic, de formă ovală, situat la joncțiunea dintre diencefal și mezencefal și ventral de talamus.

Substanța neagră este localizată în partea rostroventrală a mezencefalului, dorsal de pedunculul cerebral și constă din *pars reticulata* și *pars compacta*. *Pars compacta* constă din neuroni dopaminergici (grupul celular A9), care pe parcursul vieții acumulează pigmentul neuromelanina ca un metabolit în degradarea dopaminei. Aria tegmentală ventrală este localizată medial de substanța neagră și, de asemenea, conține neuroni dopaminergici (grupul celular A10).

Conexiunile ganglionilor bazali

Fiind considerați drept o entitate anatomo-funcțională, ganglionii bazali recepționează informația „externă” de la toate regiunile cortexului cerebral, de la nucleii talamici intralaminari și de la structurile limbice, precum amigdala și hipocampus. În plus, aferențele serotoninerge de la nu-

cleii rafeului și fibrele colinergice de la nucleul pedunculopontin au conexiune cu unele părți ale ganglionilor bazali. Majoritatea acestor aferențe intră la nivelul striatului, unde sunt organizate topografic fibrele de la cortexul cerebral, de la talamus și de la structurile limbice, fiind modulate de sistemele dopaminergice și serotoninergice. Astfel, striatul poate fi considerat structura aferentă principală a ganglionilor bazali (Gerfen C.R. et al., 1996; Parent A., Cote P.Y. et al., 1995; Parent A., Hazrati L-N., 1995; Wise S.P. et al., 1996; Gerfen C.R., 2004). Un alt component esențial, care, de asemenea primește aferență de la cortexul frontal, de la talamus și trunchiul cerebral, este nucleul subthalamic (Gerfen C.R., 2004).

Proiecțiile descendente ale ganglionilor bazali sunt orientate către coliculi superiori și nucleul pedunculopontin din mezencefal. Eferențele lor își au originea, în principal, de la segmentul intern al globului palid, de la pallidum ventral și de la *pars reticulata* a substanței negre, acestea fiind, în general, considerate structurile eferente principale. Structurile aferente și eferente în cadrul aceleiași complex nuclear sunt interconectate prin fibre intrinseci directe sau indirecte (Gerfen C.R., 2004).

Corpul striat recepționează aferențe glutamatergice (verde) de la cortex și talamus și inervație dopaminergică de la substanța neagră. Putamenul are legături eferente inhibitoare (roșu) GABA-ergice către ambele segmente ale globului palid, medial și lateral, care, de asemenea, recepționează fibre glutamatergice de la nucleul subthalamic. Complexul parafascicular/centromedian al talamusului proiectează fibre către striat și nucleul subthalamic, iar fibrele dopaminergice se orientează și către globul palid, nucleul subthalamic, talamus și centrii motori ai trunchiului cerebral (după Obeso J. et al., 2008) (vezi fig. 5, planșa color).

Organizarea conexiunilor striate aferente și eferente

Aferențele excitatoare către striat pornesc de la toate regiunile cortexului cerebral (cu excepția ariei vizuale și auditive primare), de la complexul amigdalian, de la nucleii talamici intralaminari și de la hipocampus (Gerfen C.R. et al., 1996; Parent A., Hazrati L-N., 1995; Wise S.P. et al., 1996). Aranjarea somatotopică și topografică a proiecțiilor corticale constituie baza pentru divizarea funcțională a corpului striat. La rândul lor, pro-

iecțiile talamice și dopaminergice către striat sunt, de asemenea, organizate topografic.

Astfel, regiunea dorsolaterală a striatului recepționează fibre de la ariile premotorie, motorie și somato-senzitivă a cortexului și poate fi considerată aria striată senzitivo-motorie. Fibrele dopaminergice către această regiune a corpului striat își au originea în părțile laterale ale substanței negre *pars compacta* (Haber S.N. et al., 2000).

Regiunea centrală a striatului recepționează aferențe de la ariile corticale asociative din lobul frontal (cortexul prefrontal dorsolateral și orbito-frontal), de la lobi parietal și temporal. Această parte a corpului striat poate fi considerată arie cognitivă sau asociativă (Parent A., Hazrati L-N., 1995; Wise S.P. et al., 1996; Gerfen C.R., 2004). Aferențele dopaminergice către aceasta își au originea de la partea intermediară a substanței negre *pars compacta* (Haber S.N., 2000).

În sfârșit, părțile ventrale ale striatului, inclusiv nucleul accumbens, recepționează aferențe de la cortexul medial prefrontal, de la cortexul parahipocampal din lobul temporal medial, de la formațiunea hipocampică și de la complexul amigdalian (Groenewegen H.J. et al., 1996). Aferențele dopaminergice către striatul ventral pornesc de la părțile mediale ale substanței negre *pars compacta* și de la aria tegmentală ventrală adiacentă, adică din sistemul mezolimbic. O parte mică din striatul ventral, inclusiv nucleul accumbens, recepționează și fibre adrenergice (Berridge C.W. et al., 1997). Astfel, pe baza caracteristicilor funcționale ale fibrelor aferente striatul ventral este considerat partea „limbică” sau emoțional-motivațională a ganglionilor bazali (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Recipienții principali ai eferențelor striate sunt globul palid și substanța neagră. La nivelul căilor striatofugale pot fi deosebite două nivele de organizare.

În primul rând, există o organizare topografică, astfel încât partea senzitivo-motorie a corpului striat proiectează în principal către partea dorsolaterală a globului palid extern și intern și către părțile ventrolaterale ale substanței negre *pars reticulata*. Aria striată cognitivă trimite fibre către segmentele mediale ale ambelor componente ale globului palid și către

partea dorsomedială a substanței negre *pars reticulata* (Parent A., Hazrati L.-N., 1995; Wise S.P. et al., 1996; Gerfen C.R., 2004). În sfârșit, sistemul striat ventral „limbic” proiectează către pallidum ventral și către partea cea mai dorsomedială a substanței negre *pars reticulata*. În afara globului palid și a substanței negre, striatul ventral are, de asemenea, și alte regiuni-țintă în hipotalamus și mezencefal.

Al doilea nivel de organizare a proiecțiilor striate eferente se bazează pe faptul că există două populații principale de neuroni striati medii spinoși. Întreaga populație utilizează acidul gama-aminobutiric ca neurotransmițător, dar pe baza expresiei diferitor neuropeptide și tipuri de receptori dopaminergici pot fi deosebite două subgrupe de neuroni (Gerfen C.R. et al., 1996; Gerfen C.R., 2004). O jumătate din populație exprimă substanța P și dinorfina și are subtipul D_1 de receptori. Acești neuroni proiectează către segmentul intern al globului palid și substanța neagră *pars reticulata* și astfel formează calea directă către centrele eferente ale ganglionilor bazali (Albin R.L. et al., 1989; DeLong M.R., 1990; Gerfen C.R., 1992). Cealaltă jumătate exprimă neuropeptida enkefalina și are subtipul D_2 de receptori. Acești neuroni proiectează către segmentul extern al globului palid. Ultimul, prin neuronii GABA-ergici, la rândul său proiectează către nucleul subtalamic, care este conectat cu segmentul intern al globului palid și substanța neagră *pars reticulata* prin fibre glutamatergice excitatorii. Această cale multisinaptică din corpul striat către nucleii eferenți ai ganglionilor bazali reprezintă calea indirectă (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Pentru toți nucleii regiunea motorie se află posterolateral cu piciorul în regiunea dorsală, față - ventral, iar mâna - între acestea (după Obeso J. et al., 2008) (vezi fig. 7, planșa color).

Conexiunile globului palid

Aferențele principale către ambele segmente ale globului palid au originea din corpul striat. Nucleul caudat și putamenul proiectează, de asemenea, spre globul palid, iar nucleul accumbens are ca țintă pallidum ventral. În afara fibrelor striate GABA-ergice/peptidergice, globul palid mai recepționează și aferențe glutamatergice de la nucleul subtalamic, precum și fibre serotoninergice și dopaminergice (Parent A., Cote P.Y. et al., 1995).

Proiecțiile eferente ale segmentului extern al globului palid rămân în cadrul circuitelor bazale. Ținta primară este nucleul subtalamic, constituind astfel o verigă din calea striată indirectă. Neuronii segmentului extern al globului palid inhibă în mod tonic neuronii subtalamici. Fibrele din segmentul extern al globului palid ajung, de asemenea, la segmentul intern al globului palid, la substanța neagră *pars reticulata* și stabilesc proiecții de legătură inversă cu striatul (Bolam J.P. et al., 2000). Aceste fibre palidostriatale au un rol esențial în reglarea activității neuronilor de proiecție striati medii spinoși.

Proiecțiile eferente ale segmentului intern al globului palid ajung la nucleii ventrali ai talamusului, în particular la nucleul ventrolateral și ventral anterior (Wise S.P. et al., 1996; Parent A., Hazrati L-N., 1995). Acești nuclei talamici sunt în conexiune reciprocă cu cortexul motor și premotor și într-o măsură mai mică cu cortexul prefrontal dorsolateral. Proiecțiile descendente de la globul palid intern ajung la ariile mezencefalice caudale, inclusiv la partea noncolinergică a nucleului pedunculopontin.

Nucleul subtalamic

Neuronii nucleului subtalamic sunt relativ mici, au funcție excitatorie și utilizează glutamatul ca neurotransmițător. Proiecțiile aferente către nucleul subtalamic au originea din segmentul extern al globului palid, iar proiecțiile eferente au ca țintă primară segmentul intern al globului palid, pallidum ventral și *pars reticulata* a substanței negre. Aceste proiecții subtalamice formează veriga finală în calea indirectă striatopalidă. Nucleul subtalamic mai are conexiuni și cu segmentul extern al globului palid (Parent A., Hazrati L-N., 1995; Shink E. et al., 1996).

Substanța neagră

Substanța neagră *pars reticulata* conține neuroni mari, cu caracteristici structurale, neurochimice și funcționale asemănătoare celor ale neuronilor palidali. În timp ce modificările în paternul de descărcare al neuronilor din globul palid sunt legate de mișcările extremităților, modificările respective din neuronii substanței negre *pars reticulata* sunt legate de mișcările globilor oculari.

Sursa principală de fibre aferente pentru substanța neagră *pars reticulata* este striatul, ea, de asemenea, primește aferențe GABA-ergice de la diferite părți ale globului palid și fibre glutamatergice de la nucleul subtalamic. Proiecțiile

GABA-ergice ale *pars reticulata* a substanței negre se orientează spre nucleul talamic ventral anterior și nucleii talamici intralaminari (Parent A., Hazrati L-N., 1995; Wise S.P. et al., 1996; Ilinsky I.A. et al., 1985). Prin intermediul acestor nuclee talamice substanța neagră influențează ariile corticale premotorii și prefrontale, inclusiv așa-numitul câmp ocular frontal, situat imediat anterior de cortexul premotor. Substanța neagră *pars reticulata* mai are proiecții spre straturile profunde ale colicuilor superiori, asigurând astfel mișcările oculare sacadate și răspunsul de orientare. Fibrele nigrale se mai orientează și spre formațiunea reticulară mezencefalică și spre nucleul pedunculopontin, în particular spre partea sa noncolinergică (Gerfen C.R., 2004).

Substanța neagră *pars compacta* constă din neuroni relativ mari care produc neurotransmițătorul dopamina. Acești neuroni corespund grupului celular dopaminergic A9, identificat inițial de Dahlstrom și Fuxe (Dahlstrom A., Fuxe K., 1964). Neuronii dopaminergici mezencefalici mai sunt prezenți și în aria tegmentală ventrală adiacentă (grupul celular A10), precum și sub formă mai dispersată în formațiunea reticulară mezencefalică dorsolateral de substanța neagră (grupul celular A8) (Gerfen C.R. et al., 1996; Gerfen C.R. 2004; Domburg P.H. et al., 1991).

Dopamina și receptorii dopaminergici

Din punct de vedere biochimic, receptorii cerebrali specifici pentru dopamină sunt glicoproteine și fac parte din două clase diferite. Clasa receptorilor D_1 include receptorii de tip D_1 și D_5 , iar clasa D_2 – receptori de tip D_2 , D_3 , D_4 . Receptorii de tip D_3 și D_4 au probabil funcții asemănătoare cu receptorii de tip D_2 , iar receptorii D_5 sunt asemănători cu receptorii D_1 . Unii receptori presinaptici sunt localizați la nivelul substanței negre (autoreceptori) și captează dopamina eliberată de dendritele neuronilor dopaminergici, reprezentând un mecanism de feedback local.

Acțiunea dopaminei asupra receptorilor D_1 produce activarea proteinei G și stimularea adenilatciclazei, rezultând cu producerea AMPc din ATP. Acționând astfel prin intermediul sistemului de mesager secund, dopamina determină modificări persistente în intensitatea conexiunilor și alterări în excitabilitatea neuronală. Receptorii D_2 acționează prin intermediul hidrolizei inozitolfosfatului, activarea lor conducând la o scădere a AMPc intracelular, la deschiderea canalelor de potasiu și închiderea canalelor de calciu (Cuciureanu D., 2004).



Fig.1 Portretul lui James Parkinson.

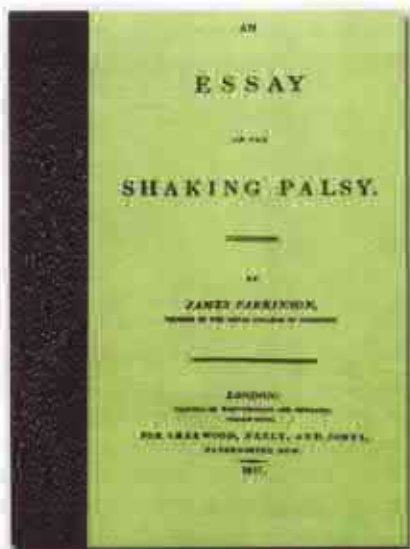


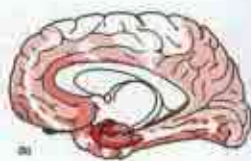
Fig. 2 Coperta primei ediții „Eseu despre paralizia agitantă” de James Parkinson.



Fig. 3. Neuron în substanța neagră care prezintă o incluziune tipică de corp Lewy (mezencefal, colorare hematoxilină-eozină) (după Braak H. et al., 1998).



Stadiile 1/2



Stadiile 3/4



Stadiile 5/6

Fig. 4. Evoluția modificărilor patologice cu corpi Lewy în boala Parkinson are loc în etape previzibile (după Braak H. et al., 2003).

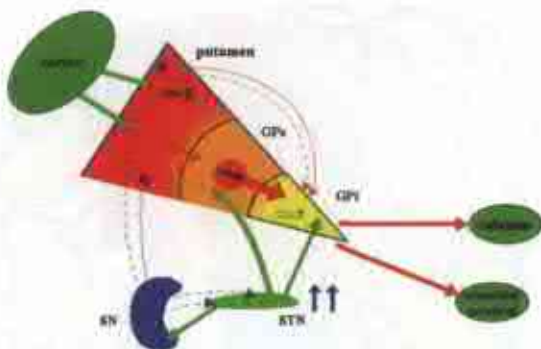


Fig. 5. Organizarea conexiunilor principale ale ganglionilor bazali în cadrul circuitului motor (după Obeso J., et al., 2008).

Corpul striat recepționează aferențe glutamatergice (verde) de la cortex și talamus și inervație dopaminergică de la substanța neagră. Putamenul are legături eferente inhibitoare (roșu) GABA-ergice către ambele segmente ale globului palid, medial și lateral, care, de asemenea, recepționează fibre glutamatergice de la nucleul subthalamic. Complexul parafascicular/centromedian al talamusului proiectează fibre către striat și nucleul subthalamic, iar fibrele dopaminergice se orientează și către globul palid, nucleul subthalamic, talamus și centrii motori ai trunchiului cerebral (după Obeso J. et al., 2008).

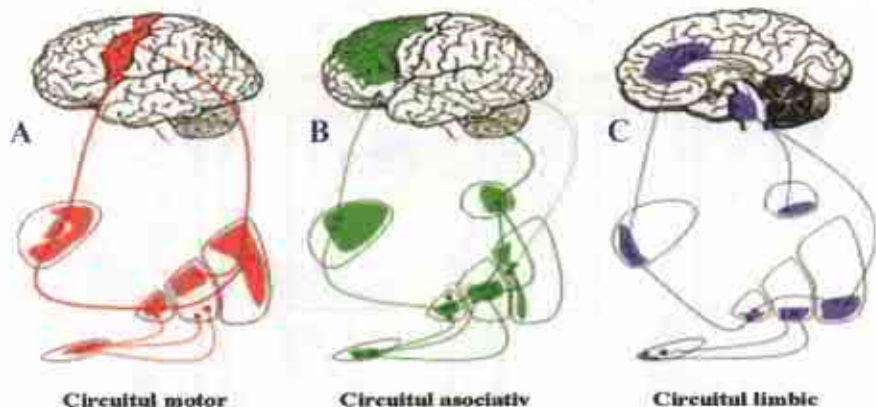


Fig. 6. Incluziunile funcționale principale ale ganglionilor bazali.

- A.** Circuitul motor, care implică ariile motorii corticale (ariile 4 și 6 și aria motorie suplimentară), putamenul posterolateral, globul palid extern și intern posterolateral, nucleul subthalamic dorsolateral și talamusul ventrolateral.
B. Circuitul asociativ.
C. Circuitul limbic (după Obeso J. et al., 2008).

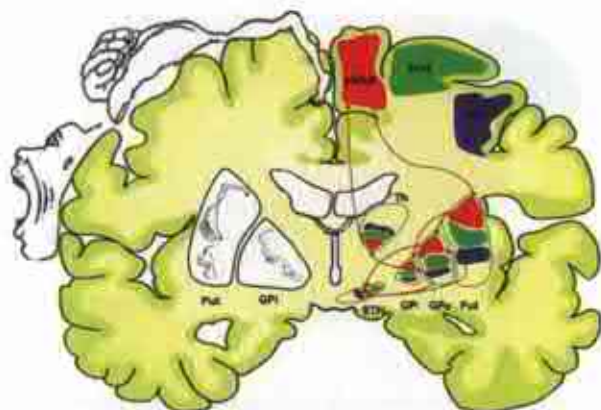


Fig. 7. Aranjarea somatotopică a ganglionilor bazali care mimează reprezentarea corticală a corpului uman (homunculus).

Pentru toți nucleii, regiunea motorie se află posterolateral cu piciorul în regiunea dorsală, fața - ventral, iar mâna - între acestea (după Obeso J. et al., 2008).

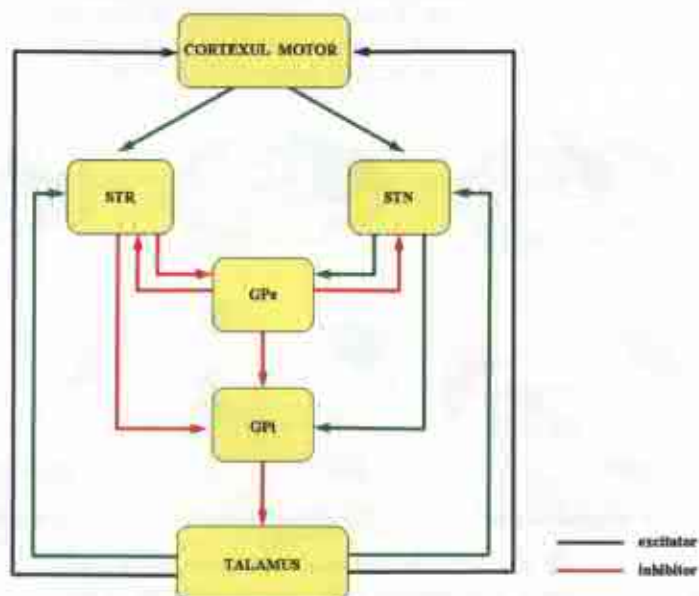


Fig. 8. Organizarea funcțională a ganglionilor bazali - conceptul modern.

Abrevieri: STR - striatum, STN - nucleul subthalamic, GPe - globul palid extern, GPi - globul palid intern (după Obeso J. et al., 2008).



Fig. 9. Aspectul tipic al unui pacient parkinsonian cu postura caracteristică în flexie ușoară și facies hipomimic (Lees A., Hardy J., Revesz T., 2009).

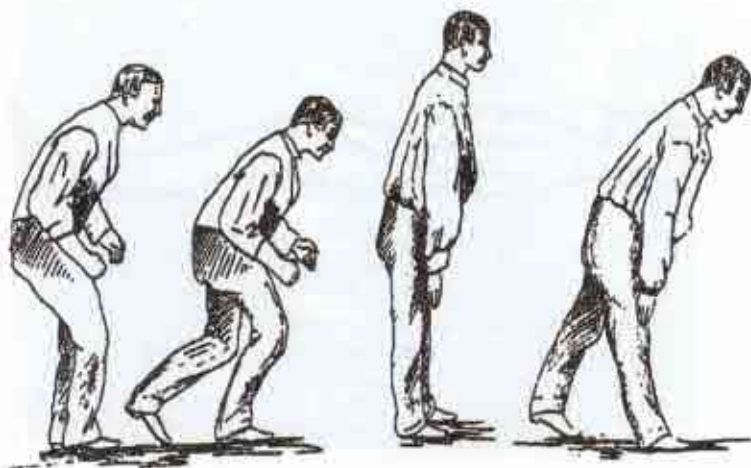
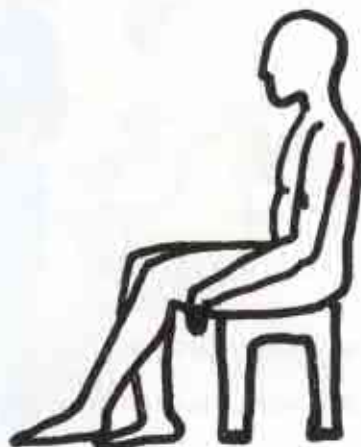


Fig. 10. Desenul lui Charcot pentru descrierea posturii în flexie în BP (primele două din stânga) comparativ cu postura erectă a unui caz de sindrom parkinsonian atipic (Charcot J.M., 1872-1883).



A



B



C

Fig. 11. Manifestările clinice tipice pentru camptocormie (după Azher S. N., Jankovic J., 2005) cu modificări.

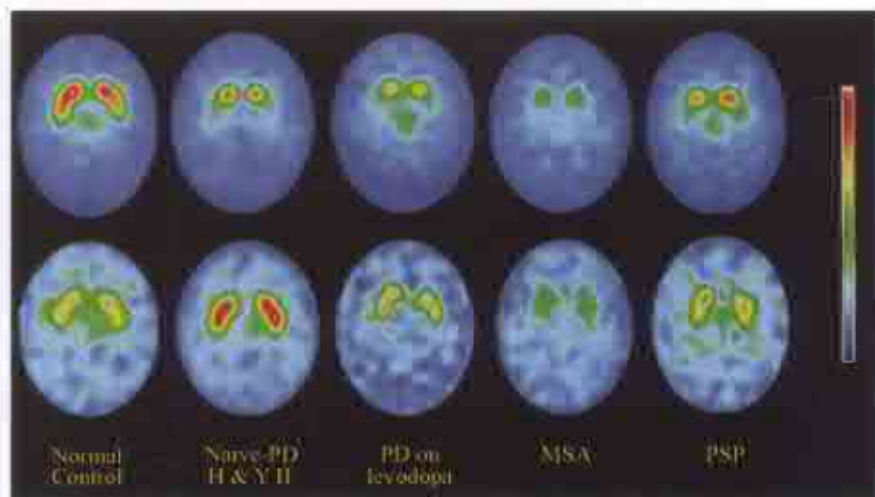
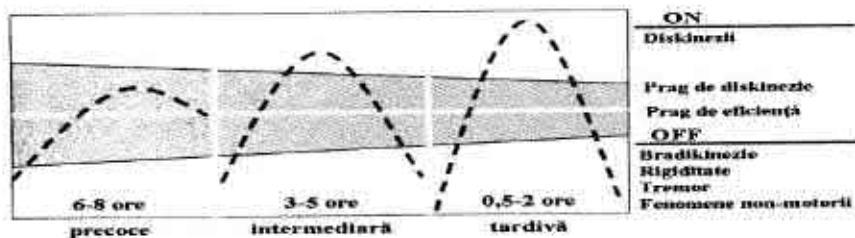


Fig. 12. Imagistica sistemului dopaminergic prin SPECT a transportatorului dopaminic și a receptorilor D_2 (după Kim Y.J. et al., 2002).



Fig. 13. Sonografia transcraniană în BP: mezencefalul în formă de fluture (încercuit) prezintă semne de hiperecogenitate a substanței negre.



Progresia în boala Parkinson

Fig. 14. Schema evoluției răspunsului terapeutic la levodopa (după Jankovic J., 2005) cu modificări.

Sistemele dopaminergice nigrostriate, mezolimbice și mezocorticale

Neuronii substanței negre *pars compacta* își direcționează proiecțiile către corpul striat, formând originea sistemului dopaminergic nigrostriat. În organizarea proiecțiilor nigrostriate există o distribuție topografică: părțile laterale ale substanței negre *pars compacta* proiectează către părțile laterale ale corpului striat, în particular spre putamen, cu deplasarea progresivă spre părțile mediale ale striatului de la părțile mediale ale substanței negre (Haber S.N. et al., 2000; Hedreen J.C. et al., 1991). Aria tegmentală ventrală constă dintr-o aglomerare de neuroni dopaminergici și GABA-ergici, fiecare reprezentând câte 50% din populație. Proiecțiile dopaminergice din aria tegmentală ventrală ajung la părțile ventromediale ale striatului, inclusiv la nucleul accumbens, precum și la cortexul prefrontal medial. Fibrele dopaminergice ale ariei tegmentale ventrale spre striat constituie sistemul dopaminergic mezolimbic, iar calea dopaminergică din aria tegmentală ventrală spre cortex constituie sistemul dopaminergic mezocortical.

Neuronii dopaminergici recepționează informația de la corpul striat, de la complexul palidal, de la cortexul prefrontal, nucleul central amigdalian și de la alte structuri din complexul septal-preoptic-hipotalamic (Gerfen C.R., 2004). Inervația colinergică își are originea de la nucleul mezencefalic pedunculopontin (Mena-Segovia J. et al., 2004).

Nucleul pedunculopontin (NPP)

Nucleul pedunculopontin este o structură localizată la nivelul punții între lemniscul medial și pedunculul cerebelos superior (Pahapill P.A., Lozano A.M., 2000). Anatomic, acesta constă din neuroni mari colinergici, precum și dintr-un grup heterogen de neuroni ce utilizează alți neurotransmițători ca GABA, glutamatul și dopamina. Populația de neuroni noncolinergici, denumită *pars dissipata*, este situată mai medial și mai dorsal de populația de neuroni colinergici, care a fost caracterizată drept *pars compacta*. Pe baza structurii și conexiunilor sale, nucleul pedunculopontin are multe caracteristici comune cu substanța neagră (Winn P., 2006). Totodată, a fost sugerată ideea că acest complex nuclear poate fi considerat o parte componentă din familia ganglionilor bazali (Mena-Segovia J. et al., 2004).

Faptul că nucleul pedunculopontin are numeroase conexiuni cu structurile extrapiramidale este cunoscut de mai mult timp. Partea colinergică a nucleului pedunculopontin este asemănătoare funcțional cu sistemul reticular activator ascendent. Acești neuroni proiectează spre talamus și spre substanța neagră *pars compacta*. Pars dissipata noncolinergică este strâns legată de sistemul striato-palidal, având conexiuni reciproce cu segmentul intern al globului palid, cu pallidum ventral și cu substanța neagră *pars reticulata*. Nucleul pedunculopontin mai primește aferențe și de la alte structuri, precum coliculii superiori, dar și de la alți nuclei ai trunchiului cerebral.

În aspect funcțional, nucleul pedunculopontin, prin intermediul proiecțiilor sale colinergice ascendente către sistemul talamocortical, are un rol crucial pentru starea de veghe și somnul REM (Mena-Segovia J. et al., 2004). Unele date mai recente sugerează că acesta este implicat și în procesul de învățare, comportamental și în controlul selectării acțiunilor, nu doar în locomoția simplă (Winn P., 2006). Deși rolul exact al NPP pentru mersul uman nu este pe deplin clarificat, unele date anatomopatologice demonstrează că gradul de degenerare a nucleului respectiv în boala Parkinson corelează cu tulburările de mers înainte de deces (Jellinger K., 1988). Recent a fost raportat și un caz clinic, care s-a manifestat ca un fenomen de freezing (blocaj motor în timpul mersului), fiind de fapt datorat infarctelor bilaterale ale acestui nucleu (S.-H. Kuo et al., 2008).

Faptul că tradițional funcția nucleului pedunculopontin a fost asociată cu mersul se datorează modelelor experimentale, deoarece stimularea lui la animale generează activități de locomoție. Totodată, la primatele tratate cu MPTP, în cadrul parkinsonismului experimental, injectarea de antagonist a acidului gamaaminobutiric a redus akinezia, sugerând astfel că acest semn cardinal al sindromului parkinsonian este cauzat de inhibiția nucleului pedunculopontin, posibil prin activarea proiecțiilor GABA-ergice de la globul palid către NPP (Nandi D. et al., 2002). Stimularea electrică la frecvențe mici, de asemenea, ameliorează akinezia în cadrul aceluiași model experimental, în timp ce inhibiția nucleului prin stimulare de frecvență înaltă agravează semnele motorii (Jenkinson N. et al., 2004). Astfel, pe viitor nucleul pedunculopontin poate fi considerat o țintă promițătoare pentru stimularea cerebrală profundă a pacienților cu BP și cu tulburări posturale invalidizante (Stefani A. et al., 2007).

Aspecte funcționale ale ganglionilor bazali – conceptul clasic

Deși funcțiile ganglionilor bazali nu sunt încă pe deplin cunoscute, ele trebuie interpretate în contextul asocierii strânse cu cortexul cerebral, adică cu includerea în circuitul bazal-talamocortical. În termeni generali a fost sugerat că ganglionii bazali au un rol important în asociere cu cortexul frontal/prefrontal în selectarea unei aferențe adecvate motorii sau comportamentale într-un context particular (Wise S.P. et al., 1996; Mink J.W. 1996; Redgrave P. et al., 1999). Legătura dintre „context” și „motor sau comportamental” accentuează aspectul important al convergenței și integrării informației senzitive, motorii, comportamentale și mnemonice (experiența anterioară) în cadrul ganglionilor bazali (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Integrarea funcțiilor perceptive și executive are substratul neuronal cel mai clar la nivelul corpului striat, unde există o convergență puternică a diferitor proiecții corticostriate cu originea din diferite arii funcționale corticale. Astfel, pe baza aranjării topografice a fibrelor corticostriate în striat există regiuni implicate în diferite aspecte funcționale ale ganglionilor bazali. În partea dorsolaterală a corpului striat are loc convergența aferențelor de la cortexul senzitiv și motor, conducând la implicarea acestuia în asociațiile stimul-răspuns. Dacă aceste asociații stimul-răspuns au fost deja stabilite și menținute chiar în absența reinnoirii continue, asemenea secvențe motorii contextuale sau proceduri comportamentale pot fi denumite automatisme sau obișnuințe, fiind atribuite de mult timp funcției ganglionilor bazali (Packard M.G. et al., 2002, White N.M. et al., 2002).

În partea medială și ventrală a corpului striat are loc convergența aferențelor de la ariile corticale prefrontale, cu aferențe de la amigdală și hipocampus, reprezentând informația contextuală și informația legată de valoarea emoțională, respectiv. Astfel, partea medială și cea ventrală a striatului se consideră a fi implicate în proceduri comportamentale complexe care depind de aspectele emoționale/motivaționale și mnemonice (Setlow B. 1997; Devan B.D., White N.M., 1999). Conform acestei ipoteze a fost demonstrat, că regiunile mediale și ventrale ale striatului ghidează comportamentul, folosind asocieri între stimul-recompensă (Robbins T.W., Everitt B.J., 1996), totodată s-a constatat că dopamina are un rol important în stabilirea și menținerea diferitor tipuri de asocieri la nivelul striatului.

În concluzie, cele trei aspecte diferite ale ganglionilor bazali, adică dorsolateral senzitivo-motor, intermediar sau central asociativ și ventral limbic, pot fi considerate ca trei circuite independente care interacționează reciproc și întrețin legătura cu diferite părți ale lobului frontal. Mecanismele presupuse, care stau la baza circuitelor interne în cadrul ganglionilor bazali, susțin rolul acestora în reglarea funcțiilor motorii și comportamentale prin promovarea selectivă a programelor neuronale dorite și prin suprimarea celor competitive, striatul având un rol specific în mecanismele de selecție (Groenewegen HJ, van Dongen Y., 2007).

Patogenia parkinsonismului în aspectul funcțional al ganglionilor bazali

În cadrul sistemului extrapiramidal există un șir de circuite paralele cortico-subcorticale, fiecare fiind responsabil de aspectele comportamentale specifice. Prin intermediul putamenului, circuitele motorii pure, oculare și, probabil, fonologice (Bodis-Wollner I., Jo M.Y., 2006) conectează cortexul senzitivo-motor cu cortexul motor/premotor. Prin intermediul nucleului caudat circuitul asociativ (cognitiv) conectează cortexul heteromodal asociativ cu cortexul dorsolateral prefrontal, iar prin intermediul nucleului accumbens regiunea limbică este conectată prin circuitul limbic (emoțional) cu cortexul orbitolateral prefrontal. În cadrul sistemului extrapiramidal aceste circuite reglează și dirijează comportamentul adaptat prin selectarea, recrutarea și aranjarea fragmentelor adecvate specifice legate de stimulii motorii, cognitivi și emoționali din totalitatea de planuri motorii dobândite (*vezi fig. 6, planșa color*).

În cazul degenerării semnificative (>50%) din neuronii dopaminergici ai substanței negre deficitul dopaminergic este suficient pentru a depăși pragul clinic și a se manifesta semnele clinice ale parkinsonismului (Wolters E.Ch., 2007). Din cauza acestui deficit are loc scăderea activării receptorilor dopaminergici postsinaptici din putamen, dereglând astfel echilibrul dintre activarea structurilor striate eferente directe și indirecte. Deoarece dopamina activează conexiunile neuronale GABA-ergice inhibitorii prin intermediul receptorilor D_1 , precum și indirect activează conexiunile excitatorii glutamatergice prin receptorii D_2 , deficitul dopaminergic rezultă cu hiperactivitatea structurilor eferente (globul palid intern și substanța neagră *pars reticulata*). Structurile de ieșire hiperactive vor conduce

la creșterea inhibiției talamusului cu depresia activității cortexului motor. Deficitul de dopamină în putamen va rezulta cu selectarea neadecvată și/sau aranjarea fragmentelor motorii sau comportamentale, îndeosebi a mișcărilor „interne”, ceea ce se manifestă prin semnele parkinsonismului motor, ca dificultăți la inițierea și modificarea comportamentului motor, prin bradikinezie și hipokinezie, în combinație cu tremor, rigiditate și instabilitate posturală.

Pe parcursul evoluției maladiei pacienții cu BP vor avea și un deficit dopaminic în striatul ventral (caudat, accumbens), cu pierderea consecutivă a funcției în circuitele cognitive și emoționale, care se manifestă prin dereglări mai mult sau mai puțin evidente ale comportamentului spontan, cognitiv și emoțional.

Când pierderea dopaminergică în nucleul caudat și accumbens depășește pragul clinic, din cauza deficitului dopaminergic mezocortical, pot apărea dereglări cognitive și emoțional-comportamentale, cu pierderea flexibilității mentale și a capacităților de adaptare (retardarea psihomotorie). Aceasta se manifestă prin apatie, lipsa flexibilității mentale și defecte de adaptare (din cauza problemelor de inițiere/schimbare a comportamentului complex emoțional/motivațional și cognitiv). La acești pacienți, totuși, este posibilă compensarea parțială cu ajutorul comportamentului dirijat de stimuli externi (aferețe senzitive din mediu). În BP, dar nu și în alte patologii însoțite de parkinsonism, degenerarea concomitentă a sistemelor serotoninergice, adrenergice și colinergice influențează aceste mecanisme compensatorii, astfel încât peste un anumit timp acești pacienți vor prezenta dereglări cognitive și emoționale, fenomenul fiind responsabil și de variabilitatea simptomelor la pacienții respectivi (Wolters E.Ch., 2007).

Limitările conceptului clasic al funcționării ganglionilor bazali

Modelul fiziopatologic original al ganglionilor bazali a fost bazat pe noțiunea de circuite paralele cortico-subcortico-corticale (circuitul direct și indirect) și pe conceptul că rata de descărcare neuronală în structurile eferente ale ganglionilor bazali guvernează și prezice starea motorie. În ultimul deceniu a fost recunoscută complexitatea organizării funcționale a ganglionilor bazali și s-au acumulat argumente pentru neajunsurile acestui model (Obeso J. et al., 2008).

În primul rând, neuronii striatali care proiectează către globul palid extern și intern nu sunt atât de bine separați. Astfel, aceiași neuroni striato-fugali deseori stabilesc conexiuni cu globul palid intern, extern și neuronii SNr, iar o mare parte din neuronii striatali medii spinoși coexprimă receptori de tip D_1 și D_2 , precum și enkefaline, dinorfina A și leu-enkefalina (Levesque M., Parent A., 2005; Surmeier J., Song W.-J., Zhen Y., 1996). Respectiv, separarea anatomică și chimică dintre neuronii care generează calea directă și indirectă nu este atât de distinctă după cum se credea inițial.

În afară de rata de descărcare, în prezent este cunoscut faptul că starea motorie în BP corelează cu schimbările în gradul de sincronizare a neuronilor. Înregistrarea cu electrozi implantați prin stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic sau a globului palid intern a adus la lumină următoarele asocieri:

(a) starea parkinsoniană de „off” este caracterizată printr-un peak în banda β (11-30 Hz) și un pic de 4-6 Hz la pacienții cu tremor;

(b) în starea farmacologică de „on” se înregistrează un ritm predominant de 60-80 Hz în banda γ , iar ritmul β este atenuat considerabil;

(c) la pacienții cu diskinezii predomină activitatea de 4-10 Hz (Brown P. et al., 2001).

Aceste date sugerează că gradul de sincronizare funcțională și paternul de descărcare în BP se schimbă dramatic în cadrul ganglionilor bazali în legătură directă cu gradul de substituție dopaminergică. Această activitate oscilatorie ar putea fi generată intern în ganglionii bazali, dar mai probabil constituie o parte a unei rețele mai mari, implicând cortexul și talamusul. Astfel, stările de parkinsonism și diskinezii nu pot fi înțelese doar prin prisma modificărilor în rata de descărcare a structurilor eferente.

Conceptele moderne ale ganglionilor bazali

În conceptul actual al funcționării ganglionilor bazali, se consideră că circuitul motor are două puncte de intrare, striatul și nucleul subtalamic, și un punct de ieșire, globul palid intern, către cortex, prin intermediul talamusului motor.

Activitatea neuronală care codifică o anumită mișcare sau sarcină ajunge la ganglionii bazali prin intermediul a două căi de proiecție diferite:

1) proiecții bisinaptice directe către globul palid intern prin striat și nucleul subtalamic;

2) proiecții trisinaptice indirecte către globul palid intern prin globul palid extern.

Datorită acestei organizări, o excitare corticală cu inițierea mișcării poate excita simultan neuronii striatali și subtalamici. Astfel, stimularea corticală induce o excitare de scurtă durată în globul palid intern și extern prin intermediul nucleului subtalamic (Obeso J. et al., 2008) (vezi fig. 8, planșa color).

Conform acestui model, neuronii GPe și GPi se află sub influența unui control dublu bisinaptic. GPe este sub acțiunea a două sisteme de transmitere bisinaptică rapidă: inhibiția prin intermediul proiecțiilor GABA-ergice-encefaline și excitarea prin proiecțiile cortex-STN. GPi este, de asemenea, controlat de două sisteme lente bisinaptice, care constau din: excitarea de la proiecțiile cortico-STN și inhibiția de la proiecțiile directe corticostriatale.

Este important de menționat că, corespunzător acestui model nou de organizare a funcției ganglionilor bazali, GPe ocupă o poziție-cheie în reglarea eferențelor ganglionilor bazali în cadrul circuitului motor.

În final, trebuie de luat în considerare și conceptul „clasic” de circuit cortico-GPe-STN-GPi care generează calea indirectă. În pofida popularității mari a acestui model, semnificația sa fiziologică rămâne puțin cunoscută, în primul rând, datorită naturii polisinaptice a conexiunilor și datorită faptului că activitatea nucleului subtalamic este direct influențată de aferențele corticale și talamice excitatorii, și de conexiunea puternică excitatorie/inhibitorie cu Gpe (Obeso J. et al., 2008).

Ganglionii bazali și levodopa în boala Parkinson în lumina conceptului nou al ganglionilor bazali

Pierderea de dopamină, care însoțește starea de parkinsonism, conduce la o serie de modificări funcționale care mediază trăsăturile motorii cardinale ale BP. Cea mai importantă caracteristică este creșterea activității neuronale în nucleul subtalamic și globul palid intern/substanța neagră reticulată, conducând la inhibiția excesivă a nucleilor talamocorticali și ai trunchiului cerebral (DeLong M.R., 1990; Crossman A.R., 1990; Hirsch E.C. et al., 2000). Coreea și balismul, ca și diskineziile induse de levodopa, sunt asociate cu reducerea activității neuronale în structurile eferente ale ganglionilor bazali. Astfel, activitatea neuronală în nucleul

subtalamic și globul palid intern deviază brusc de la un patern de descărcare neuronală sporită până la o stare de hipoactivitate în timpul diskineziilor induse de levodopa la primatele tratate cu MPTP, la pacienții cu coree/balism și la pacienții cu BP cu diskinezii. Acesta este cel mai direct argument în favoarea conceptului de activitate redusă a structurilor eferente ale ganglionilor bazali în starea de diskinezii. Terapia de substituție în mod ideal ar trebui să fie capabilă să compenseze deficitul cauzat de leziune și tulburările funcționale asociate cu acesta. În BP administrarea exogenă de levodopa ar putea conduce în mod teoretic la normalizarea sintezei de dopamină și la restabilirea activității dopaminergice, însă nu astfel se întâmplă în realitate.

Pierderea striatală este estimată la 70% la momentul diagnosticului de BP sau chiar mai mult – până la 90% în circuitul motor, chiar și în stadiile inițiale ale bolii (Whone A.L. et al., 2003). Studiile umane și experimentale au arătat că nivelul de dopamină în striat rămâne foarte stabil după administrarea de levodopa în stare normală (Abercrombie E.D., DeBoer P., Heeringa M.J., 1998; Rodriguez M. et al., 2007). Acest fapt se datorează în mare parte sistemului puternic de recaptare, care transportă dopamina înapoi în veziculele sinaptice (Rodriguez M. et al., 2007). Totuși, în situația de pierdere dopaminică fiecare doză de levodopa este asociată cu o creștere majoră a concentrației striatale de dopamină cu durată de 2-3 ore. În stare normală, creșterea masivă a dopaminei în striat generează o serie de evenimente complexe care asigură o eliminare rapidă și eficientă a moleculelor de dopamină, astfel ca nivelul ei să revină la concentrații normale și stabile. În situația de parkinsonism aceste mecanisme homeostatice nu sunt disponibile și administrarea exogenă de levodopa expune striatul la nivele înalte de dopamină. Impactul unei asemenea disponibilități masive și necontrolate asupra mecanismelor striatale este unul colosal, cu dereglări în gene și proteine. În excitabilitatea neuronilor striatali medii spinoși au loc modificări neuroplastice, cum sunt desensitivizarea după inducerea potențierii pe termen lung (Picconi B. et al., 2003). Activitatea striatală dopaminergică patologică este deseori asociată cu schimbări marcate în activitatea de descărcare neuronală în structurile eferente ale ganglionilor bazali, după cum este relatat de studiile care compară în condiții experimentale starea de parkinsonism cu starea normală. Tratamentul cu levodopa nu

conduce la normalizarea paternului de descărcare a ganglionilor bazali. Astfel, raportul de descărcare GPe/GPi în stare normală este 1, scade mai puțin de 0,5 în starea parkinsoniană de „off” și crește până la 2,5 în starea de diskinezii (Obeso J. et al., 2008).

Deoarece în practica clinică de rutină levodopa este administrată de 3 ori în zi, acest fapt provoacă schimbări ciclice în starea funcțională a ganglionilor bazali. Fiecare ciclu de levodopa induce probabil mecanisme compensatorii care au scopul de a restabili echilibrul funcțional în ganglionii bazali (Obeso J. et al., 2004). Totuși, schimbările funcționale se produc în decurs de ore sau chiar zile și de aceea sunt în afara fazei cu paternul de stimulare impus de nivelele plasmatiche de levodopa oscilante și de disponibilitatea striatală de dopamină. Ca rezultat, în cadrul tratamentului standard cu levodopa are loc convertirea rețelei stabile și autocompensate a ganglionilor bazali într-un sistem instabil (Obeso J. et al., 2004). Toate aceste evenimente probabil sunt responsabile de problemele clinice asociate cu tratamentul cu levodopa pe termen lung, cum sunt diskineziile bifazice, scurtarea progresivă a duratei răspunsului și apariția toleranței farmacologice.

Considerând aceste dovezi disponibile în prezent, pare evident faptul că evitarea stimulării pulsatile dopaminergice asociată cu tratamentul standard cu levodopa poate avea ca rezultat un efect terapeutic și o evoluție mai favorabilă. Totuși în obținerea de nivele stabile de levodopa nu poate fi egalată cu restabilirea sistemului dopaminergic striatal și nici nu se poate considera fiziologică.

În concluzie, ganglionii bazali par a fi destinați din punct de vedere anatomofuncțional pentru a asigura stabilitatea sistemului care stă la bază și operează cu controlul mișcării. Pierderea de dopamină este compensată în perioade îndelungate (ani de zile în BP), deoarece mecanismele intrinsece sunt capabile să mențină eferențele neuronale în limite stabile. Odată ce dopamina striatală atinge un prag anumit, tratamentul cu levodopa standard induce o variabilitate mare în disponibilitatea dopaminei și, respectiv, schimbări drastice în activitatea eferentă a ganglionilor bazali. Acest din urmă fapt, deși este semnificativ, nu poate caracteriza starea normală a ganglionilor bazali (Obeso J., 2008).

BIBLIOGRAFIE

1. Abercrombie ED, DeBoer P, Heeringa MJ. Biochemistry of somatodendritic dopamine release in substantia nigra: an in vivo comparison with striatal dopamine release. *Adv Pharmacol* 1998;42:133-136
2. Albin RL et al. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989, 12:366-375
3. Berridge CW et al. Distribution of dopamine beta-hydroxylase -like immunoreactive fibers within the shell subregion of the nucleus accumbens. *Synapse* 1997, 27:230-241
4. Bodis-Wollner I, Jo MY. Getting around and communicating with the environment: visual cognition and language in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2006, 114:333-338
5. Bolam JP et al. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat* 2000, 196:527-542
6. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21: 1033-1038
7. Crossman AR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 1990;13:281-285, 35
8. Cuciureanu D. Tratatamentul bolii Parkinson. In: *Boala Parkinson, 2004*, editura Junimea, Iasi, 225 p.
9. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl* 1964, 232:1-55
10. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990, 13:281-285
11. Devan BD, White NM. Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *J Neurosci* 1999, 19:2789-2798
12. Domburg PH et al. The human substantia nigra and ventral tegmental area. A neuro-anatomical study with notes on aging and aging diseases. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1991, 121:1-132
13. Gerfen CR, Wilson CJ. The basal ganglia. In : Swanson LW, Bjorklund A, Hokfelt T eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol 12, *Integrated Systems of the CNS. Part III*. Amsterdam: Elsevier, 1996, 371-468
14. Gerfen CR. Basal ganglia. In: Paxinos G ed. *The Rat Nervous System. Third Edition*. Elsevier: Amsterdam, 2004, 455-508
15. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Ann Rev Neurosci* 1992, 15:285-320
16. Groenewegen HJ et al. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Prog Brain Res* 1996, 107:485-511

17. Groenewegen HJ, van Dongen Y. Role of the basal ganglia. In Parkinson disease and Related Disorders, Wolters, Van Laar, Berendse (eds), VU University Press, Amsterdam, 2007, 21-55
18. Haber SN et al. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000, 20:2369-2382
19. Hedreen JC, DeLong MR. Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *J Comp Neurol* 1991, 304:569-595
20. Heimer L. et al. Substantia inominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 1997, 76: 957-1006
21. Hirsch EC, Pe rrier C, Orieux G, et al. Metabolic effects of nigro- striatal denervation in basal ganglia. *Trends Neurosci* 2000;3: S78-S85.
22. Ilinsky IA et al. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1985, 236:315-330
23. Jellinger K. The pendunculopontine nucleus in Parkinson disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1988, 51:540-543
24. Jenkinson N et al. Pendunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004, 15:2621-2624
25. Levesque M, Parent A. The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11888-1893
26. Mena-Segovia J et al. Pendunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trend Neursci* 2004, 27:585-588
27. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996, 50:381-425
28. Nandi D et al. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pendunculopontine nucleus. *Brain* 2002, 125:2418-2430
29. Nieuwenhuys R et al. The Human Central Nervous System. A synopsis and Atlas, 3rd revised edition. Heidelberg: Springer-Verlag, 1988
30. Obeso J et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008, suppl 3, vol 23, p.S548-559
31. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C. et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004;62(1 Suppl 1):S17-S30.
32. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Ann Rev Neurosci* 2002, 25:563-593
33. Pahapill PA, Lozano AM. The pendunculopontine nucleus and Parkinson disease. *Brain* 2000, 123:1767-1783

34. Parent A, Cote PY et al. Chemical anatomy of primate basal ganglia. *Prog Neurobiol* 1995, 46:131-197
35. Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995, 20:91-127
36. Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995, 20:128-154
37. Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003;6: 501-506
38. Redgrave P et al. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 1999, 89:1009-1023
39. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996, 6:228-236
40. Rodriguez M, Morales I, Gonzalez-Mora JL, Gomez I, Sabate M, Dopico JG, Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA. Different levodopa actions on the extracellular dopamine pools in the rat striatum. *Synapse* 2007; 61:61-71
41. Setlow B. The nucleus accumbens and learning and memory. *J Neurosci Res* 1997, 49:515-521
42. S-H Kuo et al. Bilateral pendunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008, 23 (4):616-619
43. Shink E et al. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 1996, 73:335-357
44. Stefani A et al. Bilateral deep brain stimulation of the pendunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson disease. *Brain* 2007, 130:1596-1607
45. Surmeier J, Song W-J, Zhèn Y. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 1996;16:6579-6591
46. White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem* 2002, 77:125-184
47. Whone AL, Moore RY, Piccini PP, Brooks DJ. Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53:206-213
48. Winn P. How to best consider the structure and function of the pendunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci* 2006, 248:234-250
49. Wise Sp et al. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol* 1996, 10:317-356
50. Wolters ECh. Parkinsonism. In: *Parkinson disease and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse (eds), VU University Press, Amsterdam, 2007, 131-143

Capitolul 3. SIMPTOMATOLOGIA BOLII PARKINSON. MANIFESTĂRILE CLINICE MOTORII

Manifestările clinice ale parkinsonismului precoce

După cum s-a explicat anterior, sistemul extrapiramidal reacționează la stimuli senzitivi externi și interni prin selectarea unui program comportamental adecvat. Dereglările de transmitere dopaminergică din striat vor conduce la un comportament motor neadecvat din cauza bradikineziei, însoțit de hipo- și akinezie, tremor și instabilitate posturală (Jankovic. J., 1992).

Astfel, parkinsonismul poate fi definit ca un complex de dereglări motorii și nonmotorii comportamentale, determinate de disfuncția circuitelor cortico-striato-talamo-corticale de la nivelul corpului striat (Wolters E.Ch., 2007). În termeni clinici sindromul de parkinsonism este definit prin *prezența bradikineziei* asociate cu cel puțin unul din următoarele: rigiditate extrapiramidală, tremor de repaus și instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări vestibulare, cerebeloase, vizuale sau proprioceptive.

Termenul de sindrom parkinsonian atipic este utilizat pentru a desemna cazurile când există semne clinice atipice pentru boala Parkinson, de exemplu semnele piramidale, cerebeloase etc. Diagnosticul de sindrom parkinsonian este considerat, în general, unul ușor de stabilit, însă există numeroase situații clinice când acesta nu este recunoscut sau este determinat incorect: vârsta avansată, prezența tulburărilor cognitive, tulburări motorii de origine ortopedică, reumatologică sau neurologică, depresie severă, tremor familial ș.a. În acest sens poate fi adus exemplul unui studiu populațional (Tolosa E. et al., 2006) pe pacienți care administrau medicamente antiparkinsoniene și la care cauzele cele mai frecvente de diagnostic eronat au fost tremorul esențial, maladia Alzheimer și parkinsonismul vascular.

Bradikinezia este cel mai important semn al disfuncției ganglionilor bazali. Termenul de bradikinezie a fost introdus pentru prima dată de eminentul neurolog francez Rene Cruchet, exprimându-se în lucrările sale între anii 1921-1925, că „bolnavul este condamnat la mișcări voluntare pentru totdeauna”. Bradikinezia este definită ca o lentoare în inițierea mișcărilor voluntare și a mișcărilor repetate cu reducerea progresivă a vitezei și amplitudinii.

Manifestările specifice ale acesteia includ întârzierea inițierii, întreruperea, lentoarea executării și imposibilitatea de a efectua mișcări simultane

și/sau alternative. În debutul maladiei bradikinezia poate include dificultăți în efectuarea sarcinilor motorii care necesită un control motor fin, de exemplu încheierea nasturilor. Alte manifestări apar sub formă de mișcări spontane ezitante, reduse sau absente (hipo- sau akinezie), freezing sau blocaje motorii, fenomene ce răspund deseori la stimuli auditivi, senzitivi sau vizuali (de exemplu, o comandă verbală, un ceas). În mod caracteristic pacientul efectuează de câteva ori mișcări de opoziție police-indice, după care amplitudinea diminuează treptat până la oprirea actului motor (Cincă I. et al., 1981; Ștefanache F. et al., 1997).

Deși fiziopatologia bradikineziei nu este complet elucidată, această caracteristică cardinală a BP corelează cel mai bine cu gradul de deficit dopaminergic. Studiile prin tomografie cu emisie de pozitroni au demonstrat că diminuarea captării de ^{18}F -fluorodopa în nucleul striat și complexul caudat-accumbens este proporțională cu gradul de bradikinezie (Lozza C. et al., 2002). Anatomic, deficitul pare a fi localizat în putamen și în globul pallid, rezultând cu diminuarea forței musculare produse la inițierea mișcării. Analiza datelor electromiografice a arătat că pacienții cu bradikinezie sunt incapabili să mobilizeze mușchii adecvați pentru a asigura suficientă forță pentru inițierea și menținerea mișcărilor ample rapide.

Reducerea activității psihomotorii cu expresia feței „ca de mască”, reducerea deglutiției spontane rezultând cu sialoree, reducerea clipitului și a mișcărilor spontane ale brațelor în timpul mersului pot fi la fel considerate drept semne specifice de bradikinezie. Bradikinezia poate varia în funcție de poziție, de altfel ca și alte semne parkinsoniene, iar în situații emoționale extreme pot fi observate uneori mișcări paradoxale (rapide și adaptate adecvat) sau, dimpotrivă, o akinezie totală (apraxie acută) (Lakke JPWF, 1985).

Aceste kinezii paradoxale (denumite astfel pentru prima dată de Achille Alexandre Souques, neurolog francez, și elevul său Charcot, care, de altfel, a descris și lipsa mișcărilor automate asociate în BP, așa ca lipsa balansării brațelor în timpul mersului) rămân în continuare o enigmă în fiziopatologia bolii. Cercetările moderne încearcă să elucideze unele aspecte, propunând ipoteza, că kineziile paradoxale nu sunt un derivat al funcționării anormale a ganglionilor bazali, ci o proprietate generală a sistemului motor (Ballanger B. et al., 2006).

Hipokinezia se caracterizează prin micșorarea cantității de mișcări, cât și prin alterarea structurii lor calitative: mișcărilor au durată, amplitu-

dine și viteză insuficientă, diminuează numărul mușchilor participanți și gradul de diversitate a actelor motorii. Treptat are loc sărăcirea abilităților motorii ale pacientului, se micșorează și dispar mișcările ce oferă plasticitate și grație actului motor, se pierde expresivitatea individuală, tabloul motor caracteristic fiecărei persoane (mersul și scrisul fiind elementele lui) se modifică din cauza sărăcirii și simplificării, iar comportamentul motor în general obține caracteristicile de „robot”.

Mișcările complexe care necesită participarea concomitentă și diferențiată a mai multor grupe musculare (de exemplu, pantomimica naturală) se efectuează doar parțial, comunicarea nonverbală, cea mai complexă formă a comportamentului motor, fiind, în esență, prima care are de suferit. Fiecare act motor poate fi considerat ca o imagine complexă care în afară de componentul biomecanic are și un anumit conținut psihologic. În cazul hipokineziei are loc simplificarea imaginii motorii, dispar o parte dintre sinergiile motorii, mișcările parcă își pierd conținutul psihologic, este imposibilă efectuarea simultană a diverselor sarcini motorii, realizarea lor fiind posibilă numai printr-o secvență de acțiuni elementare consecutive (Голубев В.Л. et al., 2000) (vezi fig. 9, planșa color).

Rigiditatea, o altă caracteristică a parkinsonismului, este cauzată de majorarea reflexului de întindere, conducând la creșterea rezistenței (hipertonus plastic), iar în combinație cu tremorul de repaus în timpul flexiei/extensiei pasive poartă denumirea de *fenomenul roții dințate* (simptomul Negro) (Jankovic J., 1992). Hipertonusul plastic se caracterizează prin rezistență uniformă pe tot parcursul mișcării, are loc afectarea în aceeași măsură a mușchilor agoniști și antagoniști.

Rigiditatea predomină în mușchii flexori și în combinație cu bradikinezia se manifestă prin pierderea mișcărilor îndemânate, micrografie, hipofonie (manifestată prin vorbire prea rapidă, monotonă și rău inteligibilă) și prin mersul cu pași mici, târători. Prezența rigidității este simțită sub formă de încordare musculară a spatelui și a extremităților și în absența tremorului poate conduce în mod eronat la îndreptarea pacientului pentru consultația reumatologului.

Rigiditatea este mai evidentă în timpul efectuării sinkineziilor cu extremitatea opusă (cunoscută ca manevra Froment și care a fost propusă pentru prima dată de Jules Froment, neurolog francez și elev al lui J. Babinski) (Broussolle E. et al., 2007). Fiind adesea unilaterală la debut, rigiditatea

se răspândește bilateral după 3-5 ani, cu persistarea caracterului asimetric inițial. Predominarea rigidității în extremități și în mușchii flexori conduce la postura „disonică” cu flexia gâtului, trunchiului și a brațelor, și inversia piciorului. Rigiditatea diminuează în timpul somnului și în 80% din cazuri răspunde bine la tratamentul dopaminergic. La 40% dintre pacienți toate aceste simptome constituie forma akinetico-rigidă a bolii.

Pentru examinarea obiectivă a rigidității axiale un test util reprezintă efectuarea de către examinator, cu mâinile pe umerii pacientului, a mișcărilor de semirotație rapidă a corpului în jurul axei verticale, acest test permițând evaluarea gradului de hipertonus, cât și a simetriei modificărilor patologice.

Tremorul este definit ca o mișcare involuntară, ritmică, repetată, cu frecvență regulată și amplitudine variabilă în una sau mai multe părți ale corpului. Fiind simptomul cel mai bine recunoscut al parkinsonismului, tremorul este raportat la numai 60-70% dintre pacienți. Tremorul este, în mod caracteristic, de repaus, dar poate fi și postural, are frecvența de 5-8 Hz și este localizat în principal în partea distală a extremităților superioare, cu amplitudinea care crește la emoții sau la efectuarea operațiilor mentale (calculare în gând) și dispare în timpul somnului. Unii pacienți au tendința chiar de a purta permanent ceva în mâini pentru a diminua astfel tremorul. El debutează, de obicei, asimetric și diminuează sau dispare la începutul unei mișcări (tremor de repaus, de tip „număratul pilulelor” cu prezența unui component rotator, de tip „flexie-extensie” sau „pronație-supinație”). Deși se poate observa și tremorul buzelor, limbii sau mandibulei, a pleoapelor (blefaroclonus), aproape că nu este observat tremorul capului. Răspândirea lui are loc în mod tipic spre braț, cu implicarea piciorului ipsilateral, de obicei, după 2-3 ani. Această stare de hemitremor poate persista câțiva ani până la implicarea părții contralaterale.

Mulți pacienți cu BP au și un tremor postural (10% din cazuri) sau kinetic, care cel mai des are aceeași frecvență ca și tremorul de repaus și răspunde la tratamentul dopaminergic. Astfel, el poate fi considerat drept o continuare a tremorului de repaus în timpul acțiunii. Tremorul postural („tremor reaparent”, din engleză „re-emerging tremor”) se deosebește de tremorul esențial prin faptul că reapariția lui este deseori întârziată după ce pacientul ocupă poziția cu brațele întinse orizontal (Jankovic J., 2008). La examinarea clinică a tremorului pot fi utile o serie de manevre de provo-

care, cum sunt numărarea rapidă cu voce tare de la 100 înapoi, examinarea în timpul mersului sau efectuarea mișcărilor repetate cu altă extremitate. Un studiu recent a analizat efectul acestor metode în provocarea tremorului parkinsonian (Raethjen J. et al., 2008) și a constatat că metoda cea mai practică și, probabil, cea mai frecvent folosită este numărarea rapidă de la 100 înapoi pe o durată în medie de trei minute.

Din punct de vedere patogenetic, tremorul se consideră a fi rezultatul dezinhibiției talamice legate de deficitul striat de dopamină, mai ales că leziunile stereotaxice la acest nivel sunt efective în reducerea lui. Studiile clinico-patologice au demonstrat că pacienții cu BP și tremor pronunțat suferă de degenerarea subgrupului A8 de neuroni mezencefalici, această arie fiind intactă la pacienții cu BP fără tremor. Pacienții cu tremor de repaus izolat se prezintă cu un deficit dopaminergic la imagistica cu radioliganzi, însă severitatea tremorului corelează slab cu studiile imagistice (Fishman P., 2008).

Recent a fost raportată și noțiunea de „parkinsonism benign tremorigen”, fiind identificați 16 pacienți care s-au prezentat cu tremor de repaus izolat, fără a avea alte semne motorii după o perioadă minimă de supraveghere de 8 ani (Josephs K.A. et al., 2006). Totuși, studiile PET și SPECT susțin o bază dopaminergică pentru tremorul de repaus izolat (Ghaemi M. et al., 2002). Leziunile structurale rareori rezultă cu tremor de repaus izolat, iar prezența sau absența tremorului de repaus a fost propusă pentru a deosebi BP idiopatică de parkinsonismul vascular (Thanvi B. et al., 2005). Deși contribuția relativă a centrilor cerebrali specifici este încă discutabilă, există o viziune că tremorul este rezultatul interacțiunii în cadrul unor rețele neuronale care includ ganglionii bazali, talamusul, cortexul și cerebelul, opinie susținută de studiile experimentale și umane (Hallet M., 2003; Carr J., 2002).

Instabilitatea posturală este cel mai puțin specific, dar și cel mai invalidizant semn al BP, manifestându-se prin pierderea echilibrului, postură caracteristic înclinată, propulsie și retropulsie. Tulburările de mers și de postură reprezintă o combinație dintre bradikinezie, rigiditate și pierderea reflexelor posturale. Instabilitatea posturală în ansamblu cu blocajele motorii este cauza cea mai frecventă a căderilor și contribuie semnificativ la riscul de fracturi femurale (Williams D.R. et al., 2006).

În mod tipic pacienții parkinsonieni își mențin trunchiul și gâtul rigid, iar pentru a se întoarce trebuie să efectueze mai mulți pași. Numeroși pacienți prezintă o postură înclinată anterior, uneori cu capul și umerii înclinați sub unghi drept în raport cu trunchiul (camptocormie). Festinația (faptul că mersul devine tot mai rapid și mai rapid) și freezing-ul (blocaje motorii sau imposibilitatea de a se mișca, îndeosebi la începutul mersului sau la pășirea pragurilor), de asemenea, sunt fenomene caracteristice (vezi fig. 10, planșa color).

Vorbind despre alte simptome ale bolii, pot fi enumerate și unele tulburări oculomotorii (dereglarea mișcărilor oculare sacadate și a urmării lente, legate de gradul de progresare a maladiei) și de vorbire (hipofonie), cauzate de disfuncția striatală dopaminergică a circuitelor paralele oculare și fonologice din sistemul extrapiramidal (Marsden C.D. et al., 1994). De asemenea, în unele cazuri pot fi observate mișcări neintenționate ce însoțesc activitatea voluntară în mușchii omologi de pe partea opusă a corpului. Aceste mișcări așa-numite „în oglindă” pot fi observate în BP precoce asimetrică (Li J.Y. et al., 2007).

Este important de menționat și faptul că în multe cazuri, în timpul examinării clinice la persoane vârstnice, de altfel sănătoase, pot fi depistate semne parkinsoniene minore sau ușoare, cele mai frecvente fiind dereglarea echilibrului și mersului, urmate de rigiditate și bradikinezie și mai rar de tremor de repaus. Semnele parkinsoniene minore sunt definite prin prezența a cel puțin două semne cardinale ușor exprimate sau a unui semn cardinal moderat exprimat și sunt asociate cu dizabilitatea funcțională și cu un risc crescut pentru demență și mortalitate. În prezent se acumulează tot mai multe argumente științifice despre faptul că acestea reprezintă mai mult decât un indice nespecific al îmbătrânirii, și că mai degrabă sunt un semn al unei patologii degenerative incipiente. Un studiu recent (Louis E. et al., 2008) a susținut în continuare această ipoteză, raportând despre asocierea semnelor parkinsoniene minore cu o reducere semnificativă a funcției olfactive la o populație de persoane vârstnice din comunitate. Astfel, deși explicația lor nu este pe deplin cunoscută, semnele parkinsoniene minore ar putea fi un indice precoce al patologiei degenerative incipiente de tip Alzheimer sau corpi Lewy în ganglionii bazali.

Scalele clinice de evaluare a bolii Parkinson

Pentru descrierea progresării în timp și evaluarea clinică a simptomelor bolii cel mai des sunt folosite două instrumente clinice: scala Hoehn și Yahr, și scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (UPDRS- Unified Parkinson Disease Rating Scale).

Scala Hoehn și Yahr a fost concepută original (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967) pentru a fi o măsură descriptivă simplă, care să ofere o estimare a funcției clinice în BP, combinând deficitul funcțional (dizabilitatea) și semnele obiective. Ea se bazează pe conceptul că severitatea disfuncției parkinsoniene în general este legată de afectarea motorie bilaterală și de compromiterea mersului/posturii. Astfel, tulburarea motorie parkinsoniană poate fi evaluată în creștere de la afectare unilaterală (stadiul 1) la implicare bilaterală (stadiul 2) fără dificultăți de echilibru până la prezența instabilității posturale (stadiul 3), pierderea independenței fizice (stadiul 4) și poziția la pat sau în căruciorul cu roțile (stadiul 5).

Deși are o vechime de mai mult de 30 de ani, această scală continuă să aibă o utilizare largă. Stadiile mai avansate corelează cu studiile neuro-imagistice de pierdere dopaminergică, însă un dezavantaj al acestei scale este combinarea dintre dereglare și dizabilitate. În anii '60 a fost introdusă și o variantă modificată care includea subdiviziunile de 0,5, dar fără a se fi efectuat validarea ei. Astfel, în 2004 un grup de experți din Societatea de Tulburări de Mișcare (Movement Disorder Society) au pregătit un articol de sinteză referitor la starea și recomandările de utilizare a scalei Hoehn și Yahr (Goetz C., et al., 2004). În concluziile acestora este specificat că, în lipsa validării scalei modificate, este recomandată utilizarea scalei Hoehn și Yahr originale, atât pentru prezentarea demografică a grupelor de pacienți, cât și pentru stabilirea criteriilor de includere/excludere în cercetările științifice.

Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (Unified Parkinson Disease Rating Scale-UPDRS) (Fahn S., Elton R.L., 1987) (vezi Anexa 1) este o scală mult mai complexă, care permite supravegherea evoluției longitudinale a maladiei, cât și influența tratamentului. Ea include câteva secțiuni cu privire la: activitatea mentală, comportament și dispoziție, activitățile vieții cotidiene, performanțele motorii și complicațiile terapiei. Avantajul acestora constă în faptul că pacientul este evaluat la un anumit moment,

scorul obținut este o reflectare a poverii maladiei asupra pacientului și este util și în descrierea evoluției bolii, cât și a răspunsului la tratament. Scorul total maximal posibil este de 195 de puncte, un scor mai mare reflectă o dizabilitate mai gravă.

Scala Schwab și England de evaluare a activităților vieții cotidiene evaluează abilitățile pacienților cu BP referitor la situațiile cotidiene. Cifra de 100% indică un pacient complet independent, iar cifra 0% indică un pacient la care nu se mai realizează funcțiile vegetative ca: deglutiția sau funcția intestinală. Scala este gradată în trepte de 10% și are scopul de a permite atât medicului, cât și pacientului să evalueze împreună performanțele în efectuarea activităților vieții cotidiene (Schwab et England, 1969).

O altă scală importantă pentru evaluarea pacienților cu BP este *scala de evaluare a simptomelor nonmotorii* (vezi Anexa 2), care a fost propusă și validată de un grup de studiu internațional în 2007 (Chaudhuri K.R. et al., 2007). Beneficiile unei asemenea scale specifice include posibilitatea de a identifica exact simptomele nonmotorii la pacienții cu BP, urmărirea evoluției lor odată cu progresarea maladiei, cât și posibilitatea de a determina răspunsul la tratament. Studiul de validare menționat mai sus a demonstrat corelare înaltă odată cu avansarea bolii.

De asemenea, este necesar de menționat și *chestionarul pentru evaluarea calității vieții* (vezi Anexa 3) pacienților cu BP. Scalele de evaluare clinică apreciază din punct de vedere medical dimensiuni importante în BP precum: tremorul, rigiditatea și bradikinezia. Însă în literatură se menționează tot mai mult că rezultatele trebuie să fie evaluate și din punctul de vedere al pacientului și anume prin intermediul chestionarelor pentru pacienți. Asemenea instrumente, care au fost implementate pentru mai multe patologii medicale și chirurgicale, ce oferă dovezi valide de încredere despre impactul major al maladiei asupra funcției fizice, psihologice și sociale. Acest tip de chestionare a fost introdus și pentru maladiile neurologice, inclusiv boala Parkinson. Luând în considerare că efectele tratamentului în BP uneori pot fi destul de modeste și dificil de depistat, din care motiv a fost întreprins un studiu pentru a concepe și a testa un chestionar specific, care să vizeze calitatea vieții din perspectiva pacientului cu BP, rezultatul fiind - Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) - chestionarul bolii Parkinson ce constă din 39 de întrebări (Peto V. et al., 1995). Aceste 39 de întrebări se referă la opt dimensiuni ale calității vieții, în particular: mobi-

litatea (10 întrebări); activitățile vieții cotidiene (6 întrebări); bunăstarea emoțională (6 întrebări); stigmatizarea socială (4 întrebări), suportul social (3 întrebări); starea cognitivă (4 întrebări); comunicarea (3 întrebări); disconfortul corporal (3 întrebări). Scorul total este pe o scală de 0-100, scorul mai mic indicând o stare de sănătate mai favorabilă, iar scorul mai mare – o stare nefavorabilă. Acest chestionar s-a dovedit a fi sensibil la schimbările importante pentru pacienți, dar care nu sunt ținta principală în evaluarea clinică (Fitzpatrick R. et al., 1997).

Scala Hoehn și Yahr pentru evaluarea progresării simptomelor în BP

(după Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967)

Stadiul 1

- Semne și simptome strict unilaterale
- Manifestări ușor exprimate
- Manifestările provoacă incomodități, însă nu sunt dizabilitante
- De obicei, se prezintă cu tremor într-o extremitate
- Rudele au observat modificări în postură, în mers și în expresia facială

Stadiul 2

- Semnele sunt bilaterale
- Dizabilitate minimală
- Afectarea posturii și a mersului

Stadiul 3

- Lentoarea semnificativă a mișcărilor corpului
- Afectarea precoce a echilibrului în timpul posturii verticale sau mersului
- Funcționarea moderat afectată

Stadiul 4

- Semne și simptome sever exprimate
- Poate merge într-o măsură limitată
- Rigiditate și bradikinezie
- Nu mai poate locui singur
- Tremorul poate fi mai puțin pronunțat decât în stadiile precoce

Stadiul 5

- Stare de cașexie
- Invalidizare completă
- Nu poate sta și nici merge singur
- Necesită îngrijire permanentă

Manifestările clinice ale parkinsonismului tardiv

Triada clasică

Dacă tremorul și, într-o măsură mai mică, rigiditatea, pot fi bine controlate de tratament, bradikinezia se agravează pe parcursul evoluției maladiei și obține și o distribuție predominant axială: amimie, hipofonie, disartrie, disfagie, tulburări de mers care se manifestă la un bolnav ce în mod paradoxal nu mai prezintă atâtea acuze la membrele superioare. Această disociere este și mai evidentă dacă maladia a debutat printr-un sindrom akinetico-rigid mai mult decât tremorigen.

Pe de altă parte, un alt aspect important care marchează calitatea vieții pacienților cu BP avansată sunt *tulburările posturale*, care vor fi expuse în continuare.

Impactul clinic al tulburărilor de echilibru și de mers este determinat de mai mulți factori, cum sunt căderile repetate și traumatismele legate de acestea, scăderea rezistenței cardiovasculare, apariția altor simptome dizabilitante ca demența și disfagia, imobilizarea și pierderea independenței, pierderea contactelor sociale, scăderea calității vieții și, în final, reducerea supraviețuirii (Bloem B.R. et al., 2007).

Tulburările mersului la pacienții cu BP se manifestă atât în mod continuu, cât și episodic sau paroxistic sub formă de blocaje motori ori freezing. Tipul continuu de tulburare a mersului poate fi observat în formă ușoară deja în stadiile precoce ale maladiei și include reducerea unilaterală sau lipsa mișcărilor brațelor în timpul mersului (care poate fi unicul simptom timp de câțiva ani), postura ușor înclinată și dificultăți la întoarcere în poziție așezată sau culcată.

Pe măsura progresării maladiei mersul devine mai lent, cu pași mici, târători, cu reducerea bilaterală a mișcărilor brațelor și cu rotații lente, care sunt executate în bloc. Spre deosebire de alte forme de parkinsonism, mer-

sul nu se prezintă cu lărgirea poligonului de susținere, chiar și în stadiile tardive ale bolii. Lărgirea poligonului de susținere în parkinsonismul atipic, de exemplu în caz de atrofie multisistemică forma parkinsoniană, reflectă o adaptare compensatorie din cauza implicării cerebeloase. În timpul mersului se poate agrava tremorul tipic de repaus al mâinilor, de asemenea, poate fi observat așa-numitul „haluce de tip striat” (extensia halucelui). Mersul obișnuit este, de obicei, destul de sigur, posibil datorită încetinirii compensatorii, dacă nu intervin diskineziile severe care să deregleze limitele de stabilitate.

Un alt component al dereglărilor axiale în BP sunt tulburările de postură. Deși în stadiile precoce ale maladiei pacienții au tendința de a se inclina puțin posterior în poziție verticală obișnuită (Schieppati M. et al., 1991), în stadiile ulterioare are loc deplasarea masei corpului anterior, conducând la dezvoltarea posturii caracteristice înclinate, cu flexia gâtului, trunchiului, coatelor și genunchilor. Un grad extrem de antecolis sau cazul când bărbia atinge pieptul, reprezintă un fenomen neobișnuit pentru BP și sugerează un diagnostic alternativ de atrofie multisistemică. Acest antecolis apare la jumătate din cazurile demonstrate morfologic de AMS, de obicei, manifestându-se în stadiile moderat sau avansat ale maladiei (Quinn N.P., 1989). Spre deosebire de aceasta, retroflexia gâtului (retrocolisul) sugerează diagnosticul de PSP, însă la fel este o caracteristică în stadiile mai tardive ale bolii (Litvan I. et al., 1996).

În BP uneori poate fi observată și devierea laterală a trunchiului, iar lateroflexia persistentă și severă (sindromul Pisa) sugerează, de obicei, distonie indusă de neuroleptice, prezența AMS sau parkinsonism postencefalic (Martin J.P., 1965; Yassa R. et al., 1991; Colosimo C., 1998). Sindromul Pisa se dezvoltă mai ales la pacienții psihogeriatrici, care au primit neuroleptice, și apare, de obicei, în timp de o lună de la inițierea tratamentului, fiind izolat sau însoțit de parkinsonism indus medicamentos (Yassa R. et al., 1991).

Camptocormia (flexia marcată a coloanei toracolombare între 30 și 90 grade) este relativ rară în BP idiopatică. Pentru prima dată acest termen a fost utilizat de Achille Alexandre Souques (în 1915) pentru a descrie postura la soldații francezi participanți în Primul Război Mondial. Unii pacienți cu camptocormie se prezintă și cu deviere laterală a coloanei, dar fără flexia anterioară a gâtului (Djaldetti R. et al., 1999).

Camptocormia se manifestă în timpul posturii verticale, se agravează în timpul mersului, diminuează în poziție așezată și dispare în poziție orizontală (vezi fig. 11, planșa color). Această ultimă caracteristică diferențiază camptocormia de cifoscolioza fixă observată la pacienții cu modificări degenerative ale coloanei vertebrale. Studiile recente sugerează că camptocormia este, probabil, o formă de distonie axială (Bloch F. et al., 2006).

Poziția distonică a extremităților poate fi o trăsătură a BP, uneori chiar semnul de prezentare inițială (Lees A.J. et al., 1984), fiind însă caracteristică pentru degenerescența cortico-bazală, îndeosebi dacă este asimetrică și observată în contextul unui sindrom akinetico-rigid asimetric cu răspuns slab la levodopa și cu semne corticale (Kompoliti K. et al., 1998). Distoria piciorului se manifestă în BP, de obicei, în starea „off” și în particular se observă la pacienții cu parkinsonism cauzat de mutația genei parkin (Wu R.M. et al., 2005).

Pentru evaluarea clinică completă a tulburărilor axiale și de mers este necesară nu numai anamneza și examinarea obiectivă, ci și efectuarea unor teste auxiliare, pe cât este posibil în starea când tratamentul simptomatic are efect optim („on”) și la epuizarea acestuia („off”).

Evaluarea clinică a mersului implică examinarea inițierii și menținerii lui. Aprecierea înălțimii pașilor (care deseori este redusă în BP) permite estimarea riscului de lovire accidentală de obstacole. Pentru evaluarea episoadelor de blocaj motor este necesară utilizarea unei traiectorii standard cu toate circumstanțele ce pot provoca freezing-ul: inițierea mersului, mersul în spațiu deschis, mersul în spațiu îngust, întoarcerea rapidă la 360 grade și mersul în timpul efectuării unor sarcini duble. Cabinetele consultative sunt, de obicei, prea mici pentru a evalua corect mersul, specialiștii în kinetoterapie fiind de un mai mare folos prin examinarea pacienților în încăperi mai spațioase și mai bine echipate. De asemenea, trebuie observat efectul unor strategii compensatorii, de exemplu pacientul este rugat să pășească peste piciorul întins al examinatorului.

Evaluarea clinică a echilibrului trebuie să includă analiza tuturor componentelor unui spectru normal de reacții de echilibru, componentele dinamice fiind mai bine examinate prin teste „funcționale” care mimează circumstanțele cotidiene. De exemplu, echilibrul dinamic poate fi evaluat prin adresarea către pacient cu rugămintea de a face transferul în fotoliu sau din fotoliu, accentul fiind pus pe calitatea și siguranța mișcărilor în timpul acestor activități, mai importante decât viteza de executare. Deși executarea

mai lentă este deseori etichetată cu performanțe mai modeste, dizabilitate mai mare și risc mai mare de căderi, pe de altă parte, lentoarea poate reflecta un comportament prudent datorită unui dezechilibru perceput adecvat. Asemenea pacienți pot să efectueze activitățile cotidiene mult mai sigur și cu un risc mai mic de căderi decât pacienții mai rapizi.

Tabelul 2. Examinarea fizică obiectivă a problemelor motorii axiale
(după Bloem B.R. et al., 2007)

Mersul

Dereglări precoce

- Încetinirea mersului
- Reducerea mișcărilor brațelor sau mișcarea asimetrică în timpul mersului
- Accentuarea tremorului în timpul mersului

Dereglări tardive

- Reducerea bilaterală sau absența mișcării brațelor în timpul mersului
- Reducerea înălțimii și lungimii pașilor
- Instabilitate la întoarcere
- Ezitare la inițiere
- Festinație
- Freezing (blocaje motorii)
- Haluce striat în timpul mersului

Echilibrul

Reacții de verticalizare

- Ridicarea de pe scaun/pat din poziție așezată/orizontală

Reacții de susținere

- Testul Romberg

Reacții de anticipare

- Ridicarea obiectelor de pe podea

Reacții de protecție

- Testul de retropulsie
- Testul de propulsie/lateropulsie

Alte sarcini funcționale

- Întoarcerea în pat
- Urcarea scârilor
- Mersul în tandem

Efectuarea simultană a unor sarcini multiple

- Evitarea obstacolelor
 - Mersul cu obiecte în mână
 - Combinații ale acestora
-

Testele expuse mai jos au o valoare importantă în examinarea tulburărilor axiale, de aceea vor fi expuse mai detaliat.

Testul de staționare pe un singur picior este unul relativ simplu, dar care corelează evident cu activitățile vieții cotidiene, de exemplu pacienții cu o afectare ușoară sau moderată a echilibrului își îmbracă cu greu pantalonii.

Mersul în tandem (pacientul este rugat să facă 10 pași de-a lungul unei linii drepte înguste) poate permite deosebirea pacienților cu BP idiopatică (care efectuează acest test foarte bine) de pacienții cu o formă de parkinsonism atipic, care fac unul sau mai mulți pași lateral de linie (Abdo W.F. et al., 2006).

Un alt test folosit pe larg pentru a analiza răspunsul postural reactiv și de protecție este testul de retropulsie. Examinatorul (stând în spatele pacientului) trage brusc de umerii pacientului. Persoanele sănătoase răspund prin flexia trunchiului posterior de la șolduri, prin întinderea brațelor (ca o „contragreutate”) și, dacă este necesar, prin efectuarea unuia sau a doi pași posterior (reacție de salvare). Subiecții sănătoși fac, de obicei, doi pași de corecție, deși, ocazional, persoanele cu un echilibru de altfel perfect pot efectua mai mulți pași. Aceste reacții posturale sunt adesea lente la pacienții parkinsonieni, iar pașii lor sunt prea mici și prea lenți. La pacienții cu tulburarea severă a echilibrului aceste reacții de protecție lipsesc și chiar pot cădea în brațele examinatorului. În executarea acestui test este importantă evitarea erorilor frecvente, cum sunt tragerea cu o forță insuficientă, menținerea picioarelor prea apropiate sau prea depărtate ori faptul că pacientului i se permite să se aplece anterior înainte de retropulsie (Munhoz R.P. et al., 2004). Este important de menționat și faptul că testul de retropulsie oferă informație despre performanțele posturale, dar nu este un predictor al căderilor în viața cotidiană (Bloem B.R. et al., 2001).

Blocajele motorii (freezing în timpul mersului)

Freezing-ul (sau blocajele motorii) este unul dintre simptomele cel mai puțin înțelese în maladia Parkinson, fiind o tulburare unică de mers în care pacientul este incapabil să inițieze sau să continue mersul (Fahn S., 1995; Giladi N. et al., 1992; Giladi N., 2001). Blocajele motorii perturbază grav echilibrul și sunt una din cauzele căderilor în BP, la pacienții cu BP avansată și cu expunere îndelungată la L-dopa, prevalența lor variind între 20 și 60% din cazuri (Bloem B.R. et al., 2004; Shoulson I. et al., 2002).

În timpul blocajelor motorii (freezing – înghețare) pacienții simt în mod brusc și fără avertizare că „picioarele sunt lipite de podea”. Uneori acestea se pot manifesta și prin mersul cu pași mărunți, cu tremor pe loc, în încercarea de a le depăși sau prin imposibilitatea de a începe sau continua mersul. Fenomenul de festinație, când în timpul mersului pașii devin tot mai rapizi și mai mici, este observat la pacienții sever afectați și probabil reflectă o formă de blocaje motorii. Majoritatea episoadelor sunt de fapt scurte, pot apărea în perioadele atât „off”, cât și „on”, au o durată tipică de câteva secunde, rareori mai mult de 30 de secunde, deseori sunt asimetrice și pot apărea doar într-un picior.

Deoarece blocajele motorii constituie o tulburare episodică a mersului, pacienții se adaptează cu greu la acestea, astfel rezultând cu căderi frecvente (de obicei înainte). Riscul de căderi este mai mare la pacienții care încearcă să le „depășească” în mod activ, din care motiv este necesar ca pacienții să fie instruiți să aștepte până la dispariția lor. Durata și tipul blocajului motor sunt aparent asociate cu o anumită stare mintală a pacientului: dacă pacientul încearcă să depășească blocul, episoadele de freezing devin mai scurte și par mai dinamice (Schaafsma J.D. et al., 2003).

Au fost descrise cinci tipuri de blocaje motorii: ezitarea la inițierea mersului, ezitarea la întoarcere, ezitarea în spațiile strâmte, ezitarea la destinație și ezitarea în spațiu deschis (Schaafsma J.D. et al., 2003). Cele mai frecvente situații de apariție sunt ezitarea la întoarcere și ezitarea la inițiere. Deși situațiile stresante care limitează spațiul sau timpul (de exemplu, în ascensor sau la traversarea unei străzi aglomerate înainte de a se schimba culoarea semaforului) agravează blocajele motorii, stresul emoțional moderat le ameliorează, astfel că acestea nu se manifestă în timpul consultației medicale. La pacienții cu BP blocajele motorii se pot manifesta și în stadiile precoce ale bolii fără tratament cu levodopa, dar, de obicei, sunt ușoare și tranzitorii. La pacienții în stadiile avansate și care suferă de fluctuații motorii acestea se manifestă mai des în faza „off”, întoarcerea fiind un factor declanșator important. Factorii de risc pentru apariția blocajelor motorii sunt prezența rigidității, bradikinezia, instabilitatea posturală și durata îndelungată a maladiei, și invers, prezența tremorului la debutul bolii este asociată cu un risc mai mic de blocaje motorii (Giladi N. et al., 2001).

În afară de boala Parkinson, în cadrul maladiilor însoțite de sindrom parkinsonian, blocajele motorii se întâlnesc și în paralizia supranucleară progresivă, parkinsonismul vascular, hidrocefalia normotensivă și atrofia multisistemică. Factor S.A. și coautorii au urmărit pacienți cu simptome inițiale de freezing pentru o perioadă de la 6 până la 16 ani și au depistat că aceștia au dezvoltat pe parcursul timpului degenerare palidonigroluysiană, demență cu corpi Lewy, paralizie supranucleară progresivă și degenerescență cortico-bazală, sugerând astfel că blocajele motorii pot fi semne inițiale în diferite afecțiuni (Factor S.A. et al., 2006).

Patogenia blocajelor motorii nu este pe deplin cunoscută, fiind sugerat faptul că la baza disfuncției stă incapacitatea de a executa un act motor programat complex ca răspuns la un plan stabilit de acțiune. Studiile de activare cerebrală sugerează că cortexul medial frontoparietal, inclusiv aria motorie suplimentară, este un centru crucial pentru locomoția bipedă și afectarea circuitului ganglioni bazali-talamus-arie motorie suplimentară poate fi implicată în patogenia blocajelor motorii la pacienții cu boala Parkinson. Un studiu recent (Amboni M. et al., 2008) a analizat relația blocajelor motorii în legătură cu disfuncțiile frontale și a susținut ipoteza că blocajele motorii din starea „on” sunt asociate cu disfuncția cognitivă frontală, iar severitatea episoadelor este legată de severitatea dereglărilor cognitive.

Căderile

O cauză importantă a influenței negative asupra calității vieții este legată de căderi și de traumatisme asociate. Căderile la pacienții cu BP sunt rezultatul unei patofiziologii complexe și multifactoriale, cu implicarea a numeroși factori intrinseci, în relație cu pacientul (de exemplu, prezența tulburărilor de echilibru, și extrinseci sau de mediu (de exemplu, o podea alunecoasă). Unii factori sunt specifici pentru BP, alții, însă, sunt aplicabili pentru oricare vârstnic. Un exemplu în acest sens sunt benzodiazepinele sau consumul zilnic de alcool, care pot agrava riscul de căderi în BP (Gray P. et al., 2000), sau prezența dereglărilor vizuale (pacienții parkinsonieni sunt în mod deosebit dependenți de aferențele vizuale pentru a ameliora performanțele motorii, Azulay J.P. et al., 1999).

De fapt, căderile sunt rare în primii doi ani de evoluție în BP idiopatică, iar în cazul apariției lor trebuie evaluată posibilitatea și a altor diagnosticuri, inclusiv paralizia supranucleară progresivă (când pacienții cad

pe spate, deseori parcă „spontan”), degenerescenta cortico-bazală, atrofia multisistemică (unde căderile sunt datorate sincopei), parkinsonismul vascular sau demența cu corpi Lewy. Majoritatea pacienților cu BP suferă de căderi recurente după 5-10 ani de la debutul maladiei; astfel, căderile tind să fie o caracteristică tardivă a maladiei, mai ales dacă este prezent tipul predominant tremorigen. În momentul apariției căderilor pacienții sunt, de obicei, moderat afectați (în jurul stadiilor Hoehn și Yahr 2,5-3), adică nu numai că sunt instabili și cu un mers nesigur, dar și suficient de mobili pentru a cădea. În stadiile tardive ale bolii căderile diminuează din cauza progresării maladiei și a imobilizării (Bloem B.R. et al., 2007).

La pacienții parkinsonieni deseori se remarcă frica de a cădea, care conduce la limitarea activităților vieții cotidiene, la pierderea contactelor sociale și, respectiv, la scăderea calității vieții (Adkin A.I. et al., 2003). Limitarea activității fizice este însoțită de osteoporoză, care, la rândul său, sporește riscul fracturilor la următoarele căderi.

Traumatismele legate de căderi sunt frecvente în BP, mai des fiind observate echimozele decât fracturile, posibil din cauză că pacienții parkinsonieni merg încet și stau la domiciliu, unde covoarele pot diminua impactul cu podeaua. Riscul de fracturi de femur este deosebit de înalt la pacienții demenți, dar mai redus (fapt interesant!) la pacienții cu depresie cronică, posibil din cauză că acești pacienți sunt mai puțin mobili. Apariția fracturilor este favorizată și de osteoporoză concomitentă (cauzată de imobilizare și hiperhomicistinemie indusă de levodopa) (Sato Y. et al., 2005).

O altă consecință serioasă a căderilor este imposibilitatea de a se ridica. Când pacienții stau la podea timp îndelungat, poate apărea deshidratarea, escarele, rhabdmioliza, hipotermia sau pneumonia, uneori cu sfârșit letal. Alte consecințe negative legate de imobilizare sunt constipația și calitatea proastă a somnului. Luând în considerare toate aceste consecințe, nu este surprinzător faptul că căderile în BP sunt deseori asociate cu depresia (Schrag A. et al., 2001).

Prognosticul general la pacienții cu tulburări de mers și de echilibru este destul de rezervat. Apariția problemelor de mers și de echilibru în BP avansată este însoțită și de apariția altor manifestări dizabilitante ale maladiei, ca demența și disfagia (Alves G. et al., 2006). Din momentul apariției căderilor repetate, supraviețuirea medie a pacienților cu BP atinge circa șase ani și nu diferă de alte sindroame akinetico-rigide cu un prognostic

mult mai rezervat. Chiar și la subiecții vârstnici sănătoși, tulburările subtile ale mersului reprezintă un semn pentru declinul cognitiv ulterior și pentru bolile cardiovasculare (Marquis S. et al., 2002). Tulburările de mers sunt asociate cu o reducere a supraviețuirii, care poate fi atribuită unei combinații între căderile fatale, reducerea performanței cardiovasculare și decesul din cauza patologiei de bază (Wilson R.S et al., 2002).

BIBLIOGRAFIE

1. Abdo WF et al. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:322-326
2. Adkin AI et al. Fear of falling and postural control in Parkinson disease. *Mov Disord* 2003, 18:496-502
3. Alves G et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2006, 21:1123-1130
4. Amboni M et al. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson disease. *Mov Disord* 2008, 23(3):395-400
5. Azher S.N., Jankovic J. Camptocormia: Pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005, 65:355-359
6. Azulay JP et al. Visual control of locomotion in Parkinson disease. *Brain* 1999, 122:111-120
7. Ballanger B et al. „Paradoxical kinesis” is not a hallmark of Parkinson disease, but a general property of the motor system. *Mov Disord* 2006, 21(9):1490-1495
8. Bloch F et al. Parkinson disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:1223-1228
9. Bloem BR et al. Falls and freezing of gait in Parkinson disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004, 19:871-884
10. Bloem BR et al. Parkinson disease-Related Gait, Posture and Balance Disorders. In *Parkinsonism and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam 2007, 159-180
11. Bloem BR et al. Prospective assessment of falls in Parkinson disease. *J Neurol* 2001, 248:950-958
12. Broussolle E, Krack P, Thobois S, et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007; 22: 909-14
13. Carr J. Tremor in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002, 8:223-234
14. Charcot JM. *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière*. Paris, Delahaye, 1872-1883
15. Chaudhuri K.R. et al. The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study. *Mov Disord* 2007, Vol.

16. Cincă I, Blandra R, Șerbănescu Al., Ninosu N. Patologia extrapiramidală, din Tratat de neurologie sub redacția Arseni C., Editura Medicală 1981, vol III, partea 1, cap V, p. 525-789
17. Colosimo C. Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord* 1998, 13:607-609
18. Djaldetti R et al. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson disease: characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 1999, 14:443-447
19. Factor SA et al. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. *Neurology* 2006, 66:411-414
20. Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol* 1995, 67:53-63
21. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinsons disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-163.
22. Fishman P. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2008, 23 (2):168-173
23. Fitzpatrick R et al. Health related quality of life in Parkinson disease: a study of outpatient clinic attenders. *Mov Disord* 1997, vol 12, 6:916-922
24. Ghaemi M et al. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson disease: a multitracer Positron emission tomographic study. *Mov Disord* 2002, 17:782-788
25. Giladi N et al. Motor blocks in Parkinson disease. *Neurology* 1992, 42:333-339
26. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-21
27. Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 2001, 87:191-197
28. Goetz C. et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Movement Disorders* 2004, Vol. 19, 9: 1020-1028
29. Gray P et al. Fall risk factors in Parkinson disease. *J Neurosci Nursing* 2000, 32:222-228
30. Hallet M. Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs. *Adv Neurol* 2003, 91:19-28
31. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42
32. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2008;79:368-376
33. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Motor Symptoms in Parkinson disease. In Koller WC ed. *Handbook of Parkinson disease*. Marcel Dekker publ New York 2nd edition 1992, 129-157
34. Josephs KA et al. Benign tremulous Parkinsonism. *Arch Neurol* 2006, 63:354-357

35. Kompoliti K et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998, 55:957-961
36. Lakke JPWF. Axial apraxia in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 1985, 69:37-46
37. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson disease. *Lancet* 2009, 373:2055-66
38. Lees AJ et al. Kinesigenic foot dystonia as a presenting feature of Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:885
39. Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord* 2007; 22: 813-21
40. Litvan I et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele Richardson Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61:615-620
41. Louis E et al. Mild parkinsonian signs are associated with lower olfactory test scores in the community-dwelling elderly. *Mov Disord* 2008, 23(4):524-530
42. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage* 2002; 17: 688-99
43. Marquis S et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002, 59:601-606
44. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of the stereotaxic surgery in Parkinson disease. *Brain* 1994, 117:877-897
45. Martin JP. Curvature of the spine in post-encephalitic parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965, 28:395-400
46. Munhoz RP et al. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson disease. *Neurology* 2004, 62:125-127
47. Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson disease. *J Neurol* 2006, (Suppl 7): 27-32
48. Quinn NP. Disproportionate antecollis in multiple system atrophy. *Lancet* 1989, 1:844
49. Peto V. et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson disease. *Quality Life Res* 1995, 4:241-248
50. Raethjen J et al. Provocation of parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2008, 23(7):1019-1023
51. Sato Y et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson disease. *Am J Med* 2005, 118:1250-1255
52. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391-8
53. Schieppati M et al. Free and supported stance in Parkinson disease. *Barin* 1991, 114:1227-1244
54. Schrag A et al. What contributes to depression in Parkinson disease? *Psychol Med* 2001, 31:65-73
55. Schwab RS, England AC. Projection Technique for Evaluating Surgery in Parkinson's Disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, editors. *Third Symposium on Parkinson's Disease*. Edinburgh: E and S Livingstone; 1969. p. 152-157

56. Shoulson I et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002, 51:604-612
57. Ștefanache F et al. *Neurologie*. Editura Litografia UMF Iași, 1997
58. Thanvi B et al. Vascular Parkinsonism-an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005, 34:114-119
59. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 468-73
60. Wilson RS et al. Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology* 2002, 58:1815-1819
61. Wu RM et al. Parkin mutations and early onset parkinsonism in a Taiwanese cohort. *Arch Neurol* 2005, 62:82-87
62. Yassa R et al. The Pisa syndrome (or pleurothotonus): prevalence in a psychogeriatric population. *Biol Psychiatry* 1991, 29:942-945
63. Голубев В.Л., Левин И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М. Мед пресс, 2000, 421 с.

Capitolul 4.

SIMPTOMATOLOGIA BOLII PARKINSON. MANIFESTĂRILE CLINICE NONMOTORII

(coautor D.Țiple)

Deși semnele motorii clasice ale bolii Parkinson își continuă rolul crucial în drama clinică a maladiei, în ultimii ani atenția cercetătorilor a fost orientată tot mai mult spre un ansamblu de caracteristici surprinzător de variate, care au foarte puțin în comun cu funcția motorie (Pfeiffer R.F., Bodis –Wollner I., 2005).

Prezența tulburărilor nonmotorii a fost recunoscută de însuși James Parkinson, însă extinderea și diversitatea lor abia acum începe să fie apreciată pe deplin. Este realizat și faptul că simptomele nonmotorii nu numai că pot precede apariția trăsăturilor motorii, uneori cu ani de zile, ci și reprezintă sursa dominantă de disfuncție și dizabilitate în BP avansată, fiind pe deasupra și o povară economică considerabilă (Chaudhuri K.R. et al., 2006).

Caracteristicile nonmotorii ale BP convențional pot fi divizate în câteva categorii: tulburări vegetative, psihice, senzitive (inclusiv algice) și tulburări de somn.

Tabelul 3. Complexul simptomelor nonmotorii
(după Chaudhuri K.R. et al., 2006)

Simptome neuropsihi- atrice	Depresie, apatie, anxietate Anhedonie Deficit de atenție Halucinații, iluzii Demență Comportament obsesiv (de obicei indus medicamen- tos), comportament repetitiv Confuzie Delir (poate fi indus medicamentos) Atacuri de panică
--	--

Tulburări de somn	Sindromul picioarelor neliniștite și al mișcărilor periodice în timpul somnului Tulburarea comportamentului în timpul somnului REM și pierderea atoniei REM Tulburări motorii nelegate de somnul REM Somnolență diurnă excesivă Vise intense Insomnie Deregări de respirație în timpul somnului
Tulburări vegetative	Deregări de micțiune Chemări imperioase Nocturie Chemări frecvente Transpirații Hipotensiune ortostatică (HO) Căderi legate de HO Durere „în umerăș” Deregări sexuale Hipersexualitate (probabil, indusă medicamentos) Impotență erectilă Uscăciunea ochilor
Tulburări gastrointestinale (se includ în cele vegetative)	Sialoree Ageuzie Disfagie Reflux, vomă Grețuri Constipație Eliberarea incompletă a intestinului Incontință fecală
Simptome senzitive	Durere Parestezii Deregări olfactive
Alte simptome	Oboseală Diplopie Vedere încețoșată Seboree Pierdere ponderală Adaos ponderal (posibil indus medicamentos)

1. Tulburările vegetative

A. Tulburări cardiovasculare

Cea mai recunoscută dereglare a funcției cardiovasculare în BP este hipotensiunea ortostatică (HO), unii autori prezentând o incidență de 58%. Este important faptul că nu toți indivizii cu HO se prezintă cu acuze (Senard J. et al., 1997). Într-un studiu, 58% din 91 de pacienți au manifestat o scădere a presiunii sistolice de minim 20 mm Hg, însă simptomatici au fost doar 20%, restul 38% fiind asimptomatici.

Mentținerea tensiunii arteriale (TA) în ortostatism este rezultatul reglării eficiente a rezistenței vasculare periferice și a volumului intravascular adecvat, iar pacienții cu BP prezintă o insuficiență funcțională a porțiunilor simpatice și parasimpatice ale sistemului nervos vegetativ.

Ca rezultat al acțiunii simpatice micșorate, este compromisă vasoconstricția, una dintre cauzele fundamentale ale HO la acești bolnavi. La fel, este redus și volumul intravascular, acesta fiind rezultatul comun al pierderii excesive de Na și al anemiei. Pierderea excesivă de Na se produce din cauza reducerii eliberării de renină, diminuând, astfel, reabsorbția renală de Na și micșorând presiunea natriemică. Anemia este rezultatul micșorării secreției de eritropoetină de către rinichi, favorizând reducerea volumului circulant. Astfel, HO la bolnavii cu BP este rezultatul combinat al insuficienței vasoconstricției periferice, cât și al reducerii volumului intravascular (Cherif A., 1991, Senard J.M., 1998).

O concepție eronată, dar frecvent întâlnită, este și faptul că HO în BP este considerată exclusiv o consecință a tratamentului, însă aceasta poate fi prezentă și la indivizii care nu au primit niciodată tratament farmacologic (Goldstein D.S., 2006). Medicația antiparkinsoniană poate, totuși, amplifica orice modificări ortostatice existente anterior la pacienții respectivi. Deși amețeala posturală este cel mai frecvent simptom la pacienții cu HO, pot apărea o varietate de alte senzații, de exemplu dereglări de vedere, dificultăți de gândire, cefalee sau durere dorsală la scăderea presiunii arteriale.

Durerile cervicale de tip „umeras” (cu afectarea regiunii suboccipitale și a umerilor) diferă de alte tipuri de dureri cu sediul similar prin manifestarea lor exclusiv în ortostatism. Acestea cedează rapid în poziție orizontală, când cifrele TA revin la normal. Algiile pectorale centrale, sugestive

pentru angina pectorală, pot fi, de asemenea, o manifestare a HO, fiind determinate de ischemia mușchilor cutiei toracice. Disconfortul muscular lombo-sacral și gluteal, și, uneori, claudicația intermitentă pot fi simptome ale hipoperfuziei medulare. Oliguria relatată pe parcursul zilei în ortostatism este rezultatul micșorării presiunii de perfuzie renală. Acest gen de oligurie este uneori dificil de diferențiat de dereglările urinare cauzate de tulburările sfincterului uretral, determinat de leziunile medulare superioare. Poliuria nocturnă, însă, condiționată de restabilirea cifrelor TA în poziție orizontală, poate să clarifice stările respective.

La pacienții cu BP a fost raportată și hipotensiunea postprandială sau indusă de exerciții, deși aceasta se manifestă mai des la pacienții cu atrofie multisistemică. Hipotensiunea postprandială poate apărea peste 15 minute după masă și persistă până la 3 ore. Alimentația abundentă, bogată în glucide, este un trigger deosebit, iar pacienții vârstnici au un risc mai mare de apariție a hipotensiunii postprandiale (Pfeiffer R.F., 2007).

Studiile patologice, cât și cele imagistice au demonstrat pierderea inervației simpatice cardiace la majoritatea indivizilor cu BP, spre deosebire de pacienții cu atrofie multisistemică, la care imagistica cardiacă simpatică este în mod tipic normală. Aceste dereglări sunt prezente în mod virtual la toți pacienții parkinsonieni cu HO simptomatică, dar și la 50% dintre indivizii asimptomatici.

Adițional manifestărilor clinice de insuficiență a reglării simpatice (vertij postural, sincope), rezultatele metodelor complementare de cercetare demonstrează diminuarea ortostatică a TA (proba ortostatică) și valori scăzute ale probei cu efort izometric (proba cu efort fizic izometric, respectiv). La fel, probele vegetative cardiovasculare (proba cu respirație lentă profundă, proba 30/15, proba Valsalva), care testează nivelul segmentar de reglare a sistemului nervos vegetativ (SNV), demonstrează valori scăzute ale acestor indici, ceea ce permite confirmarea dereglării controlului segmentar cu insuficiența reglării inervației parasimpatice (Ludin S.M. et al., 1987). Testele vegetative contribuie la determinarea localizării și extinderii tulburărilor cardiovasculare. Răspunsul la manevra Valsalva, în decursul căreia presiunea intratoracică crește până la maximum 40 mmHg, depinde de integritatea totalității căilor baroreflexe (Mathias C.J., 2003). Conform unor autori, cel puțin unul dintre testele vegetative cardiovasculare utilizate prezintă valori patologice la 62% dintre pacienții investigați (Zakrzewska-Pniewska B. et al., 2003). În general,

utilizarea testelor electrofiziologice noninvazive este necesară pentru evaluarea implicării patologice a sistemelor simpatic și parasimpatic în afecțiunile extrapiramidale, fiind utilă și în diagnosticul diferențial al sindroamelor parkinsoniene (Haapaniemi T. et al., 2001).

În continuare prezentăm și rezultatele unui studiu, realizat în clinica noastră și care vizează funcțiile vegetative la pacienții parkinsonieni.

Studierea sistemelor cardiovascular și respirator a fost determinată de faptul că activitatea cardiacă și respiratorie constituie funcțiile de bază vitale ale organismului, acestea fiind compromise la contingentul de pacienți cu BP. Degenerarea neuronală cu prezența corpiilor Lewy în structurile vegetative centrale (hipotalamus, locus coeruleus, nucleul dorsal al nervului vag, nucleul ambiguu), cât și în cele periferice (coloana de celule intermediolaterală din măduva spinării, neuronii simpatici pre- și paravertebrali) explică parțial patogeneza disfuncțiilor menționate.

În general, funcțiile sistemului nervos vegetativ sunt evaluate în practica clinică prin studiul reflexelor cardiovasculare, care prezintă variațiile frecvenței cardiace și a TA în diferite situații de testare. Testele vegetative de rutină, direcționate predominant la evaluarea sistemului nervos vegetativ, cardiovascular, sunt un marker al disfuncției vegetative difuze (Mathias C., 2003), fapt ce a permis de a considera rezultatele obținute la testarea cardiovasculară drept indice al statutului funcțional vegetativ comun.

Variabilitatea ritmului cardiac, analizată în baza înregistrării electrocardiografice, se consideră a fi un predictor al aritmiei cardiace și mortalității în boala ischemică a cordului (Haapaniemi, 2001). Fiind mai puțin adaptate la afecțiunile neurologice degenerative, aceste măsurări au furnizat date despre diminuarea variabilității standarde a intervalelor R-R în BP (Mastrocola C. et al., 1999). Variabilitatea ritmului cardiac în timpul respirației normale și reactivitatea cardiacă la modificările posturale se datorează activității parasimpatice, acestea fiind abolite de către leziunile vagale și atropină (Meco G. et al., 1991).

Perturbările vegetative cardiovasculare la pacienții incluși în studiul respectiv au fost dominate de manifestări ale HO, fenomen exprimat în majoritatea cazurilor prin lipotimii ortostatice (la 67% dintre bolnavi cu BP) și sincope ortostatice (la 8% dintre bolnavi cu BP), constatare care corelează cu rezultatele studiilor publicate de mai mulți autori (Meco G. et al., 1991; Wenning G. et al., 1999).

Rezultatele studiului nostru au confirmat prezența modificărilor reflexelor cardiovasculare la pacienții cu BP. Mulți autori au demonstrat modificări ale variabilității ritmului cardiac pe parcursul respirației normale sau lente profunde (Umaiorubahan M. et al., 2004), fapt constatat și în studiul nostru, unde 68% dintre pacienții cu BP au prezentat valori patologice la proba cu respirație lentă profundă. Cât despre sistemul parasimpatic în particular, proba 30/15 s-a dovedit a fi cea mai sensibilă metodă ce reflectă deficitul de adaptare ritmogenă și starea controlului exercitat de către nervul vag asupra inimii, evidențiind cea mai înaltă rată de valori patologice la bolnavii cu BP (în 70% dintre cazuri), cât și cea mai evocatoare probă în distingerea grupelor de pacienți cu BP și parkinsonism vascular.

Rezultatele obținute pentru pacienții cu forma tremblantă au demonstrat indici, ce denotă o funcție vegetativă mai intactă la acești pacienți. Probele vegetative cardiovasculare care reflectă funcția parasimpatică (proba cu respirație lentă profundă, proba 30/15, proba Valsalva) au scos în evidență indici patologici sau la limita de frontieră pentru pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă și indici plasați la limita de frontieră și normali pentru pacienții cu forma tremblantă a bolii (Țiple D., 2005).

Estimarea funcției vegetative simpatice prin intermediul probelor ortostatică și cu efort fizic izometric a condus la concluzii similare: integritatea funcției vegetative simpatice (valori normale la proba ortostatică și ușor compromise la proba cu efort fizic izometric) la pacienții cu forma tremblantă și perturbarea funcției simpatice (valori de frontieră la proba ortostatică și valori patologice la proba cu efort fizic izometric) la pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă ale bolii. Prin urmare, rezultatele obținute la testarea electrofiziologică sprijină constatarea despre prevalența tulburărilor vegetative cardiovasculare clinice la pacienții, al căror tablou clinic este dominat de componenta akinetico-rigidă a bolii (Țiple D., 2005).

În general, perturbările inervației simpatice și parasimpatice sunt o parte componentă a BP și pot fi evaluate cu ajutorul testelor electrofiziologice noninvazive. Rezultatele studiului nostru demonstrează, că utilizarea testelor electrofiziologice noninvazive pentru evaluarea implicării sistemului nervos simpatic și parasimpatic sunt de o importanță deosebită și pot fi utilizate ca supliment în diagnosticul diferențial al sindroamelor parkinsoniene.

Tot în cadrul tulburărilor cardiovasculare este necesară și menționarea unei prevalențe crescute a insuficienței cardiace, care a fost determi-

nată într-un studiu cross-sectiional al unei baze de date naționale din SUA (Zesiewicz T.A. et al., 2004). Autorii au raportat că prevalența insuficienței cardiace a fost de două ori mai mare la pacienții cu BP, comparativ cu pacienții neparkinsonieni, la aproximativ 20% dintre pacienții parkinsonieni vârstnici fiind stabilit acest diagnostic, comparativ cu 9% din pacienții neparkinsonieni. Deși etiologia prevalenței crescute nu este cunoscută, autorii au presupus influența mai multor mecanisme ca, de exemplu, procesul patologic insuși, tulburările sistemului nervos vegetativ, medicamentele antiparkinsoniene și existența altor comorbidități.

Tratamentul tulburărilor cardiovasculare, în particular al HO în BP, constă din metode nefarmacologice și farmacologice. Măsurile nefarmacologice includ evitarea acțiunilor, situațiilor și substanțelor ce pot induce hipotensiunea: alcoolul, mesele copioase, temperatura înaltă a mediului ambiant, efortul fizic excesiv și schimbarea bruscă a poziției, îndeosebi după clinostatism îndelungat. Ridicarea capătului patului poate reduce hipotensiunea ortostatică la trezire, iar suplimentarea alimentelor cu sare poate crește volumul intravascular, reducând astfel hipotensiunea. Ciorapii elastici aleși individual, preferabil până la brâu, pot fi eficienți în reducerea HO, dar sunt adesea considerați de pacienți și de partenerii lor foarte dificil de îmbrăcat și incomozi de purtat.

Din punct de vedere farmacologic, pot fi folosite următoarele remedii: *fludrocortizona*, un steroid cu proprietăți de reținere a Na, poate fi utilizată pentru mărirea volumului intravascular, în doze de 0,1-0,5 mg/zi; eritropoietina, ce conduce la mărirea numărului de eritrocite și la mărirea viscozității sângelui, în doze de 4000 UI/2 ori/săptămână timp de 6 săptămâni; *midodrina* – agent simpatomimetic α -selectiv cu acțiune directă, capabil să inducă mărirea rezistenței periferice vasculare în doze de 2,5-10 mg/zi; *indometacina* (150 mg) – antiinflamator nesteroidian cu efect inhibitor asupra funcției vasodilatatoare a prostaglandinelor; *somatostatina* (0,2 – 0,4 mg/kg) s/c – cu acțiune asupra vasoconstricției splanhnice; *domperidona* (30-60 mg/zi) – antagonist dopaminergic cu efect de diminuare a vasodilatației induse de dopamină; β -blocante (*propranolol*) – antagoniști ai efectului vasodilatator al catecolaminelor. De notat, însă, că hipertensiunea în clinostatism poate prezenta o problemă dificilă în managementul pacienților tratați de HO.

B. Tulburări gastrointestinale

Manifestările variate ale implicării tractului gastrointestinal în BP cuprind, în mod virtual, întreg tractul digestiv. Încă James Parkinson, în descrierea maladiei, raporta despre tulburările de salivatie, disfagie și constipație la acești pacienți. La apariția tulburărilor digestive pot contribui factori multipli, precum modificarea regimului alimentar, reducerea activității fizice, efectele adverse ale medicației antiparkinsoniene, cât și efectele directe ale maladiei (Pfeiffer R.F., 2007).

Disfuncția orală

În general, s-a considerat că indivizii cu BP au tendința de a avea tulburări dentare. Drept factori responsabili au fost presupuși dereglarea abilității de spălare a dinților, creșterea consumului de dulciuri, acumularea salivei în cavitatea bucală, rigiditatea mușchilor mandibulari și mișcările involuntare ale mandibulei. Două studii formale ale disfuncției dentare au arătat că pacienții cu BP au avut mai puține probleme dentare decât grupul de control după vârstă. Alte rapoarte au descris, însă, la pacienții parkinsonieni probleme mandibulare ca bruxismul, disfuncția articulației temporo-mandibulare și chiar dislocarea mandibulei.

Într-un studiu recent, acumularea salivei în cavitatea bucală și sialoreea au fost recunoscute de 42% dintre cei 545 de indivizi cu BP care au completat un chestionar detaliat al simptomelor nonmotorii (Martinez-Martin P. et al., 2007). Studiile formale au demonstrat că producerea salivei este de fapt micșorată în BP și că sialoreea este consecința diminuării frecvenței de înghițire cu eliminarea salivei la deschiderea gurii. Pentru tratamentul sialoreei la acești pacienți au fost încercate o serie de metode, începând cu astfel de activități simple, ca mestecarea unei gume sau a caramelelor, și finisând cu abordări mai complexe, precum administrarea intraorală sau transdermală a preparatelor anticolinergice sau injecții de toxină botulinică în glandele salivare. Abordările chirurgicale nu au avut, însă, rezultate satisfăcătoare.

Disfagia

Studiile de supraveghere au sugerat că 30-82% dintre pacienții cu BP au dificultăți de deglutiție. Studiile obiective prin intermediul testului modificat cu bariu indică că procentul indivizilor cu tulburări de deglutiție este cu mult mai înalt și poate atinge 97%.

Disfuncția la nivelul cavității bucale, faringelui și chiar a esofagului poate rezulta cu disfagie. Dat fiind faptul că actul de deglutiție implică 26 de perechi de mușchi faringieni și laringieni, nu este surprinzător că dereglările în funcția și controlul limbii și tulburările coordonării faringiene pot conduce la disfagie (Pfeiffer R.F., 2007).

O altă sursă potențială de disfagie la pacienții cu BP este și disfuncția mușchiului cricofaringian. Mușchiul cricofaringian funcționează ca sfîcter esofagian superior și imposibilitatea de a se relaxa adecvat în timpul deglutiției poate deregla abilitatea de înghițire a alimentelor solide, constituind un factor predispozant în formarea diverticulilor Zenker. La unii indivizi cu BP a fost constatată și disfuncția esofagiană drept o cauză a disfagiei. Au fost publicate și rapoarte despre un tablou clinic și patologic asemănător cu acalazia la persoane cu BP.

Referitor la răspunsul disfagiei orofaringiene la tratamentul antiparkinsonian standard literatura prezintă date contradictorii. Disfuncția cricofaringiană a fost tratată cu succes prin miotomie cricofaringiană și injecție de toxină botulinică. Apomorfina a fost raportată să amelioreze disfagia esofagiană în BP și fiind sugerată utilitatea sildenafilului datorită acțiunii sale asupra oxidului nitric.

Disfuncția gastrică

Prelungirea semnificativă a timpului de golire gastrică a fost raportată în multe studii la indivizii cu BP, unii autori înregistrând golirea întârziată de alimente solide la 88% dintre pacienți. Recent a fost raportat și un caz de gastropareză fatală la un pacient cu BP, la care semnele motorii ale maladei erau relativ minore, cu un răspuns bun la tratament, comparativ cu simptomele gastrointestinale progresive, care au și cauzat decesul (Hermanowicz N., 2008). S-a sugerat că gastropareză în BP poate fi responsabilă nu numai de sațietatea precoce, senzația de distensie abdominală, grețuri și pierdere ponderală, ci și de apariția unor complicații motorii ca inactivitatea dozei de levodopa sau întârzierea în începutul acțiunii, deoarece levodopa trebuie să ajungă în intestinul proximal pentru a fi absorbită. Medicamentele dopaminoblocante, ca domperidona, accelerează golirea gastrică, probabil prin acțiunea lor asupra receptorilor dopaminici din mucoasa gastrică. De notat că este necesară evitarea antagoniștilor dopaminergici, ca metoclopramida, care traversează bariera hematoencefalică și pot exacerba disfuncția par-

kinsoniană motorie. Antagoniștii receptorilor serotoninici, cisapride și mosapride, care stimulează eliberarea acetilcolinei în neuronii colinergici din plexul mezenteric, pot, de asemenea, reduce timpul de golire gastrică, deși cisapride are un potențial de cardiotoxicitate. La indivizii cu gastropareză severă refractară a fost folosit cu succes pacemaker-ul gastric, însă acesta nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu BP (Pfeiffer R.F., 2007).

Disfuncția intestinului gros

Constipația în cadrul BP poate avea două cauze principale: dereglarea peristaltismului intestinului gros (constipația de tranzit) și dereglările eliminării rectale (constipația terminală).

Dereglarea motilității intestinului subțire nu a fost studiată în detalii în BP, însă studiile asupra disfuncției intestinului gros au raportat creșterea timpului de tranzit intestinal la 80% dintre pacienții parkinsonieni. O consecință a dismotilității colonului este reducerea frecvenței mișcărilor intestinale, care a fost raportată în numeroase studii ca fiind prezentă la 20-29% dintre pacienți. Dismotilitatea colonică a fost atribuită patologiei din sistemul nervos central (leziunilor nucleului dorsal al nervului vag) și sistemul nervos enteric (prezența corpurilor Lewy în plexul mezenteric al esofagului și al intestinului gros).

Deși rapoartele anterioare au sugerat că constipația în BP corelează cu progresarea maladiei, studiile epidemiologice recente au relevat că constipația poate precede simptomele motorii tipice ale BP, uneori cu câțiva ani.

Evaluarea parametrilor vegetativi ai sistemului gastrointestinal, ca salivarea, disfagia, greața, constipațiile în cadrul studiului despre specificul tulburărilor vegetative din clinica noastră (Țiple D., 2005) a permis constatarea prevalenței lor în special la pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă, deosebind statistic semnificativ aceste grupe de pacienții cu forma tremblantă. Pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă au relatat despre apariția constipațiilor până la sau concomitent cu debutul tulburărilor motorii, date similare raportate și de alți autori (Edwards L.L. et al., 1993), iar pacienții cu forma tremblantă au raportat tendința de dezvoltare a constipațiilor pe parcursul evoluției bolii.

Astfel se poate presupune că pacienții, al căror tablou clinic a fost dominat de componenta akinetico-rigidă, prezintă modificări în sistemul nervos mezenteric chiar în stadiile inițiale ale bolii, conducând la pertur-

barea motilității intestinale precoce în evoluția bolii. Pierderea ponderală a marcat în special pacienții cu forma mixtă, fapt ce ar putea fi explicat prin durata și severitatea mai avansată a bolii (Țiple D., 2005).

Abordările terapeutice ale dismotilității colonice în BP sunt destul de variate, deși există puține studii formale. Multe persoane cu BP suferă de lipsa fibrelor vegetale în alimentație și suplimentarea lor s-a dovedit a ameliora tranzitul intestinal. Dacă fibrele vegetale și cantitatea adecvată de lichide nu sunt eficiente, pot fi adăugate laxative osmotice, ca *lactuloza*, *sorbitolul* și *polietilenglicolul*. Rapoarte unice au descris eficacitatea colinomimetecelor ca *piridostigmina* și *neostigmina* în tratamentul constipației în BP, dar nu au fost întreprinse trialuri formale ale acestor compuși și nici ale altor agenți potențial efectivi, precum *misoprostolul* și *colchicina*. În cazul apariției unor complicații rare ale dismotilității colonice, dar cu pericol vital, așa ca megacolonul, volvulusul și perforarea intestinală, poate fi necesară chiar rezecția chirurgicală a intestinului gros (Pfeiffer R.F., 2007).

Disfuncția anorectală

Disfuncția anorectală este al doilea component mai puțin recunoscut al disfuncției intestinului gros în BP, care, de fapt, poate fi constatat mai frecvent decât dismotilitatea colonică. Aceasta se caracterizează prin efort excesiv la defecație, deseori însoțit de durere și senzație de evacuare incompletă. Studiile sugerează că până la 67% dintre indivizii cu BP suferă de disfuncție anorectală. Baza acestei probleme constă în incapacitatea mușchilor externi ai sfincterului anal și mușchilor puborectali de a se relaxa în timpul defecației, producând astfel o obstrucție funcțională. S-a sugerat că această incapacitate de relaxare este, de fapt, un fenomen distonic și au fost raportate fluctuații în severitate, cu deteriorări în timpul perioadelor „off” și ameliorări în timpul perioadelor „on”. Drept metode suplimentare pentru evaluarea funcției anorectale pot fi utilizate o serie de tehnici ca: manometria anorectală, electromiografia anorectală, ultrasunetul transperineal, dar acestea nu sunt încă pe larg disponibile.

Tratamentul disfuncției anorectale este deocamdată controversat. Laxativele nu corectează problema principală, iar stimularea nervilor sacrali și tehnicile comportamentale ca biofeedback-ul nu au fost examinate în mod specific în condițiile BP. Există unele dovezi fragmentare că medicația dopaminergică poate fi utilă în ameliorarea disfuncției respective. Unii

pacienți parkinsonieni au menționat că actul de defecație este mai ușor în perioadele „on”, iar studiile cu utilizarea manometriei anorectale și electromiografiei au raportat despre ameliorarea funcției anorectale cel puțin la unii indivizi după injectarea subcutanată a apomorfinei. De asemenea, s-a raportat că injecțiile de toxină botulinică în mușchiul puborectal sub ghidare ultasonografică transrectală pot fi efective, însă această abordare terapeutică nu este lipsită de riscuri.

C. Tulburările urologice

Simptomele urinare sunt o sursă frecventă de dificultăți pentru pacienții parkinsonieni, cel mai frecvent raportate fiind chemările imperioase și nocturua, la 56–62%, respectiv (Martinez-Martin P. et al., 2007). Majoritatea studiilor au evidențiat corelația dintre durata și severitatea maladiei și apariția simptomelor urinare. Corijarea terapeutică a lor este importantă nu numai din motivul riscului de complicații infecțioase, cât și din motivul majorării handicapului funcțional în cazul prezenței lor.

În cadrul BP pot fi observate atât simptome iritative, cât și obstructive, deși primele sunt mult mai frecvente. Simptomele urinare nu sunt specifice pentru BP, uneori fiind determinate de o cauză urologică obstructivă la bărbați (adenomul de prostată) sau de sindromul postmenopauzal la femei (insuficiența sfincteriană sau deficitul complianței uretrale pot fi cauza incontinenței).

Simptomele urinare iritative

Simptomele urinare iritative, ca frecvența, chemările imperioase și incontinența urinară, reprezintă 53-83% din simptomele urinare descrise de pacienții parkinsonieni. Aceste simptome sunt determinate de contracția dezinhibată a mușchiului detrusor, care începe a se contracta înainte de umplerea deplină a vezicii urinare. Studiile cu utilizarea testării urodinamice indică că hiperactivitatea detrusorului este prezentă la 45-100% dintre indivizii cu BP care suferă de simptome urinare. Pot fi observate și tablouri clinice mai complexe, cum ar fi obstrucția de evacuare în hipertrofia de prostată combinată cu hiperactivitatea detrusorului.

Dissinergia detrusor-sfincter, manifestată prin contracția simultană a mușchilor detrusor și sfincter extern, poate fi, de asemenea, întâlnită la un procent mic de indivizi cu BP.

Baza tratamentului în caz de hiperactivitate a detrusorului o constituie preparatele anticolinergice, ale căror efecte sunt mediate prin intermediul blocadei receptorilor muscarinici (în principal, subtipurile M_1 și M_2) din mușchiul detrusor (Winge K., Fowler C.J., 2006). Totuși, agentul cel mai pe larg folosit, oxibutinina, în doze de 5-10 mg nictemeral, traversează bariera hematoencefalică, fiind și un blocant neselectiv al receptorilor colinergici, ceea ce poate afecta în mod advers funcția cognitivă, îndeosebi la pacienții vârstnici. Medicamentele noi, așa ca trospiumul, darifenacinul și solifenacinul, au promisiunea de efecte adverse centrale reduse. S-a sugerat că medicamentele care stimulează în mod selectiv receptorii dopaminergici D_2 pot accentua disfuncția urinară iritativă, însă semnificația practică a acestei constatări nu este chiar sigură. Apomorfina (3-8 mg/zi) are efect relaxant asupra sfincterului striat și contribuie la reducerea rezidului postmictițional (Pfeiffer R.F., 2007).

Simptomele urinare obstructive

Deși este responsabilă pentru disfuncția urinară la numai 23-36% dintre persoanele cu BP, dereglarea evacuării urinare este importantă din motivul implicațiilor pentru tratament. Simptomele tipice ale acesteia includ ezitarea și reducerea jetului urinar, dar pot fi prezente și chemări imperioase cu incontinență. Dereglarea evacuării urinare în BP este datorată fie hipcontractilității detrusorului, fie disfuncției sfincterului uretral. Bradikinezia sfincterului, caracterizată prin relaxarea întârziată a sfincterului uretral la inițierea micțiunii, a fost documentată în unele studii la 11-42% dintre pacienți. Deocamdată nu există un tratament farmacologic eficient pentru evacuarea urinară incompletă din cauza hipoactivității detrusorului. Autocaterizarea intermitentă este cea mai efektivă metodă de tratament în această situație. La fel de importantă este identificarea și tratamentul adecvat al cauzelor nonneurologice ale obstrucției de evacuare ca hipertrofia de prostată.

Disfuncția sexuală

Dereglarea funcției sexuale este frecventă la ambele sexe, fiind afectate atât libidoul, cât și performanțele sexuale. Dificultățile în atingerea orgasmului sunt frecvente la ambele sexe, împreună cu un sentiment general de insatisfacție sexuală. Unele studii au raportat la bărbații cu BP sporirea fanteziei sexuale, în pofida prezenței disfuncției sexuale.

Disfuncția erectilă este prezentă la 68-79% dintre bărbații cu BP, însă are tendința de a apărea mai târziu pe parcursul maladiei, spre deosebire de atrofia multisistemică, unde prezintă adeseori trăsătura clinică de prezentare inițială. Sunt date că deficitul de testosteron afectează 20-25% dintre bărbații după vârsta de 60 de ani din populația generală și poate cauza semne și simptome nonmotorii observate și în cadrul bolii Parkinson. Un studiu din anul 2002 a raportat cazurile a 5 pacienți cu BP și cu un nivel scăzut de testosteron și care prezentau simptome nonmotorii refractare la tratament, îndeosebi fatigabilitate, depresie, anxietate și tulburări sexuale. Acest studiu a indicat că la pacienții de sex masculin cu BP deficitul de testosteron este adesea nerecunoscut, fiind totodată la baza simptomelor nonmotorii refractare la tratamentul antiparkinsonian, antidepresant și anxiolitic optimal (Okun M. et al., 2002), în acest sens pacienții fiind asemănători cu cazurile de hipotiroidism nerecunoscut.

Tratamentul disfuncției sexuale este limitat în mare măsură la tratamentul disfuncției erectile la bărbați. Medicamente ca: *sildenafil*, *tadalafil* și *ildenafil* pot fi utilizate cu succes, însă sunt necesare precauții în privința potențialului lor de a induce hipotensiunea ortostatică.

Mai rar sunt utilizate supozitoarele cu *alprostadil* sau administrarea repetată a injecțiilor intracavernoase cu *alprostadil* și *prostaglandină* sintetică E sau combinații cu *fentolamină* și un blocator α -adrenergic. Beneficiile substituției de testosteron la indivizii cu deficit de testosteron și disfuncție erectilă nu sunt încă clar stabilite (Okun M.S. et al., 2006). Au fost publicate rapoarte despre eficacitatea preparatelor dopaminergice ca *apomorfina* și *pergolide* în ameliorarea disfuncției erectile, dar studii definitive lipsesc.

În cadrul BP se poate instala și un comportament sexual aberant sau hiperactiv, dar acesta se consideră mai mult un efect advers al terapiei dopaminergice, decât o consecință a maladiei propriu-zise.

D. Tulburări de termoreglare

Transpirația exagerată sau diminuată este raportată frecvent de indivizii cu BP, afectând până la 64% dintre pacienți, conform datelor unui studiu de supraveghere (Swinn L. et al., 2003). Prezența dereglărilor de transpirație nu corelează în mod necesar cu durata sau severitatea maladiei, iar episoadele de transpirație spontană pot precede diagnosticul de BP.

Hiperhidroza a fost raportată la 29-44% dintre indivizii cu BP. Deși se poate manifesta în întreg corpul, transpirația excesivă deseori predomină în regiunea capului, gâtului sau trunchiului comparativ cu membrele. Acest tip de transpirație a fost interpretat ca un mecanism de compensare pentru dereglarea transpirației în alte regiuni ale corpului. Episoadele de transpirație, apar cel mai des în timpul perioadelor „off” sau în timpul diskineziilor, în timpul nopții și în perioada caldă a anului, uneori obligând pacienții să schimbe lenjeria la fiecare 30 minute sau 1 oră. La acești indivizi deseori sunt prezente și alte simptome de disfuncție vegetativă.

Tratamentul hiperhidrozei în BP poate fi destul de dificil. Dacă episoadele de transpirație, apar în timpul perioadelor „off” sau în timpul diskineziilor, ajustarea adecvată a medicației dopaminergice poate ameliora problema respectivă. Alte intervenții farmacologice ca administrarea blocanților beta-adrenergice, sunt, de obicei, ineficiente. Unii autori sunt de părerea că hiperhidroza capului și gâtului este o reacție compensatorie a dereglărilor de transpirație în alte părți ale corpului și încercările de a reduce sau de a elimina acest patern de transpirație trebuie evitate.

Hipohidroza în cadrul BP a fost mai puțin studiată comparativ cu hiperhidroza. Un studiu de supraveghere a raportat că 26% dintre indivizi, cel puțin uneori, au transpirat în condiții de căldură mai puțin decât alte persoane. Un procentaj mult mai mare – 66% dintre pacienți, a raportat că s-a simțit epuizat cel puțin ocazional pe timp de căldură (Swinn L. et al., 2003). Implicarea extremităților inferioare pare a fi paternul predominant de hipohidroză în BP. Măsurile de tratament la indivizii cu BP cu hipohidroză se limitează la măsurile de evitare a expunerii excesive la căldură, la acești indivizi fiind evitate și medicamentele anticolinergice (Pfeiffer R.F., 2007).

E. Tulburări de respirație

Deși dereglările funcției respiratorii în BP sunt în majoritatea cazurilor legate de disfuncția motorie, implicând musculatura faringiană și a peretelui toracic, este, totuși, comod din punct de vedere conceptual, a le considera drept aspecte ale disfuncției nonmotorii. În BP au fost descrise atât deficite obstructive ale căilor respiratorii inferioare și superioare, cât și dereglări restrictive.

Obstrucția căilor respiratorii inferioare, caracterizată clinic prin wheezing și reducerea ratei de flux expirator, este rară în cadrul BP. Obstrucția

căilor respiratorii superioare se întâlnește mai des, clinic manifestându-se prin stridor. Au fost descrise două tipuri ale obstrucției aeriene superioare: unul cu caracter ritmic, cu o frecvență similară cu cea a tremorului, denumit flutter respirator, și al doilea tip, caracterizat prin modificări bruște și neregulate în fluxul aerian. Pe de altă parte, stridorul poate fi cauzat și de distonia laringiană ca un fenomen de „wearing off” (sfârșit de doză). Există unele date că levodopa poate ameliora obstrucția căilor respiratorii superioare, dar a fost descrisă și deteriorarea bruscă în funcția respiratorie ca o consecință a suspendării brutale a levodopei.

Informația referitor la tratamentul dereglărilor respiratorii în BP este insuficientă. Ajustarea medicamentelor antiparkinsoniene poate ameliora disfuncția care apare ca un fenomen de sfârșit de doză. De asemenea, există unele dovezi că exercițiile și programele de reabilitare pulmonară ameliorează ventilația pulmonară (Pfeiffer R.F., 2007).

Dereglările pulmonare restrictive în BP sunt consecința rigidității și bradikineziei musculaturii peretelui toracic, fiind mai pronunțate în perioadele „off”. Un rol anumit poate avea și oboseala musculară, iar dereglările de postură pot restricționa mecanic ventilația.

Examinarea funcției respiratorii a fost obiectul de cercetare al unui studiu asupra specificului tulburărilor vegetative la pacienții cu BP realizat în clinica noastră (Țiple D., 2005). În pofida faptului că respirația constituie un parametru integral al activității vegetative și motorii, relațiile despre funcția respiratorie în BP sunt relativ slab elucidate în literatura de specialitate, fapt ce a justificat cercetarea și a acestui aspect al bolii.

Analiza indicilor de frecvență, timp, volum și drive (viteza fluxului inspirator sau drive-ul respirator este raportul volumului curent la durata inspirației. Reprezentând cantitatea impulsurilor venite de la centrul respirator bulbar și reflectând indirect puterea de generare a impulsului respirator) (Odobescu S., 2000) al paternului de respirație, au permis evidențierea paternului respirator patologic al pacienților parkinsonieni, care probabil cauzează menținerea nivelului patologic de reglare vegetativă. Specificitatea paternului respirator la pacienții cu BP s-a caracterizat prin: „rigiditatea” frecvenței respiratorii în cursul tuturor situațiilor de testare, majorarea duratei inspirației, expirației și timpului total al unui ciclu respirator, prevalența ratei expirației în durata totală a ciclului respirator, micșorarea volumului curent și total, drive respirator diminuat. Modificările respective

permit deosebirea pacienților cu BP de cei cu parkinsonism vascular, cât și, desigur, de subiecții martori. Depistarea acestor modificări în paternul respirator al subiecților investigați, care nu prezentau acuze la momentul examinării, poate servi drept predictor al eventualelor complicații bronhopulmonare (Tiple D., 2005).

2. Tulburările psihice

Demența

Demența afectează circa 40% sau chiar mai mult dintre pacienții parkinsonieni, incidența ei fiind de șase ori mai mare decât la persoanele sănătoase (Emre M., 2003). Prezența demenței este un predictor important al amplasării în casele de îngrijire și este asociată cu o supraviețuire de durată mai scurtă.

Au fost raportați câțiva factori de risc pentru demență: vârsta la debutul maladiei, severitatea dereglărilor motorii, depresia și trăsăturile neurologice atipice (de exemplu, apariția precoce a insuficienței vegetative, semne simetrice ale bolii, răspuns moderat la tratament și apariția precoce a psihozei) (Emre M., 2003). În mod tipic, demența în BP are profilul unui sindrom disexecutiv, care include dereglarea analizei și a orientării vizuospatiale, a atenției și capacității de planificare, a rezolvării de probleme și a comportamentului orientat spre un scop; unele deficite de limbaj descrise în BP, precum dereglarea fluenței verbale și dificultăți în denumire, pot fi datorate acestei disfuncții executive (Muzerengi Sh. et al., 2007). Totuși, la unii pacienți se poate dezvolta un alt tip de demență, cu amnezie limbică sau hipocampică, aceștia fiind indivizii la care poate coexista BP și boala Alzheimer.

Trei caracteristici patologice explică dereglările cognitive observate în BP: afectarea trunchiului cerebral cu implicarea căii nigrostriate; degenerarea limbică și/sau corticală cu corpi Lewy și patologia concomitentă de tip Alzheimer (Calabresi P. et al., 2007).

Mecanismul care stă la baza tulburărilor mintale este considerat a fi același deficit subcortical dopaminergic care cauzează simptomele motorii. Alte deficite în sistemele monoaminergice ascendente (reducerea concentrației de noradrenalină și serotonină și pierderile neuronale în locus coeruleus și nucleii rafeului) (Calabresi P. et al., 2006), de asemenea, pot avea un rol în apariția dereglărilor cognitive la pacienții parkinsonieni.

Pentru a explica debutul dereglărilor cognitive în BP au fost propuse diferite modele, unul dintre ele fiind modelul clasic paralel. Acesta presupune că deficitul transmisiei dopaminergice stă la baza sindromului dis-executiv, deficitul colinergic cauzează dereglări de memorie, iar deficitul noradrenergic și serotoninergic contribuie la fluctuațiile de atenție și de dispoziție (Calabresi P. et al., 2006).

Diagnosticul demenței în BP este uneori dificil de stabilit, fiind necesar de diferențiat dacă tulburările în domeniile cognitive și în activitățile cotidiene sunt legate de disfuncția cognitivă sau de starea motorie și asocierea depresiei și psihozei. Esențialul în diagnosticul demenței este existența impactului asupra vieții cotidiene din cauza deficitului cognitiv, care depășește impactul cauzat de problemele motorii și vegetative.

Grupul de experți al Societății de Tulburări Extrapiramidale – Movement Disorders Society (Dubois B. et al., 2007) a elaborat unele recomandări pentru diagnosticul demenței la pacienții cu BP. Au fost propuse două niveluri de evaluare, nivelul I reprezentând setul fundamental și minimal de teste necesare pentru diagnostic care permite clinicienilor să stabilească diagnosticul fără a avea vreo experiență neuropsihologică și fără instrumente speciale. Aceste teste sunt ușor de realizat și împreună cu informația oferită de către rude/însoțitori permit confirmarea diagnosticului conform criteriilor stabilite. Nivelul II de evaluare este mult mai detaliat și necesită experiență neuropsihologică și o serie de instrumente relevante. Acest nivel este elaborat pentru studiile de cercetare sau trialurile farmacologice, unde este necesară documentarea eficacității medicamentelor investigate sau poate fi util în cazul în care testele de nivelul I oferă rezultate echivoce.

Algoritmul de diagnostic al demenței în BP la nivelul I (după Dubois B. et al., 2007) este propus a fi următorul:

1. Diagnosticul de BP conform criteriilor Băncii de Date a Societății de Boala Parkinson din Marea Britanie

2. Dezvoltarea BP până la apariția demenței

3. Scorul MMSE mai puțin de 26

4. Deficitele cognitive sunt suficient de severe pentru a afecta activitatea cotidiană

5. Tulburări în cel puțin două din următoarele teste:

- Enumerarea inversă a lunilor, începând cu decembrie sau extragerea repetată a cifrei 7 începând cu 100

- Fluența verbală sau testul de desenare a ceasului
- Desenarea pentagoanelor după MMSE
- Memorizarea celor 3 cuvinte după MMSE

De menționat că prezența apatiei sau a simptomelor depresive, sau a somnolenței diurne excesive sunt în favoarea diagnosticului probabil de demență în BP, iar prezența depresiei majore sau a delirului ori a altor tulburări, care pot cauza dereglări cognitive semnificative, infirmă acest diagnostic.

În aspect de tratament, levodopa are un efect limitat asupra dereglărilor cognitive în BP, uneori fiind chiar cauza confuziei și psihozei la pacienții demenți. Unele medicamente antiparkinsoniene, ca anticolinergicele, amantadina, antidepressivele triciclice și benzodiazepinele, pot interfera cu funcțiile cognitive și pot agrava demența, de aceea poate fi necesară anularea lor (Horstink M. et al., 2006).

Există unele date că inhibitorii colinesterazei sunt utili în tratamentul demenței în BP. Rivastigmine (până la 12 mg/zi) este, probabil, eficient în ameliorarea funcției cognitive și a simptomelor comportamentale la pacienții cu BP și demență sau cu boala corpilor Lewy, însă efectul este modest și poate conduce la exacerbara tremorului. Donepezil este, probabil, eficient în ameliorarea funcției cognitive la pacienții cu BP și demență, însă cu efect minimal. În prezent nu sunt date suficiente pentru a susține sau a nega beneficiul piracetamului în BP cu demență. Eficacitatea modulatorului receptorilor de glutamat memantine rămâne, de asemenea, să fie dovedită pe viitor.

Psihoza și halucinațiile vizuale

Halucinațiile vizuale sunt cel mai frecvent simptom psihotic în BP, fiind, de obicei, bine formate, din oameni sau animale și mai rar din obiecte neînsuflețite; în stadiile avansate ale bolii pot apărea de mai multe ori pe parcursul zilei. Inițial halucinațiile sunt tranzitorii, vespérale sau nocturne, iar durata scurtă, simțul critic și caracterul habitual explică toleranța cel mai adesea bună, fără reacție anxioasă.

Evoluția halucinațiilor este variabilă, uneori ele pot însoți un episod confuzional, fiind consecința unui factor declanșator (schimbarea regimului terapeutic, anestezia, o infecție intercurrentă, un traumatism etc.). Numeroase medicamente cu activitate anticolinergică (nu numai antiparkin-

soniene, ci și antidepresive triciclice sau preparatele utilizate în tratamentul dereglărilor de micțiune, cum este oxibutinina) și agoniștii dopaminergici sunt adesea responsabili de confuzie la subiecții din grupa de risc. Halucinațiile auditive, tactile, olfactive și gustative sunt foarte rar observate și apar, de obicei, împreună cu halucinațiile vizuale. Pe de altă parte, halucinațiile în asociere cu demența și un sindrom parkinsonian evocă diagnosticul de boală cu corpi Lewy.

Simptomele mai sinistre, ca ideația paranoidă și delirul, sunt rar întâlnite, însă devin mai frecvente pe măsura progresării maladiei, iar apariția lor se presupune a fi o consecință a medicației antiparkinsoniene (psihoza medicamentoasă). Prevalența psihozei este variabilă după diferiți autori, însă studiile clinice cu pacienții sub influența tratamentului dopaminergic sugerează cifre de 25-30%.

Delirul este caracterizat printr-o tulburare a conștienței cu dereglări de atenție, tulburări cognitive sau perceptiv neexplicate de demența preexistentă, toate instalate în decurs de ore sau zile. Ideile delirante sunt cel mai des paranoide, în particular cu teme de persecuție.

Datorită rolului posibil al tratamentului antiparkinsonian în inducerea psihozei, se recomandă în primul rând excluderea preparatelor cauzale. Ca primă linie de acțiune se recomandă excluderea sau reducerea antidepresivelor și anxioliticelor, eventual reducerea medicamentelor antiparkinsoniene, în primul rând a anticolinergicilor, amantadinei și, în sfârșit, a agoniștilor dopaminergici. În unele cazuri psihoza poate fi indusă și de infecții sau dereglări metabolice, care trebuie identificate prompt și tratate corespunzător.

Uneori poate fi necesar tratamentul suplimentar cu antipsihotice atipice. *Clozapine*, a cărei eficacitate este dovedită, poate fi recomandată în acest scop, dar necesită monitorizare atentă din cauza efectelor adverse rare, însă severe, precum agranulocitoza. Deși eficacitatea sa este studiată insuficient, o altă opțiune este și *quetiapine*, fiind mai sigură și fără necesitate de monitorizare. *Olanzapine* și *risperidone* nu sunt recomandate din cauza agravării stării motorii la pacienții parkinsonieni. Inhibitorii colinesterazei *rivastigmine* și *donepezil* au fost raportați că ameliorează psihoza la pacienții cu BP, în câteva cazuri fiind observată agravarea motorie, împreună cu alte efecte adverse ca exagerarea tremorului, greața sau voma (Miyasaki J.M. et al., 2006; Horstink M. et al., 2006).

Depresia

Depresia este adeseori considerată cea mai frecventă problemă psihologică care afectează persoanele cu BP. Majoritatea studiilor plasează incidența depresiei la aproximativ 40-50% dintre pacienți. Prezența dereglărilor motorii în BP poate face destul de dificil diagnosticul depresiei concomitente, iar dereglările cognitive pot confunda și mai mult tabloul. Depresia poate precede apariția disfuncției motorii în BP, uneori cu ani de zile. Indivizii cu progresarea rapidă a BP au un risc sporit de apariție a depresiei și studiile recente indică că ea este un contribuitor important la dizabilitatea în BP (Burn DJ, 2002). Majoritatea cercetătorilor atribuie depresia modificărilor neurochimice, implicând căile serotoninergice, adrenergice, dar și dopaminergice. Depresia în BP se poate prezenta și ca un fenomen de sfârșit de doză, cu agravare în perioadele „off” și ameliorare considerabilă a dispoziției în perioadele „on”.

Tratamentul depresiei în BP nu a fost studiat suficient, iar modalitățile optime urmează a fi stabilite pe viitor. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, ca *paroxetina* și inhibitorii micști ai recaptării serotoninei și norepinefrinei ca *venlafaxine*, sunt adesea utilizați în tratamentul depresiei în BP. Antidepresivele triciclice, precum *amitriptilina*, se recomandă de a fi evitate la pacienții vârstnici din cauza proprietăților anticolinergice și a efectului potențial asupra funcțiilor cognitive. Pentru depresia refractară poate fi foarte eficientă terapia electroconvulsivă, despre care a fost raportat că ameliorează și semnele motorii ale maladiei.

Anxietatea

Apariția unei tulburări de anxietate după vârsta de 50 de ani este foarte rară în populația generală. Totuși, unele studii au arătat că anxietatea se dezvoltă la 30-40% dintre indivizii cu BP. În majoritatea cazurilor, persoanele afectate nu au anamneză pozitivă, însă la cei cu o asemenea anamneză prezența BP exacerbează semnificativ anxietatea. Anxietatea nu pare să coreleze cu severitatea bolii, dar are o predispunere deosebită pentru apariția sub formă de fenomen de sfârșit de doză. Din motive necunoscute, anxietatea este de cinci ori mai frecventă la indivizii cu simptome predominant pe stânga, comparativ cu cei cu dereglări predominant pe dreapta.

Tulburările de anxietate în BP se pot prezenta în câteva feluri. Cea mai frecventă manifestare este tulburarea de panică. Anume la pacienții cu

atacuri de panică corelația cu perioadele de sfârșit de doză este cea mai evidentă. Atacurile de panică constau dintr-o varietate de simptome, în particular senzație de lipsă de aer, tahicardie, transpirații, amețeli și alte trăsături vegetative. La pacienți cu BP tulburarea de anxietate se poate manifesta și sub formă generalizată, cu simptome ca senzația de îngrijorare excesivă, dificultăți în concentrare și senzația de încordare musculară, împreună cu simptome de supraactivitate vegetativă.

Tratamentul anxietății în BP poate reprezenta o adevărată provocare. Dacă simptomele de anxietate apar exclusiv sau predominant ca un fenomen de sfârșit de doză, atunci scopul tratamentului trebuie să fie ajustarea medicației pentru a reduce perioadele „off”. În cazul când anxietatea este prezentă ca un component al depresiei, atunci utilizarea medicamentelor antidepressive poate ameliora simptomele respective. Iar dacă tulburarea de anxietate este persistentă, atunci *benzodiazepinele* devin necesare, însă utilizarea lor pe termen lung trebuie evitată nu numai din cauza potențialului de dependență, ci și din cauza efectelor adverse posibile asupra funcției cognitive. Pentru managementul pe termen îndelungat *inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei* constituie o mai bună abordare terapeutică (Pfeiffer R.F., 2007).

Trăsăturile obsesive și BP

Ideea că indivizii cu BP prezintă o „personalitate parkinsoniană” premorbidă, caracterizată parțial prin trăsături obsesive ca perfecționismul, punctualitatea, inflexibilitatea și rigiditatea mintală, persistă de mulți ani. Existența cu adevărat a unei asemenea personalități este, însă, controversată. Totuși, unele studii au demonstrat prezența simptomelor obsesiv-compulsive, dar nu și a tulburării obsesiv-compulsive, care să corespundă criteriilor DSM IV la pacienții cu BP. Dereglările impulsive ca pariurile patologice și hipersexualitatea sunt asociate în mod tipic cu terapia cu agonști dopaminergici. Sunt folosiți *clomipramine*, un antidepressiv triciclic, și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei în tratamentul simptomelor obsesiv-compulsive, de asemenea, poate fi utilă și terapia comportamentală.

Apatia

Apatia deseori evoluează nerecunoscută în BP, fiind, însă, o sursă de imensă frustrare pentru rude. Apatia se caracterizează prin reducerea emo-

țiilor, diminuarea motivației, lipsa inițiativei, indiferență și dificultăți în menținerea unei activități. Studiile publicate indică prezența apatiei la 16-51% dintre persoanele cu BP; această variație a cifrelor se explică probabil prin dificultatea de a separa apatia de depresie. Un aspect important în diferențierea celor două este indiferența sau lipsa de orice griji exprimată de pacientul apatic. Ca și depresia, și anxietatea, apatia se poate manifesta ca un fenomen de sfârșit de doză, evoluând cu fluctuații.

Tratamentul apatiei în BP este problematic. La unii bărbați cu BP și apatie a fost depistat un deficit de testosteron, însă terapia de substituție cu testosteron este discutabilă. *Metilfenidatul* a fost raportat de a fi util în tratamentul apatiei, iar o publicație recentă a prezentat informația despre eficacitatea *modafinilului*, deși nu la un pacient parkinsonian, însă studii formale ale acestor preparate nu au fost întreprinse până în prezent.

3. Tulburările senzitive și sindroamele algice

Tulburările olfactive

Dereglarea mirosului în cadrul BP a fost descrisă pentru prima dată în 1975, iar studiile ulterioare au arătat că 70-90% dintre indivizii cu BP dezvoltă tulburări olfactive. Dereglarea mirosului deseori precede apariția trăsăturilor motorii convenționale cu o durată de până la 4 ani. Studiile epidemiologice au identificat, de asemenea, tulburările de miros ca un factor de risc pentru dezvoltarea BP. Această informație coincide cu rapoartele lui Braak și colegii, care au arătat că nucleul olfactiv anterior reprezintă una din ariile cerebrale unde apar inițial corpii Lewy.

Tulburările vizuale

Indivizii cu BP deseori acuză simptome vizuale vagi, în pofida unui examen oftalmologic aparent normal. Pacienții se plâng că au „ochii oboșiți” sau pot descrie încetșoșarea vederii la efectuarea sarcinilor ce necesită vederea de aproape, de exemplu cititul, una din explicații fiind diminuarea convergenței. Prismele pot fi destul de utile în corectarea acestei probleme. De asemenea, s-a raportat că diminuarea convergenței poate fi ameliorată de levodopa, deși lipsesc deocamdată dovezi convingătoare în acest sens.

Modificările foarte subtile în acuitatea vizuală, care nu totdeauna sunt înregistrate la examenul oftalmologic de rutină, au fost identificate în BP și par să coreleze cu progresarea maladiei. Deficitul retinal de dopamină

a fost clar înregistrat în BP și poate fi responsabil de schimbările acuității vizuale, iar levodopa nu corectează aceste dereglări. Acest deficit poate fi responsabil și de dereglarea vederii cromatice în BP.

Cea mai importantă dereglare a vederii, demonstrată la pacienții parkinsonieni, este, probabil, diminuarea sensibilității de contrast vizual. Sensibilitatea de contrast se referă la capacitatea de a deosebi diferențele dintre un obiect și fundalul lui. Aceste dereglări pot afecta percepția profunzimii și devin mai evidente în mediile cu contrastare diminuată, cum ar fi semi-întunericul în odaie, la orele de dimineață sau seara devreme. S-a sugerat, de asemenea, că dereglările în sensibilitatea de contrast pot avea un anumit rol în dezvoltarea fenomenelor de blocaje motorii (freezing) și a halucinațiilor vizuale la pacienții respectivi. Unele rapoarte fac o legătură între diminuarea sensibilității de contrast și deficiențele în efectuarea testelor de atenție și de percepție spațială și a mișcării. Majoritatea studiilor raportează că dereglarea sensibilității de contrast corelează cu progresarea maladiei. Baza acestei dereglări este presupusă a fi de origine retinală, însă unii autori expun și posibilitatea unei contribuții corticale. Sensibilitatea de contrast s-a raportat a fi variabilă în legătură cu funcția motorie, cu ameliorare sub influența levodopei (Pfeiffer R.F., 2007).

Sindromul algic în BP

Deși mulți pacienți și chiar medici nu asociază BP cu durerea, majoritatea indivizilor cu BP suferă de durere. Durerea a fost descrisă ca un fenomen în boala Parkinson cu mai mult de o sută de ani în urmă, de însuși James Parkinson (care a descris acuzele pacienților la durere reumatică, ce se extindea de-a lungul brațului și degetelor), cât și de Charcot și Wilson, însă caracterul și originea acesteia rămân a fi incerte până în prezent. Importanța fenomenului algic în tabloul clinic al maladiei este determinată în primul rând de frecvența înaltă în populația acestor pacienți, cu cifre variind de la 46% la 83% (Goetz CG et al., 1986; Beiske A et al., 2009). Un studiu clinicopatologic a arătat că la 21% din 433 de pacienți cu boala Parkinson confirmată morfologic simptomele inițiale de debut au fost prezentate exclusiv în termeni non-motorii, cele mai frecvente fiind durerea (15%), tulburările urinare (3,9%) și anxietatea sau depresia (2,5%) (O'Sullivan S. et al., 2008).

Multiple studii indică că durerea în BP, indiferent de originea sa, este adesea insuficient recunoscută și tratată. Într-un studiu recent 85% din 123

de pacienți sufereau de durere în săptămâna precedentă și 50% au raportat că durerea a fost moderată sau chiar a dominat ziua întreagă (Lee M.A. et al., 2006). Durerea nelegată de BP a fost prezentă la 64% dintre pacienți, osteoartrita fiind cea mai frecventă cauză – în 73% din cazuri, iar la o parte dintre acești indivizi simptomele algice devin suficient de severe pentru a umbri chiar semnele motorii ale maladiei.

Unul dintre studiile recente din literatura de specialitate publicat în anul 2008 (Negre-Pages L. et al., 2008) a inclus 450 de pacienți cu boala Parkinson și 98 de pacienți cu alte afecțiuni în grupa de control. Durerea cronică a fost prezentă la 278 din 450 de pacienți (61,8%). Printre aceștia, 167 de pacienți (60,1%) cel puțin parțial sufereau de durere cronică din cauza bolii Parkinson. La 103 cazuri din acest grup (durere atribuită direct BP) nu a putut fi identificată o altă cauză, în timp ce BP a agravat durerea de altă origine, în principal osteoarticulară, la 64 de pacienți (durere indirect legată de BP). Un alt studiu norvegian din 2009 (Beiske A. et al., 2009) a raportat durerea la 83% dintre pacienții interogați, numai 385 (32%) dintre aceștia utilizând medicația analgezică. Datele studiului au confirmat că durerea este relativ independentă de alte variabile clinice și demografice și trebuie să fie evaluată pe parcursul întregii evoluții a bolii. Autorii au raportat că pacienții de sex feminin au suferit semnificativ mai multă durere decât pacienții de sex masculin, comparativ cu populația generală.

Un alt aspect important de luat în considerare în fenomenul de durere cronică, inclusiv în BP, este prezența schimbărilor morfologice locale ale creierului în regiuni implicate în transmisia nociceptivă, care au fost depistate la pacienții suferinzi de durere cronică de tip durere lombară, durere de fantom și cefalee cronică. Deși aceste alterări morfologice sunt diferite pentru fiecare sindrom în parte, coincidențele la nivel de cortex cingulat, cortex orbito-frontal, insula și puntea dorsală sunt importante de menționat, aceste regiuni funcționând în ansamblu ca structuri multiintegrative în timpul experienței durerii și anticipării acesteia. Se pare că pacienții cu durere cronică au o „semnătură cerebrală” comună în ariile implicate în reglarea fenomenelor algice, lăsând, însă, deschisă întrebarea dacă modificările observate ale substanței cenușii constituie consecința sau cauza durerii cronice (May A., 2008).

Astfel, datele literaturii susțin pe deplin necesitatea examinării și evaluării sistematice, inclusiv în condiții clinice și de ambulatoriu, a pacienților cu

BP pentru depistarea activă a manifestărilor algice în cadrul acestei maladii. Pentru medicul practician un alt aspect important al fenomenului de durere în BP este că în multe cazuri el poate precede debutul simptomelor motorii mai familiale, cauzând astfel dificultăți în stabilirea inițială a diagnosticului și în alegerea unui tratament adecvat, două cazuri asemănătoare fiind descrise și de colaboratorii din clinica noastră (Pavlic G., et al. 2007).

Înțelegerea mai aprofundată a fenomenului durerii poate fi facilitată prin cunoașterea bazelor anatomofiziologice, cât și a rezultatelor cercetărilor recente din domeniul neuroimagingisticii funcționale, care vor fi expuse în paragrafele de mai jos.

Bazele anatomice ale fenomenului de durere în boala Parkinson

Ganglionii bazali au fost suspectați de mult timp de a fi implicați în mecanismele algice, deoarece este clar faptul că semnalele nociceptive aferente ajung în mod obligatoriu la mai multe componente ale acestui masiv complex nuclear. Încă din 1995, într-o revistă literară Chudler și Dong au conchis că există dovezi preluând rolul posibil al ganglionilor bazali în mai multe dimensiuni ale fenomenului de durere, în particular senzitiv-discriminativă, afectivă, cognitivă și în modularea informației nociceptive.

Aspectul senzitiv-discriminativ al durerii implică intensitatea, durata, calitatea și localizarea stimulului nociceptiv. Dimensiunea motivațional-afectivă a durerii implică comportamentul aversiv, emoțional și răspunsul vegetativ la durere, precum și dorința de a reduce durerea. Dimensiunea cognitivă implică controlul voluntar al aspectelor senzitiv-discriminative și motivațional-afective. Sistemele cognitive, de asemenea, reglează mecanismele atenționale care influențează modul cum organismele efectuează răspunsul motor la stimulii nocivi (Melzac R. and Wall P.D., 1965).

Studiile electrofiziologice, metabolice și ale circulației cerebrale au demonstrat că ganglionii bazali procesează informația somatosenzitivă nociceptivă, cât și nonnociceptivă. Majoritatea neuronilor nociceptivi din substanța neagră, nucleul caudat, putamen și globul palid au câmpuri de recepție mari, ceea ce sugerează că ganglionii bazali au un rol nesemnificativ în localizarea spațială a stimulilor nociceptivi.

O părere alternativă asupra rolului tradițional al ganglionilor bazali în funcția motorie a fost oferită de Lidsky T.I. și coautorii (1985), care au sugerat

că procesarea senzitivă în cadrul ganglionilor bazali influențează mișcarea prin strategia de „gating” sau direcționarea informației senzitive orientată spre ariile motorii superioare. Conform acestei ipoteze, informația nociceptivă trebuie să fie inițial procesată la nivelul ganglionilor bazali înainte de a fi analizată mai departe în nucleii intralaminari și cortexul premotor.

Rolul ganglionilor bazali în dimensiunea afectivă a durerii este sugerat de proiecțiile către substanța neagră și striat de la mai multe regiuni implicate în procesele emoționale, precum cortexul cingulat, amigdala și cortexul prefrontal. Rolul ganglionilor bazali în mecanismele de atenție selectivă, propus de Barker R.A. (1988), ar putea explica modificările în percepția algică ca fiind determinate nu numai direct de modulările răspunsului nociceptiv ascendent, ci și de deficitul motivațional sau de atenție.

Din punct de vedere neuroanatomic, căile de conducere care mediază percepția durerii în boala Parkinson sunt aranjate în două sisteme distincte: sistemul nociceptiv lateral, care include tractul spinotalamic și este un sistem de conducere rapidă, și sistemul nociceptiv medial, care este un sistem de fibre conductoare lente (Scherder E. et al., 2005).

De la nivelul caudal spre nivelul rostral, sistemul medial al durerii constă din nucleul parabrahial și locus coeruleus (formația reticulară), substanța cenușie periaeductală (mezencefalul), nucleii talamici intralaminari și mediali, nucleul talamic ventral caudal parvocelular și nucleul portal ventral caudal, insula, operculul parietal, cortexul secundar somatosenzitiv, cortexul cingulat anterior, amigdala și hipocampus. O serie de nucleii hipotalamici, în particular nucleul tuberomamilar cu conținut de histamină și nucleul paraventricular, de asemenea, aparțin sistemului medial al durerii. În acești doi nucleii sunt produse oxitocina și arginin-vasopresina, ultima fiind colocalizată cu factorul de eliberare a corticotropinei (corticotropin-releasing factor). Histamina, oxitocina, arginin-vasopresina și factorul de eliberare a corticotropinei sunt peptide cu efect nociceptiv. Sistemul medial al durerii este implicat în aspectele motivațional-afective ale durerii, în aspectele cognitiv-evaluative, în memoria pentru durere și răspunsul vegetativ la durere.

Sistemul lateral al durerii include talamusul lateral, aria somatosenzitivă primară, operculul parietal și insula. Sistemul lateral al durerii este îndeosebi important pentru procesarea aspectelor senzitiv-discriminative ale durerii.

Prezența corpiilor Lewy – modificările patologice tipice pentru BP, în regiunea locus coeruleus și a nucleilor talamici intralaminari și mediali, ar putea produce o scădere în răspunsul motivațional-afectiv, cognitiv-evaluativ și vegetativ la durere. Modificările patologice se extind și la nucleul gigantocelular, și la nucleii rafeului, aceste arii cerebrale împreună cu substanța cenușie periapeductală și nucleul parabrahial având un rol important în modularea transmisiei nociceptive spinale, adică în inhibiția stimulilor nociceptivi la nivelul cornului spinal posterior. Afectarea acestui sistem de inhibiție a durerii ar putea, astfel, cauza o creștere în experiența de durere, îndeosebi din motivul că o serie de arii care aparțin sistemului medial al durerii (hipocampus, amigdala) pot fi intacte sau încă posedă un anumit grad de plasticitate (locus coeruleus). De asemenea, leziunile în sistemul nucleul tuberomamilar-histaminergic și reducerea activității în nucleul paraventricular pot să contribuie la creșterea experienței de durere.

În BP ariile sistemului lateral al durerii sunt fie relativ intacte (talamusul lateral), fie activate pentru a compensa scăderea activității în emisfera controlaterală. Talamusul lateral are un rol important în secvența evenimentelor care conduc la durere centrală: denervarea sistemului nigrostriat crește activitatea nucleului subtalamic, a globului palid intern și a substanței negre *pars reticulata*. Hiperactivitatea regiunilor menționate, care conduce la inhibiția puternică a regiunii talamice laterale, poate influența durerea în două aspecte. În primul rând, se cunoaște că afectarea (prin inhibiție) a căii spino-talamo-corticale laterale spre sistemul parieto-insular dezinhibă calea spino-talamo-corticală laterală spre cortexul cingulat anterior, având ca rezultat o durere centrală. În al doilea rând, inhibiția talamusului lateral poate reduce unul din aspectele senzitiv-discriminative ale durerii și anume localizarea, această ultimă sugestie fiind susținută de observația că pacienții cu BP cu durere centrală au dificultăți în localizarea ei.

Un alt gen de argumente anatomice susțin o altă ipoteză în mecanismul durerii în BP, anume ipoteza deaferentației periferice, care indică că modificările patologice se produc și la nivel periferic. Un studiu publicat în anul 2008 (Nolano M. et al., 2008) la pacienții cu boala Parkinson a inclus efectuarea biopsiei cutanate cu evaluarea terminațiilor nervoase libere și încapsulate. Rezultatele acestuia au arătat prezența unei pierderi a terminațiilor nervoase libere și încapsulate, care ar putea explica cel puțin parțial deficitul senzitiv din BP. Denervarea cutanată și dereglarea senzitivă au fost

evidențiate în toate locurile examinate și nu au corelat cu vârsta, durata bolii sau tratamentul farmacologic. La pacienții care au fost examinați bilateral pierderea fibrelor nervoase epidermale a fost mai evidentă pe partea mai afectată de parkinsonism, ceea ce ar putea sugera că denervarea epidermală poate fi o trăsătură precoce a bolii și poate reflecta într-o măsură oarecare asimetria maladiei. Procesul de denervare ar putea progresa foarte lent, fiind însoțit și de regenerare, dovedită prin prezența accentuării sprouting-ului și ramificației. La acest grup de pacienți durata bolii a corelat cu pierderea corpusculilor Meissner, dar nu și cu pierderea fibrelor nervoase epidermale. Fibrele nervoase mielinizate sunt relativ protejate de degenerare comparativ cu fibrele nemielinizate sau slab mielinizate, care sunt afectate preferențial în BP prin stabilitate structurală mai mare și necesitate energetică mai mică (Braak H. et al., 2006). Astfel, implicarea corpusculilor Meissner, terminații încapsulate ale fibrelor mielinizate mari, ar putea reflecta severitatea bolii.

Alte argumente anatomice care încearcă să explice fenomenul durerii în BP se bazează pe demonstrarea prin studii post-mortem a implicării la pacienții cu BP a neuronilor medii multipolari din lamina I a măduvei spinării (Braak H. et al., 2007). Proiecțiile principale ale acestor neuroni vin de la fibrele aferente nemielinizate sau slab mielinizate de tip A-delta sau de tip C, aceleași populații care au fost depistate a fi implicate în procesul patologic. Legătura dintre aceste două observări necesită a fi clarificate pe viitor, dar pierderea terminațiilor nervoase peridermale, a terminațiilor mielinizate intrapapilare și a corpusculilor Meissner, observată la pacienții din studiul menționat mai sus, împreună cu denervarea cardiac vegetativă și cutanată (Goldstein et al., 2000; Li et al., 2002), raportate anterior, ar putea fi o expresie a unei axonopatii generalizate distale în contextul acestei boli multisistemice (Braak H. et al., 2006).

În al doilea rând, în aspectul de examinări electrofiziologice ale sistemului somato-senzitiv, literatura de specialitate prezintă informații deseori contradictorii. Disfuncția senzitivă în BP a fost demonstrată prin utilizarea mai multor metode, precum testarea cantitativ-senzitivă, pragul nociceptiv și potențiale evocate cu laser. În studiul lui Nolano M. et al. (2008) pacienții cu BP au prezentat dereglări senzitive în ce privește creșterea pragului de durere pentru toate modalitățile testate (rece, cald, durere mecanică și atingere), în acord cu unele lucrări ce raportează date referitoare la afectarea

simțului de atingere, vibrație și discriminare tactilă (Schneider J.S., Diamond S.G., Markham C.H., 1987; Sathian K. et al., 1997; Pratorius B., Kimmeskamp S., Milani T.L., 2003; Zia S., Cody F.W., O'Boyle D.J., 2003), dar în contradicție cu rezultatele altor lucrări mai recente în care se prezintă scăderea pragului la durere (Djaldeiti et al., 2004; Brefel-Courbon et al., 2005). Diferențele în rezultatele studiilor ar putea fi explicate fie prin diferențele în condițiile de stimulare experimentală – așa ca fazele „on” sau „off”, prin prezența durerii spontane sau absența ei, cât și prin stadiul maladiei sau a consumului de levodopa (Brefel-Courbon et al., 2005).

Al treilea gen de argumente, care încearcă să explice patogenia durerii în BP, se bazează pe datele neuroimagingistici funcționale, în particular a tomografiei prin emisie de pozitroni. Un studiu din 2005 (Brefel-Courbon C. et al.) a comparat pragul durerii la pacienții parkinsonieni – fără durere până la cât și după administrarea de levodopa, și la subiecții de control. Pragul la durere a fost determinat prin testul de imersiune în apă rece efectuat în stare „off” și „on”. Rezultatele studiului au demonstrat că pragul la durere a fost mai mic la pacienții cu BP în cazul neadministrării medicamentului dopaminergic, comparativ cu subiecții de control, și a revenirii la limitele normale după administrarea de levodopa.

Tipul de activare cerebrală indus de durere la pacienții cu BP în starea „off” a arătat o activare mai pronunțată în regiunea cortexului prefrontal ipsilateral, a insulei ipsilaterale și a regiunii cingulate anterioare, comparativ cu subiecții de control. Activarea cortexului prefrontal dorsolateral ar putea media parțial dimensiunea cognitivă a procesării algice, fiind asociată cu localizarea și codificarea stimulului ce ar putea exercita un control activ asupra percepției durerii prin modularea căilor corticosubcorticeale și corticocorticeale.

Cortexul cingulat anterior activat frecvent în timpul experienței algice se consideră a avea un rol în procesarea motivațional-afectivă a durerii, deoarece activitatea sa poate fi modulată de hipnoză, durere cronică sau atenționare selectivă. Și invers, cortexul somatosenzitiv poate fi implicat în aspectele discriminative ale percepției algice și în analiza durerii mai mult decât în procesele de atenție. Insula posterioară ar putea fi o arie corticală specifică predominant implicată în procesarea informației somato-senzitive și ar putea fi legată de durere mai degrabă decât de intensitatea stimulului. Astfel, în baza rezultatelor studiului efectuat, autorii au presupus că în BP există o activare

anormală indusă de durere în aspectele senzitiv-discriminative, cât și motivațional-afective de procesare a durerii, cum sunt cortexul cingulat anterior și cortexul prefrontal. În plus, levodopa a redus activarea indusă de durere în aceste arii hiperactive la pacienții cu BP. Rezultatele acestui studiu sugerează că levodopa reduce activarea anormală și astfel poate avea un efect asupra aspectelor senzitiv-discriminative ale durerii, cât și afectiv-cognitive. Astfel, neurodegenerarea dopaminergică ar putea produce o hipersensibilitate la stimuli algici în câteva arii corticale, ceea ce ar putea fi încă o explicație pentru simptomele algice din BP (Brefel-Courbon C. et al., 2005).

Abordarea clinică a sindroamelor algice în BP

Pentru a facilita abordarea clinică de către medicul practician a manifestărilor algice variate în BP, Ford B. a propus încă din 1998 o clasificare a durerii în cinci categorii: durerea musculo-scheletică, durerea radiculară-neuropatică, durerea distonică, durerea centrală și acatizia. De regulă, în debutul simptomelor algice ale bolii Parkinson trebuie considerate semnele motorii majore ca: tremorul, rigiditatea și bradikinezia. Este important de notat și faptul dacă medicamentele antiparkinsoniene induc, exacerbează sau ameliorează durerea asociată bolii. Durerea cauzată de distonie poate fi diagnosticată în cazul când sunt prezente senzații de crampe, postura anormală a extremității dureroase sau a unei părți a corpului. Akatizia, care, în esență, nu este dureroasă, ci intens neplăcută, reprezintă un simptom deosebit în BP. Durerea parkinsoniană primară nu este legată de dereglarea funcției motorii, în mare parte datorită trăsăturilor sale clinice și excluderii altor cauze este presupusă a fi de origine centrală. În general, simptomele algice tind să se agraveze la pacienții fără medicație în faza „off”. Pentru mulți indivizi, totuși, senzațiile algice apar în legătură cu fluctuațiile motorii ale bolii și sunt denumite fluctuații nonmotorii. Acestea includ simptome afective și cognitive, tulburări vegetative și senzații algice care deseori au un caracter visceral (de exemplu, senzația de balonare a abdomenului sau senzația de constrângere în piept), iar la unii pacienți simptomele algice pot avea și o origine vegetativă (Ford B., 2010).

Durerea musculoscheletică în BP

Durerea de origine musculoscheletică a fost descrisă de mult timp în BP și în unele studii pare a fi legată de rigiditatea parkinsoniană și de akine-

zie. Cercetările clinice ale colaboratorilor noștri (Moldovanu I. et al., 2009), de asemenea, au determinat predominarea acestui tip de durere la un lot de 29 de pacienți internați pe parcursul a 4 luni în anul 2009. Se consideră că durerile de tip strângere, crampe și durerile articulare la pacienții cu BP sunt datorate lipsei de mobilitate în articulațiile și extremitățile afectate, posturii deformatate, încordării în timpul mișcărilor și dereglării mecanicii mersului (Broetz D. et al., 2007). Crampele musculare sau încordarea afectează în mod tipic mușchii gâtului, mușchii paraspinali și ai gambei, iar durerile articulare sunt mai frecvente în articulațiile umărului, coapselor, genunchilor și gleznelor (Goetz C.G. et al., 1986). Durerea musculoscheletică are tendința de agravare în perioadele de parkinsonism (Goetz C.G. et al., 1986). Una dintre cele mai frecvente dureri musculoscheletice în BP este sindromul de umăr înghețat, care poate fi și un prim semn de prezentare a bolii (Riley D. et al., 1989). Deformitățile spinale și artrita sunt bine descrise în BP, iar flexia extremă în parkinsonism se numește camptocormie. Tratamentul durerii musculoscheletice în BP depinde în principal de cauza acesteia, pentru durerea generată în primul rând de rigiditatea parkinsoniană sunt indicate terapia dopaminergică, kinetoterapia și un program adecvat de exerciții. Scopul principal al tratamentului este de a restabili mobilitatea, iar un program corect de exerciții pentru majoritatea pacienților este o metodă importantă pentru a preveni în continuare problemele musculoscheletice. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene și analgezicele sunt utile pentru patologii reumatologice și ortopedice, în asociere cu kinetoterapia. Mișcările pasive de amplitudine sunt importante pentru a preveni limitarea mobilității, însă contractura odată formată poate necesita intervenție chirurgicală (Ford B., 2010).

Durerea radiculară și neuropată

În aceste cazuri, durerea și disconfortul sunt localizate în teritoriul unui nerv sau radiculă și reprezintă până la 14% dintre sindroamele algice suferite de pacienții parkinsonieni (Goetz C.G. et al., 1986). După unele raportări, senzațiile parestezice de rece, amorțeli sau furnicături pot fi atribuite în mod eronat unui sindrom central, pentru ca evaluarea ulterioară mai atentă să descopere o leziune radiculară sau nervoasă compresivă. Un studiu de tip caz control a prezentat o prevalență de 74% a durerii lombare la pacienții cu BP, comparativ cu 27% la grupul de control, autorii propunând că postura alterată și tonusul muscular anormal la pacienții cu BP pot

conduce la creșterea presiunii atât asupra discurilor lombare și a țesuturilor moi, cât și asupra structurilor osoase, un contribuabil important fiind și distonia trunchiului (Broetz D. et al., 2007).

Durerea distonică

Distonia presupune o mișcare puternică, susținută, care conduce la o postură patologică și deformități. Spasmele distonice sunt printre cele mai dureroase simptome la un pacient parkinsonian. Ele pot fi paroxistice, spontane sau induse de mișcare, de asemenea, ele pot fi scurte, de câteva minute sau de durată îndelungată, de ore întregi, fără a fi ameliorate de încercările terapeutice. Din contra, diskineziile coreoatetotice induse de medicația dopaminergică nu sunt susținute sau dureroase, în general, fiind de tip coreic. Evaluarea distoniei necesită considerarea atentă a legăturii cu medicația dopaminergică (Quinn N.P., Lang A.E., Koller W.C., Marsden C.D., 1986; Quinn N.P., 1998). Distonia se poate manifesta ca un fenomen de deficit dopaminergic dimineața devreme sau ca un fenomen de sfârșit de doză mai târziu pe parcursul zilei ori în mijlocul nopții. Distonia brațului în cazurile grave poate conduce chiar la subluxația umărului, iar distonia piciorului – la un mers distonic. Unii pacienți suferă de creșterea treptată a distoniei pe măsură ce avansează parkinsonismul, sugerând posibilitatea unei afecțiuni parkinsoniene atipice, așa ca degenerescența striatonigrală. Distonia de dimineața devreme este în mod tipic ameliorată de activitate sau în curând după prima doză de medicație dopaminergică. La unii pacienți distonia de dimineața devreme este atât de severă, încât sunt indicate injecțiile de apomorfina subcutanată, cu instalarea efectului în câteva minute (Pollak P., Tranchant C., 2000). Dacă distonia apare ca un fenomen de sfârșit de doză pe parcursul zilei, atunci tratamentul are ca scop reducerea perioadei „off” cu agonști dopaminergici, cu levodopa de acțiune prelungită sau apomorfina. În tratamentul distoniei focale pot fi utile și injecțiile de toxină botulinică (Cordivari C. et al., 2001). Din intervențiile chirurgicale efective în tratamentul distoniei în BP pot fi menționate stimularea nucleului subtalamic și stimularea globului palid (Loher T., 2002). De notat că la unii pacienți stimularea cerebrală profundă poate exacerba distonia, atribuită în aceste cazuri stimulării neadecvate a capsulei interne. Baclofenul intratecal, efectiv în tratamentul spasticității de origine spinală sau ce-

rebrală, nu are un efect major asupra distoniei asociate cu parkinsonismul (Ford B. et al., 1996).

Sindromul de durere centrală în BP

Durerea centrală în boala Parkinson a fost descrisă original de Soques în 1921, când el a raportat despre niște senzații bizare inexplicabile de împungere, frigere, furnicare, toate descrierile fiind asociate cu durerea neuropată cu originea din sistemul nervos central sau periferic. Există câteva comunicări despre sindroame algice neobișnuite care implică fața, capul, faringele, epigastrul, abdomenul, bazinul, rectul și genitalele (Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S., 1996a), toate ariile în care durerea distonică sau musculoscheletică nu este plauzibilă. Durerea de origine centrală poate avea și o calitate obsesională, stresantă care deseori umbrește simptomele parkinsoniene (Ford B., Greene P., Louis E.D. et al., 1996). Mai mult ca atât, la unii pacienți senzațiile algice fluctuează în raport cu dozarea medicației și durerea poate avea un caracter vegetativ sau visceral (Raudino F., 2001), deși examinările somatice nu relevă nicio patologie organică. Originea acestor senzații algice nu este bine cunoscută, dar se încearcă a specula că calea spinoreticulotalamică și conexiunile sale cu structurile vegetative poate juca un rol anumit. Tratamentul durerii presupuse centrale în BP este o adevărată provocare, îndeosebi dacă agenții dopaminergici, prima linie de tratament, nu sunt efectivi. Analgezicele combinate, opioidele, antidepressivele triciclice și neurolepticele atipice, inclusiv clozapina, pot fi utilizate în încercările ulterioare (Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S., 1996a). Unii indivizi menționează ameliorarea durerii după stimularea bilaterală a nucleului subtalamic (Witjas T., Kaphan E., Regis J. et al., 2007). Blocada nervilor periferici nu conduce la ameliorarea simptomelor, susținând în continuare ideea că durerea parkinsoniană își are originea în sistemul nervos central.

Un studiu neurofiziologic interesant asupra durerii centrale în BP a fost publicat în 2007 (Schestatsky P. et al., 2007). Autorii au examinat 9 pacienți cu durere centrală primară în cadrul bolii Parkinson, 9 pacienți cu BP fără durere și 9 subiecți de control. Studiul respectiv a prezentat câteva concluzii relevante. În primul rând, conducerea impulsurilor generate de stimuli dureroși este păstrată la pacienții cu durere centrală

primară și BP, ceea ce implică funcționarea normală a fibrelor nervoase periferice de calibru mic și a tracturilor care mediază impulsurile nociceptive între receptori și creier. Totuși, alte rezultate au sugerat că pacienții respectivi prezintă unele dereglări în integrarea impulsurilor algice în SNC: pacienții cu durere centrală primară au avut o amplitudine mai mare a potențialelor evocate cu laser, iar pragul termic și cu laser a fost mai mic, comparativ cu pacienții fără durere și cu grupul de control, ceea ce sugerează o responsivitate exagerată la stimuli algici. În al doilea rând, anomaliile înregistrate prin potențiale evocate cu laser și prin testarea senzitivă cantitativă predominau pe partea mai afectată de semnele motorii, fiind mai marcate în starea „off” decât „on”, ceea ce sugerează o relație între hiperalgezie și activitatea dopaminergică. În al treilea rând, habituarea (obișnuința) răspunsului sudomotor cutanat cu laser a fost redusă la pacienții cu BP și durere centrală primară comparativ cu pacienții parkinsonieni fără durere și cu subiecții de control, ceea ce sugerează un efect patologic al impulsurilor algice asupra centrilor vegetativi. Scăderea amplitudinii potențialelor evocate cu laser determinată de administrarea de levodopa nu este o dovadă definitivă pentru implicarea dopaminei în percepția durerii, deoarece efecte similare au fost descrise și pentru medicamentele analgezice, și chiar pentru placebo (de Tommaso M. et al., 2005; Cruccu G. et al., 2001; Wager T.D., Matre D., Casey K.L., 2006). Totuși, pacienții respectivi au demonstrat un prag mai mare la durere și o percepere subiectivă mai joasă a durerii în starea „on”, ceea ce este în acord cu alte studii, care au raportat despre efectul levodopei asupra pragului termic, sugerând influența dopaminei asupra percepției durerii. În concluzia acestui studiu, pacienții parkinsonieni cu durere centrală primară manifestă semne clinice și neurofiziologice de hiperalgezie, implicând predominant partea mai afectată și care cedează parțial la dopamină. Durerea la ei nu pare să fie legată de o leziune a căilor de conducere, ci de senzitivizarea centrală sau de controlul inhibitor deficient asupra pulsației aferente. Scăderea habituării răspunsului sudomotor cutanat cu laser la aplicarea stimulilor repetați indică controlul redus al sistemului nervos central asupra impulsurilor algice, care ar putea fi legat și de disfuncția centrilor neuronali responsabili atât pentru funcția vegetativă, cât și pentru modularea inhibitorie a impulsurilor algice.

Acatizia

Această senzație de neliniște este o acuză frecventă și potențial dizabilantă în BP. Acatizia parkinsoniană este definită ca o senzație subiectivă de neliniște, care produce o intoleranță de a sta nemișcat și se manifestă ca o necesitate constantă de mișcare sau de schimbare a poziției. Acuză dată a fost observată de mult timp în BP și trebuie să fie diferențiată de alte dereglări, ca diskineziile, anxietatea, depresia sau claustrofobia. Legătura dintre acatizie și un deficit dopaminergic este clar stabilită, deoarece alte două cauze majore ale acesteia sunt parkinsonismul postencefalitic și acatizia indusă de neuroleptice. S-a sugerat că acatizia rezultă din cauza deficitului dopaminergic care implică calea mezocorticală, cu originea în aria tegmentală ventrală, ultima fiind afectată în BP. Acatizia parkinsoniană poate fi suficient de severă pentru a interfera cu activitățile cotidiene, precum conducerea automobilului, luarea mesei sau participarea la activități sociale (Lang A.E., Johnson K., 1987). În circa jumătate din cazurile raportate de acatizie parkinsoniană simptomele respective fluctuează în funcție de regimul de dozare a levodopei (Comella C.L., Goetz C.G., 1994) și pot fi ameliorate de tratamentul dopaminergic suplimentar.

În concluzie, în literatura de specialitate asupra durerii în boala Parkinson sunt prezentate numeroase studii care variază de la descrieri clinice timpurii la studii sistematice de observare, de la diverse speculații privind originea centrală a durerii până la o abordare avansată a substratului neurofiziologic și neuroanatomic al durerii în BP. În toate seriile cel puțin 40% dintre pacienții cu BP suferă de durere, iar la o parte dintre acești indivizi durerea devine atât de severă, încât reprezintă cel mai dizabilant simptom al bolii. Majoritatea cazurilor de durere parkinsoniană pot fi atribuite uneia dintre cele cinci categorii, ceea ce permite inițierea unor strategii de intervenție rațională ca parte a abordării clinice a pacientului cu boala Parkinson.

4. Tulburările de somn

Dereglările de somn sunt foarte frecvente în BP și pot fi o sursă importantă de frustrare și disconfort atât pentru pacienți, cât și pentru rudele lor. Studiile publicate au evidențiat tulburări de somn la 40-98% dintre pacienții parkinsonieni, acestea având o contribuție considerabilă la dere-

glarea calității vieții persoanelor respective. Patofiziologia acestor tulburări este considerată a fi legată cu disfuncția nucleilor din trunchiul cerebral inferior care reglează structura somnului.

Insomnia

Insomnia este cea mai frecventă acuză a tulburării somnului la indivizii cu BP și în mod tipic are aspectul fragmentării somnului, caracterizat prin treziri nocturne frecvente. La fragmentarea somnului în BP pot contribui o serie de factori, printre aceștia fiind dificultățile de mișcare și întoarcere în pat, crampele musculare nocturne, noctură, anxietatea și depresia. Apneea de somn și tremorul care reapare în timpul somnului superficial, la rândul lor, pot cauza fragmentarea acestuia.

Indivizii cu BP pot suferi și de dificultăți de adormire, deoarece atât tremorul, cât și diskineziile pot inhiba inițierea somnului. La pacienții cu BP se poate manifesta și sindromul picioarelor neliniștite, în mod tipic ca un fenomen de sfârșit de doză. Medicamentele antiparkinsoniene, de asemenea, pot să deregleze paternul de somn cu fragmentarea consecutivă.

Tratamentul insomniei trebuie să fie orientat, în primul rând, asupra identificării și eliminării sau reducerii factorilor precipitanți. Măsurile practice includ reducerea consumului de cafeină, limitarea cantității de lichide seara, evitarea siestelor în timpul zilei etc. Ajustarea medicației dopaminergice poate fi la fel de utilă. Dacă medicamentele interferează cu somnul, se recomandă evitarea dozei de seară. Și invers, dacă așa probleme ca rigiditatea, bradikinezia sau sindromul picioarelor neliniștite sunt sensibile la levodopa, administrarea unei doze de medicament înainte de somn poate facilita adormirea. Preparatele cu acțiune prelungită, precum *rotigotina transdermal* pot fi deosebit de utile în aceste situații, însă acest fapt nu a fost dovedit definitiv. Medicamentele sedative/hipnotice trebuie evitate pe cât este posibil, dar uneori ele devin absolut necesare (Pfeiffer R.F., 2007).

Dereglarea comportamentului în timpul somnului paradoxal (REM)

Tulburarea de comportament în timpul somnului REM (REM sleep behaviour disorder) este un factor de risc considerabil pentru dezvoltarea BP, această tulburare a somnului considerându-se în prezent o stare preparkinsoniană. În acest caz indivizii își păstrează capacitatea de a se mișca în

timpul somnului paradoxal și astfel ei sunt capabili să acționeze în timpul viselor. Clinic tulburarea respectivă este caracterizată prin accentuarea conținutului violent al viselor, însoțită de vorbire, țipăt, împingere, lovire, sărit și alte activități motorii dramatice și potențial periculoase, inclusiv pentru partener (Borek L.L. et al., 2007). Aceste tulburări observate la pacienții parkinsonieni pot fi legate de o pierdere până la 50% din neuroni ce conțin hipocretină (orexină) (Boeve B.F. et al., 2007; Fronczek R. et al., 2007).

Tulburarea de comportament în timpul somnului REM apare frecvent în cadrul sinucleinopatiilor, inclusiv în atrofia multisistemică. Studiile polisomnografice au demonstrat prezența somnului REM fără atonie la 58% dintre pacienții testați cu BP, dar numai 42% dintre cei cu dereglări polisomnografice au manifestat dereglări comportamentale. Simptomele dereglării comportamentului în timpul somnului REM pot precede dezvoltarea semnelor motorii ale BP, uneori cu ani de zile.

O ipoteză recentă implică, de asemenea, tulburarea de comportament în timpul somnului REM în patogeneza halucinațiilor la pacienții parkinsonieni, halucinațiile reflectând degenerarea ariilor trunchiului cerebral implicate în controlul somnului REM și reprezentând astfel intruzii ale imageriei viselor în orele de veghe (Comella C., 2007). Pe baza studiilor experimentale s-a sugerat că substratul anatomic al acestei tulburări sunt o serie de nuclei specifici din trunchiul cerebral, cum sunt locus coeruleus și nucleul pedunculopontin, ultimul fiind direct implicat în modularea somnului REM.

Anamneza clinică este foarte sensibilă și specifică pentru diagnostic la persoanele fără BP, însă nu este suficient de sensibilă la indivizii cu BP, ceea ce face ca polisomnografia să fie o parte importantă a evaluării diagnostice la suspectarea acestei dereglări la pacienții cu BP. Diagnosticul adecvat este important, deoarece *clonazepamul* pare a fi efectiv la 90% dintre pacienții care îl pot tolera. Alte medicamente care au fost raportate a fi eficiente sunt *clonidina*, *donepezilul* și *melatonina*, deși niciunul dintre acestea nu a fost evaluat în mod extensiv.

Apneea de somn

Studiile recente raportează despre prezența apneei de somn moderate sau severe la 20% dintre persoanele cu BP, la majoritatea indivizilor afectați tipul predominant fiind cel de apnee obstructivă. Un aspect interesant și inexplicabil al apneei de somn obstructive în BP este că indivizii nu sunt

obezi. Conform unor ipoteze acest fapt poate fi un indice că mecanismul patofiziologic al apneei de somn în BP poate fi diferit de cel în populația neparkinsoniană.

Dispozitivele cu presiune pozitivă continuă (CPAP-continuous positive airways pressure) pot fi benefice în tratamentul apneei de somn obstructive la persoanele cu BP, iar unele studii preliminare au sugerat că poate fi utilizat și modafinilul.

Somnolența diurnă excesivă

Somnolența diurnă excesivă este o acuză frecventă a pacienților cu BP, studiile populaționale prezentând cifre de 15,5% la pacienții parkinsonieni, comparativ cu 1% la subiecții aflați sub control, iar într-un studiu longitudinal pe o durată de patru ani somnolența diurnă excesivă a fost observată la 8% dintre pacienți inițial și la 21% după 4 ani (Gjerstad M.D. et al., 2002). Factorii asociați cu dezvoltarea somnolenței excesive pe parcursul zilei au inclus demența, progresarea mai rapidă a parkinsonismului și durata tratamentului dopaminergic (Ferreira J.J. et al., 2006). Studii mai recente au sugerat că în apariția acestei tulburări este mai importantă cantitatea totală de medicamente dopaminergice, atât agonisți, cât și levodopa, deși este mai des asociată cu agonisții dopaminergici direcți și apare mai frecvent în atrofia multisistemică.

Pentru evaluarea diagnostică a somnolenței diurne excesive la interogarea pacientului și a însoțitorului este necesară menționarea deprinderilor de somn, prezența fragmentării somnului nocturn (sforăitul, pauzele respiratorii, mișcările în timpul somnului), precum și lista completă a medicamentelor administrate. Scala de somnolență după Epworth este un instrument util pentru evaluarea atât a prezenței, cât și severității somnolenței diurne, iar pentru excluderea cauzelor care influențează somnul nocturn este necesară efectuarea polisomnografiei (Comella C., 2007).

În aspect de tratament este importantă evaluarea cauzelor care pot afecta somnul nocturn și astfel cauzează somnolență diurnă secundară, inclusiv reacțiile adverse ale medicamentelor. Dacă debutul somnolenței diurne urmează după inițierea sau mărirea terapiei dopaminergice, poate fi necesară reducerea acesteia ori substituția cu alt medicament. Dacă somnolența este persistentă și nu cedează la ajustările de medicație, se poate dovedi utilă folosirea stimulanelor, precum *modafinilul*.

Sindromul „picioarelor neliniștite”

Acest sindrom al „picioarelor neliniștite” se întâlnește cu o prevalență înaltă (20%-50%) în populația cu BP (Kapsalakis I. et al., 2004) și constă din senzația inconfortabilă de parestezii, înțepături, arsuri, crampe în picioare, care impun pacientului necesitatea de a se mișca sau plimba. Un studiu pilot efectuat în clinica noastră de asemenea a indicat prezența acestui sindrom la pacienții cu BP (Moldovanu I., Casapciuc A., 2008). Manifestările clinice ale sindromului se agravează seara sau în prima jumătate a nopții și se ameliorează în timpul mersului, când pacientul se plimbă sau efectuează exerciții fizice. Sindromul „picioarelor neliniștite” poate fi idiopatic în BP, ca o manifestare primară sau poate fi indus de medicația dopaminergică. Monoterapia cu agonști dopaminergici este un remediu foarte eficace pentru acești bolnavi, iar în cazurile, când pacienții deja primesc tratament combinat dintre L-dopa și agonist dopaminergic, se recomandă, de obicei mărirea dozei de L-dopa înainte de somn. Alte opțiuni de tratament sunt gabapentina și opioidele, însă ultimele sunt periculoase prin faptul că pot provoca confuzie nocturnă.

5. Alte tulburări nonmotorii

Fatigabilitatea

Se recunoaște tot mai mult faptul că fatigabilitatea este un component nonmotor frecvent și, adesea, devastator în BP. Studiarea și evaluarea ei este o problemă dificilă din cauza naturii subiective a simptomului. Totuși, unele studii denotă că fatigabilitatea excesivă poate fi prezentă la 40-48% dintre indivizii cu BP și deseori este considerată de către pacienți drept una dintre cele mai dizabilitante acuze (Friedman J., Friedman H., 2001).

Sunt evidențiate două tipuri de oboseală: centrală și periferică. Oboseala centrală se caracterizează prin dificultăți în inițierea și menținerea sarcinilor fizice și mintale, în timp ce forma periferică constă din dificultăți sau inabilitatea de a menține forța necesară pentru contracții musculare repetate. Fatigabilitatea în BP include componente de ambele tipuri, ca o sursă a oboselii periferice fiind propuse dereglările mitocondriale în mușchi.

Deoarece mulți pacienți suferă de oboseală ca rezultat al depresiei, iar alții suferă fără alte comorbidități asociate, a fost propusă și diferențierea oboselii primare și secundare. Patofiziologia oboselii în BP nu este încă cunoscută; unele studii au demonstrat ameliorarea ei după administrarea de le-

vodopa, sugerând astfel că aceasta este legată de deficitul dopaminergic. Alți neurotransmițători implicați se presupun a fi acetilcolina și serotonina.

Nicio modalitate de tratament nu a fost dovedită pe deplin eficace în tratamentul oboselei parkinsoniene. Faptul că a fost raportată apariția concomitentă frecventă a simptomelor nonmotorii discrete (Shulman et al., 2001) sugerează că intervenția terapeutică asupra altor manifestări poate avea beneficii sinergiste. Alte studii au sugerat că levodopa poate fi eficientă, fiind înregistrate ameliorări și cu agonistul dopaminergic pergolide. Recent a fost raportată și ameliorarea considerabilă a scorului de oboseală la administrarea de *metilfenidat*. Măsurile nefarmacologice ca, de exemplu, exercițiile sau ameliorarea rezistenței, pot fi utile în tratamentul fatigabilității în alte maladii cronice, totodată necesită o atenție sporită și în cadrul BP.

Seboreea

Seboreea este cauzată de secreția lipidică excesivă a glandelor sebacee și se localizează cel mai des în regiunea capului, feței și gâtului. Conform unor ipoteze seboreea este provocată de modificările secreției hormonilor hipofizari sebotrop (Shuster S. et al., 1983) și melanocitostimulant, care influențează producerea acizilor grași de către glandele sebacee. Levodopa are o acțiune de diminuare a seboreei la bolnavii cu BP, fapt ce argumentează indirect originea centrală a acesteia.

Pierderea ponderală

Pierderea în pondere la pacienții cu BP este frecvent observată fără un paralelism direct cu gravitatea maladiei, fiind mai marcată la pacienții cu diskinezii. Pierderea în pondere cu $\approx 10\%$ în raport cu masa corporală obișnuită se întâlnește la 20%-25% dintre pacienții parkinsonieni (Arabia G. et al., 2002). Factorii susceptibili în inducerea acestei stări pot fi limitarea alimentației din cauza disfagiei, greșurilor, anorexiei de genезă hipotalamică sau anorexia depresivă.

În paragrafele de mai sus am avut scopul de a expune în linii generale tulburările nonmotorii în cadrul bolii Parkinson. Rezultatele studiului colaboratorilor noștri care vizează funcțiile vegetative la pacienții parkinsonieni au permis constatarea că pacienții cu forma tremblantă a bolii sunt mai lejer afectați comparativ cu pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă ale bolii. Faptul că, practic, toți parametrii vegetativi clinic examinați pentru

pacienții cu formele akinetico-rigidă și mixtă nu s-au deosebit prea mult, promovează ideea că componenta akinetico-rigidă a maladiei este decisivă în cazul formei mixte a bolii. Evidențierea multiplelor aspecte vegetative prin intermediul chestionarului pentru evaluarea tulburărilor vegetative a influențat crearea unei imagini a sindromului vegetativ la pacienții studiați. Constituind o metodă polivalentă, care reflectă o realitate clinică și neurofiziologică, chestionarul pentru evaluarea tulburărilor vegetative a permis reliefarea cantitativă și vizuală a proporțiilor dintre gradul de manifestare al parametrilor vegetativi cu scop diagnostic și estimarea eficienței tratamentului utilizat. Acest chestionar poate fi utilizat și în calitate de test sensibil, care să faciliteze cercetarea pacienților cu tulburări vegetative în practica neurologică cotidiană (Țiple D., 2005).

În general, analiza clinică a pacienților cu BP incluși în studiul menționat mai sus a permis stabilirea unor asociații motorii, vegetative și neuropsihice diferite în raport cu fiecare formă „bazală” de boală. Forma tremblantă a maladiei a fost asociată cu păstrarea reflexelor axiale, asigurarea relativ bună a inervației vegetative simpatice și parasimpatice, conservarea funcțiilor cognitive și afective, comparativ cu forma akinetico-rigidă a bolii, care s-a caracterizat prin pierderea reflexelor axiale, insuficiența de asigurare vegetativă comună, deficit cognitiv și tulburări afective evidente. Conform studiilor din literatură (DATATOP), forma akinetico-rigidă a BP are o evoluție mai rapidă, atingând în scurt timp gradul maximal de dizabilitate care necesită terapia cu levodopa (Parkinson Study Group, 1996). Astfel, se poate confirma caracterul nefast al formei akinetico-rigide, comparativ cu forma tremblantă, caracterul căreia este mult mai benign. De asemenea, pentru prima dată s-au studiat tulburările vegetative periferice împreună cu tulburările paternului de respirație la pacienții cu boala Parkinson, situație, ce a contribuit la stabilirea unei discrepante între afectarea tuturor funcțiilor vegetative, grav alterate și funcția respiratorie implicată lejer în procesul patologic (Țiple D., 2005). Probele vegetative cardiovasculare au scos în evidență o insuficiență de asigurare vegetativă chiar și în stadiile inițiale ale bolii, atunci când tulburările vegetative sunt subclinice, fapt ce a favorizat stabilirea precoce a diagnosticului cu administrarea unui tratament adecvat situațiilor respective. La fel, a fost demonstrat că insuficiența vegetativă periferică joacă un rol important în handicapul bolnavilor cu boala Parkinson (căderile, vertijul, instabilitatea posturală), implicându-se și influențând negativ tulburările motorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Arabia G et al. Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson disease. *Neurol Sci* 2002, 23:S53-S54
2. Barker R.A., The basal ganglia and pain. *Intern. J. Neurosci.*, 1988, 41: 29-34
3. Beiske AG et al. Pain in Parkinson disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009, 141:173-7
4. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(Pt 11): 2770-88
5. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 198-202
6. Braak H, Bohl JR, Mu Èller CM, Ru Èb U, de Vos RA, Del Tredici K, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042-51
7. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421-9
8. Brefel-Courbon C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders* 2005, 20(12): 1557-1563
9. Broetz D et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007, 22(6): 853-856
10. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson disease. *Mov Disord*, 2002, 17:445-54
11. Calabresi P et al. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson disease: the critical dopamine acetylcholine synapse balance. *Lancet Neurol* 2006, 5:974-83
12. Calabresi P et al. Neuronal networks and synaptic plasticity in Parkinson disease: beyond motor deficits. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13: S259-S262
13. Chaudhuri KR et al. Non-motor symptoms of Parkinson disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006, 5:235-45
14. Cherif A. Clinique cardiovasculaire de la dysautonomie dans la maladie de Parkinson. Le système nerveux autonome (acquisitions récentes) sous la direction de Serratrice G et al., 1991, 194-198
15. Chudler E, Dong W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995, 60:3-38
16. Comella C. Sleep disorders in Parkinson disease: an overview. *Mov Disord* 2007, Suppl 17, S367-S373
17. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;5:545-549.
18. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Less AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001;16:907-913
19. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001; 56: 1722-1726
20. De Tommaso M, Losito L, Libro G, et al. Effects of symptomatic treatments on cutane-

- ous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. *Cephalalgia* 2005; 25:359-368
21. Djaldetti R et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004, 62:2171-2175
 22. Dubois B et al. Diagnostic procedures for Parkinson disease dementia: recommendations from the Movement Disorders Society Task Force. *Mov Disord* 2007, 22(16):2314-2324
 23. Edwards LL et al. Defecatory function in Parkinson disease: response to apomorphine. *Ann Neurol* 1993, 33:490-493
 24. Emre M. Dementia associated with Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2003, 2:229-37
 25. Ferreira JJ et al. Sleep disruption, daytime somnolence and „sleep attacks“ in Parkinson disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2006, 13:209-214
 26. Ford B, Greene P, Louis ED, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 1996;53: 1242-1246.
 27. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Dis* 1996a;11:421-426
 28. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Clin Neurosci* 1998, 5:63-72
 29. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010, vol. 25, suppl. 1, S98-S103
 30. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson disease: a nine year follow-up. *Mov Disord* 2001, 16:1120-2
 31. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1577-85
 32. Gjerstad MD et al. Development of daytime somnolence over time in Parkinson disease. *Neurology* 2002, 58:1544-1546
 33. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49
 34. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO III. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 338-47.
 35. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2006, 16:46-54
 36. Haapaniemi T et al. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:305-310
 37. Hermanowicz N. Fatal gastroparesis in a patient with Parkinson Disease. *Mov Disord* 2008, Letters to the editors, 23(1):152-153
 38. Horstink M et al. Review of the therapeutic management of Parkinson disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorders Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2006, 13:1186-202
 39. Kapsalakis I et al. A follow-up study of 97 patients with restless legs syndrome. Abstracts of the 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 4-7, Paris, France, 2004, 11:2-251
 40. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477-481

41. Lee MA et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson disease. *J Pain Symptom Manage* 2006, 32:462-9
42. Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 220-3
43. Lidsky T.L., Manetto C and Schneider J.S. A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res Rev*, 1985, 9:133-146
44. Lohr T, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:395-399
45. Ludin SM et al. Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson disease. *J Neurol* 1987, 35:10-15
46. Martinez -Martin P et al. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson disease in an international setting: study using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007, 22:1623-9
47. Mastrocola C., Vanacore N, Giovani A et al. Twenty four - hour heart rate variability to assess autonomic function in PD. *Acta Neurol Scand*, 1999; 99:245-7
48. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74 (Suppl 3) iii31-iii41
49. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008, 137, 7-15
50. Meco G et al. Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson disease. *J Neurol* 1991, 238:195-199
51. Melzack, R. and Wall, P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 1965, 150: 971-979
52. Miysaki JM et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease. (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006, 66(7):996-1002
53. Moldovanu I, Pavlic G, Odobescu S. Sindromul algic la pacienții cu boala Parkinson: prezentarea a două cazuri clinice și revista literaturii. În : *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2009, nr 3 (22), p. 48-53
54. Moldovanu I., Casapciuc A. Sindromul picioarelor neliniștite la pacienții cu boala Parkinson. *Materialele conferinței consacrate aniversării de 80 de la nașterea academicianului Diomid Gherman „Actualități în neuroștiințe”*, 10 aprilie 2008, Chișinău, p. 112-121
55. Muzerengi Sh et al. Non motor symptoms: Identification and management. *Parkinsonism and Related disorders*, 2007, 13: S450-S456
56. Negre-Pages L et al. Chronic pain in Parkinson disease: the cross-sectional French DoPaMiP study. *Mov Disord* 2008, 23 (10): 1361-1369
57. Nolano M et al. Sensory deficit in Parkinson disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008, 131: 1903-1911
58. O'Sullivan S, Williams DR et al. Non-motor symptoms as presenting complaints in Parkinson disease: a clinico-pathological study. *Movement Disorders*, 2008, 23 (1): 101-106
59. Odobescu S. Dereglări ale paternului de respirație la pacienții cu tulburări vegetative suprasedimentare. *Teza de doctor în științe medicale*, Chișinău, 2000, 175 p.

60. Okun M et al. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency. *Arch Neurology* 2002, 59:807-811
61. Okun MS et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006, 63:729-35
62. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol*, 1996, 39:37-45
63. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson disease in DATATOP patients not requiring levodopa. *Ann Neurol*, 1996, 39:29-36
64. Pavlic G., I. Moldovanu, S.Odobescu, S.Albu. Mistakes at the beginning of Parkinson disease: report of clinical cases. *Parkinsonism and Related Disorders*, volume 13, suppl. 2, December 2007, p. S38
65. Pfeiffer R. Non motor Parkinsonism. *Parkinsonism and Related disorders* 2007, 13; S211-S220
66. Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, editors. *Parkinson disease and nonmotor dysfunction*. Totowa, NJ:Humana Press 2005
67. Pollak P, Tranchant C. Les autres symptomes de la phase evoluee de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2000;156 (Suppl 2):S2b165-S2b173
68. Pratorius B, Kimmeskamp S, Milani TL. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett* 2003; 346: 173-6
69. Quinn NP, Lang AE, Koller WC, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-1369
70. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51 (Suppl 2):S25-S29
71. Riley D, Lang AE, Blair RDG, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989;52:63-66
72. Sathian K, Zangaladze A, Green J, Vitek JL, DeLong MR. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49:168-77
73. Scherder E et al. Pain in Parkinson disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2005, 29: 1047-1056
74. Schestatsky P et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007, 69: 2162-2169
75. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 1987; 37: 951-6.
76. Senard J et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 63:584-9
77. Senard JM. Troubles tensionnels au cours de la maladie de Parkinson. *La maladie de Parkinson, sous la direction d Andre Rascol*, 1998, 125-133
78. Shulman LM et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Mov Disord* 2001, 16:507-510
79. Shuster S et al. Melanocyte stimulating hormone and parkinsonism. *Lancet* 1983, 1:463-464

80. Swinn I et al. Sweating dysfunction in Parkinson disease. *Mov Disord* 2003, 18:1459-63
81. Tinazzi M et al. Pain and motor complications in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:822-825
82. Țiple D. Specificul tulburărilor vegetative în boala Parkinson. Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2005
83. Umaiorubahan M et al. Electrophysiological evaluation of autonomic function in Parkinson disease. Abstracts of the Movement Disorders Society Eight International Congress, June 14-17, Rome, Italy 2004, 19:9-S229
84. Wager TD, Matre D, Casey KL. Placebo effects in laser-evoked potentials. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 219-230
85. Wenning G et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67:620-623
86. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006, 21:737-45
87. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:408-413
88. Witjas T, Kaphan E, Regis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-1734
89. Zakrzewska-Pniewska B et al. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson disease? *Parkinsonism Related Disord* 2003, 9:179-183
90. Zesiewicz TA et al. Heart failure in Parkinson disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. *Parkinsonism Related Disord* 2004, 10:417-420
91. Zia S, Cody FW, O'Boyle DJ. Discrimination of bilateral differences in the loci of tactile stimulation is impaired in subjects with Parkinson's disease. *Clin Anat* 2003; 16: 241-7

Capitolul 5. EXPLORĂRI PARACLINICE

CT și IRM cerebrale. PET și SPECT cerebrale

Sindromul de parkinsonism poate avea cauze multiple, unele dintre ele, cum ar fi hidrocefalia normotensivă, boala Wilson sau leziunile vasculare localizate strategic în parkinsonismul vascular (infarcte în striatum, pallidum și talamus), fiind ușor vizibile la imagieria prin rezonanță magnetică nucleară (IRM). Cele mai mari eforturi, însă, au fost întreprinse pentru diferențierea BP idiopatice de sindroamele parkinsoniene atipice în cadrul atrofiei multisistemice, a paraliziei supranucleare progresive și demenței cu corpi Lewy.

Rezonanța magnetică nucleară de intensitate înaltă, cu utilizarea secvențelor speciale de supresie a semnalului de inversie, permite depistarea semnalelor patologice de la substanța neagră *pars compacta* la pacienții cu BP, însă mai multe studii au prezentat valori cu suprapunere între subiecții normali și cei parkinsonieni. Recent au fost stabilite secvențe care reflectă direct conținutul de fier cerebral, o asemenea abordare fiind capabilă să depisteze alterarea susceptibilității magnetice în mezencefalul pacienților cu BP, un neajuns important al acestei metode fiind sensibilitatea mică (Michaeli S. et al., 2007).

RMN prin difuzie este utilizată nu atât pentru evidențierea patologiei nigrale propriu-zise, cât pentru diferențierea de afecțiunile parkinsoniene atipice. Prin această tehnică, diferite studii au depistat alterarea difuziei apei în pedunculii cerebeloși medii și în putamen la 100% din cazurile cu AMS probabilă (Seppi K. et al., 2003; Nicoletti G. et al., 2006).

În general, rezonanța magnetică nucleară este îndeosebi utilizată pentru excluderea anomaliilor structurale. Din nefericire, majoritatea semnelor specifice maladiilor neurodegenerative apar tardiv în evoluția bolii, micșorând astfel utilitatea lor clinică. Totuși, în practica clinică de rutină examenul imagistic prin RMN este indicat atunci când există dubii de diagnostic și sunt suspectate diverse anomalii structurale. Pentru diferențierea exactă a sindroamelor atipice tehnicile de elecție sunt însă PET sau SPECT cerebral.

SPECT și PET cerebrale

Examinarea neuroimagică a sindromului parkinsonian include depistarea modificărilor structurale și funcționale atât în metabolismul cerebral, cât și în disponibilitatea receptorilor. Tomografia computerizată prin emisie unică de fotoni (SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography) și tomografia prin emisie de pozitroni (PET – Positron Emission Tomography) sunt tehnici scintigrafice care permit studierea sistemului de neurotransmițători și a metabolismului cerebral în condiții normale și patologice. În ultimele decenii aceste tehnici au permis înțelegerea mecanismelor patofiziologice, au contribuit la acuratețea diagnostică și la monitorizarea tratamentului (Berendse H.W., Booij J., Leenders K., 2007).

Tehnicile scintigrafice principale folosite în practica clinică în afecțiunile extrapiramidale în general sunt imagistica terminațiilor dopaminergice nigrostriate, a receptorilor dopaminergici D_2 și metabolismul glucozei.

Imagistica terminațiilor dopaminergice nigrostriate

Într-o serie de afecțiuni extrapiramidale, inclusiv BP, este observată pierderea masivă a neuronilor dopaminergici nigrostriati. Transportatorul dopaminei (DAT) este o proteină situată exclusiv în membrana presinaptică a terminației dopaminergice și este implicată în recaptarea dopaminei din fanta sinaptică. Se presupune că DAT este un constituent unic al terminațiilor nervoase dopaminergice (Hoffman B.J. et al., 1998). Astfel, imagistica acestui transportator poate fi un marker *in vivo* al densității terminațiilor nervoase dopaminergice din striat și, respectiv, a numărului de neuroni nigrostriati. Pentru aceste scopuri au fost elaborați cu succes o serie de derivați de cocaină, de exemplu (I^{123}) β -CIT, (I^{123})-FP-CIT, (I^{123}) IPT (Booij J. et al., 1999), metaiodobenzilguanidine MIBG (care oferă date despre integritatea neuronilor cardiaci postsinaptici simpatici, afectați în BP, dar nu și în AMS și/sau PSP) etc.

Folosirea acestor analogi permite vizualizarea unei pierderi semnificative a transportatorilor dopaminici, corelând cu simptomatologia parkinsoniană, și este depistată la pacienții care suferă de parkinsonism presinaptic

sau combinat pre- și postsinaptic (BP, demența cu corpi Lewy, AMS, PSP). În distonia sensibilă la levodopa, tremorul esențial, boala Alzheimer sau parkinsonismul postsinaptic a fost stabilită integritatea sistemului dopaminergic presinaptic (Brucke T. et al., 1997; Booij J. et al., 2001). De asemenea, SPECT cu I^{23} -FP-CIT a permis diferențierea BP clinic probabile de tremorul esențial cu o sensibilitate și specificitate de 90% (Brooks D.J. et al., 1992; Benamer T.S. et al., 2000) (vezi fig. 12, planșa color).

O altă metodă de evaluare a integrității neuronilor dopaminergici in vivo este scanarea PET după introducerea ligandului 6-(F^{18})fluoro-L-3, 4-dihidroxifenilalaninei ((F^{18}) DOPA). PET oferă o măsură a integrității biochimice a neuronilor, rata de captare constantă de F^{18} -DOPA fiind determinată de transferul de F^{18} -DOPA prin bariera hematoencefalică, de decarboxilarea în F^{18} -dopamină și de captarea în terminațiile nervoase dopaminergice.

Transportatorul vezicular de monoamine (VMAT) servește la recaptarea dopaminei în veziculele de transmitător. În prezent sunt disponibili liganzi derivați de tetrabenazine doar pentru tomografia prin emisie de pozitroni (Kilbourn M.R. et al., 1993).

Imagistica receptorilor D_2

Dintre toate tipurile de receptori D_1 și D_2 au cea mai mare concentrație în striat. În unele patologii extrapiramidale, de exemplu AMS, este observată pierderea neuronilor striati, conținând receptori D_2 . Deoarece majoritatea receptorilor D_2 sunt localizați postsinaptic pe neuronii striati GABA-ergici și colinergici, legarea de receptorii D_2 este în general considerată o măsură a numărului lor și, respectiv, a numărului de neuroni striati postsinaptici.

Cu ajutorul liganzilor cu tetrabenazine prin SPECT este depistată captarea normală a radioactivității în receptorii striatali D_2 în BP și în alte forme de parkinsonism presinaptic (Churchyard A. et al., 1993), comparativ cu pacienții suferinzi de AMS sau PSP, la care este stabilită pierderea receptorilor striatali D_2 .

În general, imagistica prin tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni a structurilor presinaptice și postsinaptice dopaminergice din sistemul nervos central oferă o posibilitate unică de a diferenția pacienții cu o pierdere selectivă a neuronilor presinaptici de pacienții care suferă în mod

exclusiv de expresia diminuată sau de diminuarea disponibilității receptorilor dopaminergici (Tolosa E. et al., 2003).

Imagistica metabolismului glucozei

În unele centre pentru evaluarea metabolismului regional al glucozei la pacienții cu afecțiuni extrapiramidale se utilizează de rutină scanarea prin PET cu fluorodeoxiglucoză (^{18}F FDG).

Tablelul 4. Sumarul modificărilor scintigrafice în afecțiunile extrapiramidale (după Berendse H.W., Booij J., 2007)

	Afinitatea pentru DAT/capta-rea ^{18}F -DOPA	Afinitatea pentru receptorii D_2	Metabolismul glucozei
Boala Parkinson idiopatică	Diminuată	Normală/creștere ușoară	Normal/creștere ușoară în striat
Atrofie multisistemică	Diminuată	Diminuată	Diminuat în striat
Paralizie supranucleară progresivă	Diminuată	Diminuată	Diminuat în striat și în cortexul frontal
Degenerescență cortico-bazală	Diminuată	Date neconcluzive	Diminuat în cortexul frontal/temporal
Parkinsonism vascular	Normală/diminuată	Diminuată ?	?
Parkinsonism indus medicamentos	Normală	Diminuată	?
Parkinsonism psihogen	Normală	?	?
Demență cu corpi Lewy	Diminuată	Date neconcluzive	Diminuat în cortexul temporal/parietal/frontal
Tremor esențial	Normală	?	?
Distonie sensibilă la L-dopa	Normală	Crescută	?
Maladia Huntington	Normală	Diminuată	Diminuat în striat

NOTĂ: ? înseamnă necunoscut.

În concluzie, PET și SPECT sunt metode foarte sensibile pentru diferențierea parkinsonismului presinaptic și /sau combinat de parkinsonismul pur postsinaptic (de exemplu, indus iatrogen) sau fals (tremor esențial, distonie, parkinsonism psihogen).

EEG și EMG

Electroencefalografia (EEG) este una dintre cele mai vechi investigații electrofiziologice, iar indicațiile clinice pentru aceasta s-au redus considerabil odată cu apariția metodelor neuroimagistice precum TC, RMN, SPECT și PET cerebral. Indicațiile clinice majore pentru EEG sunt epilepsia, unele encefalopatii difuze și diagnosticul morții cerebrale. EEG reflectă activitatea neuronilor cortexului cerebral, în particular fluctuațiile în potențialul postsinaptic (Stam C.J., 2007). Deoarece BP și afecțiunile înrudite sunt caracterizate în principal prin afectarea ganglionilor bazali, s-ar putea aștepta lipsa modificărilor EEG. Totuși literatura despre modificările EEG în BP indică că acestea sunt depistate cu semnificație pentru dereglările cognitive.

În BP a fost observată o încetinire ușoară a traseului electroencefalografic, inclusiv la pacienții fără demență (Neufeld M.Y. et al., 1988; Soikkeli R. et al., 1991), iar încetinirea globală pronunțată a traseului (cu creșterea undelor teta și delta) reflectă suprapunerea demenței (Neufeld M.Y. et al., 1988; Soikkeli R. et al., 1991; Neufeld M.Y. et al., 1994).

Pentru practica clinică cotidiană este important de menționat că EEG analizată vizual în BP necomplicată nu prezintă modificări patologice, iar în cazul existenței acestora explicația cea mai probabilă este prezența dereglărilor cognitive severe sau un risc crescut pentru apariția lor. Mai mult, schimbările EEG pot indica un delir latent sau demență cu corpi Lewy.

Magnetoencefalografia (MEG) este o tehnică neurofiziologică nouă care măsoară câmpurile magnetice generate de activitatea electrică cerebrală, având o serie de avantaje comparativ cu EEG convențională. Pe baza acestei tehnici a fost demonstrat convingător că pacienții parkinsonieni fără demență prezintă o încetinire răspândită în activitatea cerebrală de repaus, chiar în stadiile precece, fără administrarea medicației (Bosboom J.L. et al., 2006; Stoffers D. et al., 2007). Această încetinire nu depinde de durata maladiei și de severitatea ei și nu este influențată de tratamentul dopaminomimetic. Demența în BP este asociată cu o încetinire și mai pronunțată a activității oscilatorii cerebrale analizate prin tehnica MEG, astfel confirmând studiile electroencefalografice precedente.

Electromiografia (EMG) de suprafață poate fi utilă pentru evaluarea frecvenței și paternului de contracție al mușchilor agoniști și antagoniști, însă nu permite diferențierea sigură a tremorului esențial de tremorul parkinsonian. Aceste înregistrări sunt cele mai utile în diferențierea dintre mioclonus (inclusiv asterixis) și tremor și în diagnosticul tremorului distonic și ortostatic.

Scanarea ultrasonoră a substanței negre

S-a raportat că sonografia transcraniană depistează hiperecogenitatea mezencefalului la 92% dintre pacienții cu BP clinic probabilă (Berg D. et al., 2001). Cu ajutorul unui transductor de 2,5 MHz, prin fereastra acustică preauriculară se identifică mezencefalul în formă de fluture, accentuarea semnalului în BP fiind cea mai evidentă pe partea controlaterală a extremităților cel mai afectate clinic, însă aceste modificări nu corelează cu dizabilitatea. Pentru a atinge sensibilitatea înaltă a examinării a fost stabilit un prag patologic cu o deviație standard deasupra mediei normale cu o consecință că 10% dintre indivizii normali corespunzători după vârstă au prezentat hiperecogenitate mezencefalică, reducând astfel specificitatea la 45% (vezi fig. 13, planșa color).

Un studiu clinic și ultrasonografic (Lacusta V., Golban T., Liseniuk V., 2009) a prezentat date despre schimbări hiperecogene în regiunea substanței negre mai sever exprimate la pacienții cu vârstă peste 60 de ani, comparativ cu pacienții de vârstă mai tânără, indicele sumar al hiperecogenității substanței fiind cel mai informativ.

Studiile patologice au sugerat că hiperecogenitatea poate reprezenta creșterea depunerilor de fier în substanța neagră cu pierderea neuromelaninei mai degrabă decât pierderea celulară dopaminergică (Berg D. et al., 2002).

Spre deosebire de BP, în sindromul picioarelor neliniștite a fost depistată hipoecogenitatea legată de scăderea conținutului de fier (Schmidauer C. et al., 2005). Reproducibilitatea examinării este înaltă și s-a reușit să coreleze cu tabloul clinic. În mod surprinzător, modificările nu variază pe parcursul bolii și sunt prezente chiar de la debutul ei (Berg D. et al., 2005). Faptul că hiperecogenitatea nu se modifică pe parcursul evoluției maladiei a condus la presupunerea că hiperecogenitatea substanței negre este un marker pentru vulnerabilitatea striatonigrală, astfel că sonografia transcraniană poate deveni un instrument util în diagnosticul premotor al BP.

Recent Stockner ș.a. au raportat (Stockner H. et al., 2007) hiperecogenitate la 17% dintre pacienții cu tremor esențial, ceea ce indică faptul că modificările sonografice trebuie să fie interpretate totuși în context clinic.

În concluzie, sonografia transcraniană poate fi utilă prin oferirea de argumente suplimentare pentru excluderea sau confirmarea BP, dar totdeauna cu analiza contextului clinic.

Examen biologic și ale lichidului cefalorahidian

Examinarea morfologică și biochimică a lichidului cefalorahidian este relevantă mai mult pentru diagnosticul diferențial al sindromului parkinsonian, fiind posibilă depistarea nivelului crescut de proteine neurofilamentare în LCR în caz de AMS și PSP, dar nu și în BP. Examenul biologic al sângelui (cu testarea cuprului, ceruloplasminei, a funcției tiroidei) permite, de asemenea, excluderea altor cauze, precum maladia Wilson, hipotiroidismul sau acantocitoza.

Explorarea urodinamică

Explorările urodinamice sunt importante pentru depistarea mecanismului fiziopatologic al simptomelor, cu argumente în favoarea unei atingeri neurogene și/sau urologice asociate, ghidând și alegerea metodei de tratament – conservator sau chirurgical (Amarenco G., 1998).

Cistomanometria permite studierea presiunii intravezicale în timpul umplerii progresive a vezicii cu apă sau gaz. Sensibilitatea detrusorului este, ca regulă, normală cu percepția bună de către pacient a cronologiei chemărilor de micțiune. În absența unei leziuni mecanice, complianța vezicii urinare, care reflectă capacitatea vezicii de a se adapta la umplere, este în limitele normei.

Activitatea detrusorului este unul dintre parametrii de bază. Existența contracției care survine la un volum mic (mai puțin de 200 ml), depășind 15 cm ai coloanei de apă, definește hiperactivitatea vezicală, dovadă cistomanometrică a dezinhibiției reflexului de micțiune. Această hiperactivitate vezicală poate fi determinată de o leziune cerebrală, cu deficitul inhibiției asupra arcului reflex sacral, dar și de o tulburare vegetativă cu un dezechilibru între sistemele simpatic-parasimpatic. Dereglarea concomitentă a sensibilității (scăderea percepției necesității de micțiune) este mai mult în favoarea etiologiei neurologice, ca și constatarea unei disinerghii vezi-

cosfincteriene (absența sau relaxarea insuficientă a sfincterului în timpul contracției detrusorului). De asemenea, persistența reflexului bulbocavernos perimicțional (obținut manual sau electric), care dispare la subiectul normal, este dovada unei inhibiții suprasacrale insuficiente, argument în favoarea unei leziuni ce atinge centrele sau căile inhibitorii.

Hipoactivitatea vezicală este asociată cel mai des cu mărirea capacității funcționale a vezicii urinare, cu hipoestezie și creșterea complianței, fiind dovada unei insuficiențe calitative și/sau cantitative a detrusorului, secundară unei atingeri a centrilor corticosubcorticali activatori ai micțiunii.

Uretromanometria permite studierea rezistenței uretrale în timpul retragerii progresive a sondei din vezică până la meatul uretral. Parametrul de bază este presiunea uretrală maximală. La persoanele cu BP pot fi întâlnite atât creșterea (hipertonie uretrală), cât și scăderea presiunii (hipotonie uretrală sau insuficiență sfincteriană).

Debimetria permite studierea obiectivă cantitativă a micțiunii prin aprecierea debitului urinar maximal și a debitului mediu. Această metodă simplă permite evaluarea disuriei și depistarea unei obstrucții subcervicale eventuale sau a unui deficit de contracție vezicală.

Explorările electrofiziologice perineale

Electromiografia de detecție efectuată asupra unui sau mai multor mușchi ai planșeului pelvin (bulbocavernos, sfincter uretral sau anal extern, ischiocavernos sau transvers) permite evidențierea tulburărilor neurogene periferice. Acestea sunt, de regulă, absente în BP, dar se observă în atrofia multisistemică. Latența reflexului sacral (latența reflexului bulbocavernos) este obținută prin stimularea unui aferent senzitiv – nervul dorsal al penisului – prin electrozi inelari la baza penisului sau nervul clitoridian prin electrozi de suprafață – cu o intensitate îndoloră de trei ori mai mare decât pragul senzitiv. Recepționarea are loc în mușchiul bulbocavernos, unde este inserat acul-electrod. Orice prelungire (>44 de milisecunde) sau lipsa apariției răspunsului este un argument în favoarea atingerii arcului reflex între nervul pudend intern și segmentele sacrale S2-S4. Acest reflex este normal în BP și afectat în cadrul atrofiei multisistemice.

Potențialele evocate somestezice corticale de la nervul pudend intern permit studierea de ansamblu a căilor somestezice. Ele sunt obținute

prin aceeași stimulare ca și potențialele evocate sacrale, însă fiind 100-200 de impulsuri pentru a extrage răspunsul evocat din activitatea corticală de fondal. Latența trebuie să fie mai mică de 44 de milisecunde. Aceste potențiale sunt deseori dereglate în BP, ca și potențialele evocate motorii perineale, obținute prin stimularea magnetică corticală și potențialele evocate cutanate simpatice perineale.

Cistoscopia permite excluderea unei eventuale obstrucții cervicale sau infracervicale (stenoză uretrală, adenom sau cancer de prostată).

Urografia intravenoasă permite evaluarea integrității vezicii urinare (diverticule, subțierea peretelui vezical, litiază), cât și a căilor superioare (dilatări uretero-pielo-caliceale, litiază, reflux vezico-renal).

Uretrocistografia cu clișeu perimicțional permite evaluarea disuriei pentru aprecierea unui obstacol organic sau funcțional (dissinergia vezico-sfincteriană netedă și/sau striată).

Ecografia vezicorenală, fiind neinvazivă și necostisitoare, este importantă în monitorizarea regulată a pacienților.

Investigații genetice

Importanța studiilor genetice pentru cercetarea cauzelor și mecanismelor bolii Parkinson este evidentă, însă descoperirile genetice recente generează semne de întrebare importante despre rolul pe care îl poate avea examinarea genetică în practica clinică.

Rolul testelor genetice poate fi discutat separat pentru subiecții care suferă deja de BP (testul cu scop diagnostic), cât și pentru indivizii asimptomatici (de exemplu, rudele de gradul întâi ale pacientului, testul presimptomatic) (Bonifati V., 2007).

Testarea genetică a pacienților cu BP în puține cazuri poate conduce la un diagnostic etiologic. Stabilirea exactă a diagnosticului poate fi privită în sens pozitiv de medic și de pacient, îndeosebi în cazurile cu prezentare atipică sau în stadiile precoce ale maladiei, evitând alte proceduri costisitoare sau invazive. Totuși, din mai multe aspecte, testarea genetică a pacienților cu BP are beneficii dubioase.

În primul rând, BP poate fi cauzată de numeroase mutații, inclusiv variante noi în mai multe gene. Astfel, screening-ul este tehnic complicat și adeseori este dificil de interpretat dacă varianta genică identificată

este patogenă sau este o variantă benignă, neutră. În cazul formelor recesive este și mai complicată interpretarea formelor de mutații heterozigote unice.

Pe de altă parte, dacă prin metodele existente în prezent nu este descoperită nicio mutație în genele cunoscute, aceasta nu denotă lipsa reală a ei. Prin urmare, rezultatul testării genetice poate fi neconcludent în majoritatea cazurilor. Toate aceste semne de întrebare pot accentua îngrijorarea pacientului despre cauza bolii lui, dar în cele din urmă chiar și identificarea exactă a mutației patologice nu influențează alegerea tratamentului (Bonifati V., 2007).

Din aceleași motive este la fel de controversată și testarea presimptomatică. Mai puține dubii sunt în cazul examinării rudelor pacientului la care s-a depistat definitiv mutația patogenă. Totuși, factorii care influențează penetrația mutației și expresivitatea clinică (vârsta de debut și severitatea afecțiunii) sunt încă necunoscuți, iar pentru unele mutații nu este cunoscut nici modul de transmitere. Astfel, este imposibil de a prevedea exact când și dacă se va dezvolta maladia la un purtător asimptomatic al mutației. În sfârșit, chiar și în cazul depistării mutației patologice la un individ asimptomatic, deocamdată nu poate fi oferită nicio terapie de prevenție. Aspectul pozitiv, însă, este că BP nu este o afecțiune fatală și simptomele acesteia sunt bine tratate în majoritatea cazurilor.

În concluzie, din cauza implicațiilor potențiale în domeniile psihologic, social și profesional ale pacientului și rudelor, testarea genetică în scop de diagnostic și, îndeosebi presimptomatic, trebuie să fie efectuată de o echipă profesională, inclusiv neurologi, geneticieni și psihologi, fiind oferite consultații până și după examinare. Decizia finală de a efectua sau nu testarea genetică în BP trebuie să fie luată de către subiect, după informarea corectă despre avantajele și dezavantajele unei asemenea testări.

BIBLIOGRAFIE

1. Amarengo G. Troubles vesico-sphincteriens de la maladie de Parkinson. In: La maladie de Parkinson, sous la direction d'Andre Rascol, Acanthe, Masson, Paris 1998, 119-124
2. Benamer TS et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of (123)FP-CIT imaging: The (123)FP-CIT Study Group. *Mov Disord* 2000, 15:503-10

3. Berendse HW, Booij J, Leenders K. Neuroimaging in movement disorders: PET and SPECT. In: Parkinsonism and related disorders, Wolters, Van Laar, Berendse eds, VU University Press, Amsterdam, 2007, 505-521
4. Berg D et al. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001, 248:684-9
5. Berg D et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002, 59:999-1005
6. Berg D et al. Five year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease. *Mov Disord* 2005, 20:383-385
7. Bonifati V. Genetics of Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13, S233-S241
8. Booij J et al. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999, 26:171-182
9. Booij J et al. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with (¹²³I) FP-SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001, 28:266-272
10. Bosboom JL et al. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol* 2006, 117:2521-2531
11. Brooks DJ et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an F¹⁸-Dopa PET study. *Neurology* 1992, 42:1554-60
12. Brucke T et al. Measurement of dopaminergic degeneration in Parkinson disease with (¹²³I)β-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1997, 50:9-24
13. Churchyard A et al. Dopa-resistance in multiple system atrophy: loss of postsynaptic D2 receptors. *Ann Neurol* 1993, 34:219-226
14. Hoffman BJ et al. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol* 1998, 19:187-231
15. Kilbourn MR et al. In vivo imaging of vesicular monoamine transporters in human brain using (C¹¹)tetrabenazine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1993, 60:2315-2318
16. Kim YJ et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002, 17:303-12
17. Lacusta V., Golban T., Liseniuk V. Ultrasonografia în diagnosticul bolii Parkinson. *Medicina alternativă: fiziologie clinică și neurologie*, 2009. Vol. 14, 8-12
18. Michaeli S et al. Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson disease using novel MRI contrasts. *Mov Disord* 2007, 22:334-40
19. Neufeld MY et al. EEG frequency analysis in demented and non-demented parkinsonian patients. *Dementia* 1994, 5:23-28

20. Neufeld MY et al. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1988, 78:1-5
21. Nicoletti G et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2006, 129:2679-87
22. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1229-1238
23. Schmidauer C et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005, 58:630-634
24. Seppi K et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003, 60:922-7
25. Soikkeli R et al. Slowing of the EEG in Parkinson disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991, 79:159-165
26. Stam CJ, Berendse HW, Koelman JHTM. Clinical Neurophysiology in Parkinsonism. In: *Parkinsonism and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse eds, VU University Press, Amsterdam, 2007, 523-536
27. Stockner H et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007, 22:414-417
28. Stoffers D et al. Slowing of brain oscillatory activity is a stable characteristic of Parkinson disease without dementia. *Brain* 2007, 130:1847-1860
29. Tolosa E et al. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003, 18(Suppl 7):S28-S33

Capitolul 6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Deosebirea numeroaselor afecțiuni care cauzează un sindrom de parkinsonism este importantă atât pentru tratament, cât și pentru prognostic. Folosind criteriile bine cunoscute ale Societății de Boala Parkinson din Marea Britanie (UK Parkinson Disease Society Brain Bank Criteria), diagnosticul de BP idiopatică și/sau parkinsonism genetic este stabilit corect în 80% din cazuri (Hughes A.J. et al., 1992). Alți factori care permit diferențierea dintre parkinsonismul idiopatic presinaptic și parkinsonismul combinat pre/post-sinaptic sunt răspunsul slab/absent la levodopa, tulburările vegetative precoce, funcția olfactivă normală, precum și diferite tehnici imagistice. Testele de screening vegetativ, inclusiv datele neurofiziologice uretrale și sfincteriene nu sunt totdeauna concludive, iar testele olfactive permit diferențierea BP de PSP și degenerarea, corticobazală, dar nu și de AMS (Muller A. et al., 2002).

O altă modalitate clinică în confirmarea diagnosticului pozitiv al BP este efectuarea testelor de răspuns la levodopa/carbidopa (200/50 mg) și apomorfina (1,5 mg), care au o sensibilitate de 77% și 66% și specificitate de 70% și 71%, respectiv (Rossi P. et al., 2000).

În anul 2001 un comitet de experți (Albanese A. et al., 2001) a revăzut datele științifice disponibile referitor la testele acute la pacienții parkinsonieni și a oferit un ghid clinic practic pentru a facilita efectuarea și interpretarea lor în sindroamele parkinsoniene. Testele acute cu medicamente dopaminergice, în general, au fost concepute pentru a stimula receptorii dopaminergici centrali și sunt efectuate frecvent în practica clinică sau în cercetările clinice (precum protocoale de chirurgie, administrarea combinată a medicamentelor, studiile despre modificările comportamentale sau vegetative). Testul acut poate fi aplicat în diferite situații clinice: pentru a susține diagnosticul clinic de BP bazat pe presupunerea că răspunsul la levodopa este o caracteristică necesară, pentru a prezice răspunsul cronic la levodopa sau la agoniști dopaminergici și pentru a evalua direct răspunsul individual la pacientul parkinsonian (latența, mărimea și durata efectului, caracterizarea diskineziilor).

Testul acut este, de obicei, efectuat în starea „off”, uneori și în starea de „on” parțial sau tipic, pentru a evalua diskineziile difazice sau de vârf de doză. Medicamentele folosite sunt levodopa și apomorfina.

Levodopa este administrată per os, iar eficacitatea sa depinde, în principal, de doza administrată, de absorbția intestinală și de traversarea barierei hematoencefalice. Frația de absorbție variază în funcție de motilitatea și conținutul gastric, și de formularea galenică administrată. Absorbția preparatului poate fi accelerată prin administrarea unei suspensii de levodopa (de ex., Madopar dispersibil) în 100-150 ml de apă carbogazoasă. Testul cu levodopa este, de obicei, efectuat dimineața pe nemâncate, după suspendarea medicamentelor antiparkinsoniene peste noapte. La pacienții fără tratament anterior, doza recomandată este până la 250 mg (în asociere cu un inhibitor al decarboxilazei periferice) dimineața pe nemâncate. La pacienții cu tratament cronic doza de levodopa poate fi mai mare decât doza obișnuită de dimineață pentru a obține un test suprapragal, iar creșterea dozei de levodopa permite compensarea pentru suspendarea altor medicamente antiparkinsoniene și depășirea tulburărilor de absorbție.

Testul acut cu apomorfina a fost introdus în practica clinică, deoarece experiența clinică a arătat că efectul apomorfinei este comparabil cu cel al levodopei, administrarea subcutanată diminuează variabilitatea răspunsului, iar perioada de înjumătățire scurtă permite repetarea testului și crearea curbei doză-răspuns. Comparativ cu levodopa, apomorfina are dezavantajele de a provoca mai des reacții adverse ocazional severe (greață, vomă și hipotensiune ortostatică) și trebuie administrată cu domperidone ca antiemetic. În plus, acțiunea apomorfinei nu este mediată de dopamină și poate fi considerată mai puțin adecvată pentru testarea răspunsului cronic la levodopa. Astfel, administrarea domperidonei este obligatorie la pacienții fără tratament anterior și în cazul testului cu apomorfina. Se recomandă ca domperidona să fie inițiată în doza de 20 mg de 3 ori în zi cel puțin două zile înainte de testul acut, iar pentru testul cu apomorfina se administrează o doză cu o oră înainte de investigație.

Evaluarea clinică a răspunsului depinde, în primul rând, de scopul efectuării testului. Starea motorie poate fi examinată cu ajutorul instrumentelor clinice validate ca UPDRS partea III, scalele pentru tremor etc. Efectul motor se instalează aproximativ în 10 minute după injecția subcutanată de apomorfina, în 30 de minute după administrarea orală de levodopa

și durează până la 60 de minute pentru apomorfina și câteva ore pentru levodopa. Apogeul efectului este evident la un interval de 15-25 de minute pentru apomorfina și 45-90 de minute pentru levodopa.

Deoarece amplitudinea răspunsului la testul acut cu levodopa se mărește pe măsura progresării degenerării nigrostriate, răspunsul este considerat pozitiv în mod diferit la diferite etape ale bolii. La pacienții fără tratament anterior, răspunsul este considerat pozitiv la ameliorarea scorului motor cu cel puțin 20%, comparativ cu nivelul inițial, iar la pacienții tratați anterior răspunsul pozitiv este definit din timp în funcție de scopul efectuării testului acut.

În ceea ce privește răspunsul cronic pozitiv la levodopa, se consideră clinic relevantă ameliorarea motorie cu cel puțin 30%, comparativ cu nivelul inițial. Răspunsul cronic la levodopa trebuie testat cu o doză de cel puțin 800 mg de levodopa în zi, în formule standard, administrată de trei sau patru ori în zi, o perioadă de cel puțin 3 luni. În cazuri excepționale pot fi administrate doze mai mari (până la 1200 mg) sau este necesară o perioadă mai îndelungată de observare (până la 6 luni).

Lipsa unei ameliorări motorii după testul acut cu levodopa trebuie interpretată cu precauție în următoarele situații:

1. Lipsa unui răspuns pozitiv la un pacient fără tratament anterior nu totdeauna exclude un răspuns la tratamentul cronic. Rata de răspuns fals negativ la testul acut poate constitui până la 40% la pacienții fără tratament anterior.

2. După un test negativ cu apomorfina, poate fi utilă efectuarea unui test acut cu levodopa, deoarece s-a raportat că pacienții cu testul negativ la apomorfina au fost sensibili la testul cu levodopa.

3. După un răspuns inițial negativ la levodopa, poate fi necesară efectuarea repetată cu creșterea dozei de 25% în câteva etape succesive, fiind necesară și măsurarea nivelului plasmatic de levodopa, pentru a se asigura de absorbția reușită a medicamentului.

4. La pacienții parkinsonieni fără fluctuații, care au un răspuns neclar la tratamentul dopaminergic cronic, răspunsul de durată scurtă la testul acut cu levodopa poate fi mascat de răspunsul de durată îndelungată la tratamentul cronic (Zappia M., et al., 1997).

Tabelul 5. Criteriile de diagnostic clinic ale BP, conform Băncii de Date a Societății de Boala Parkinson din Marea Britanie (*UK Parkinson Disease Society Brain Bank Criteria*) după Hughes A.J. et al., 1992.

Diagnosticul de parkinsonism	<p>Bradikinezie (lentoare la inițierea mișcărilor voluntare cu reducerea progresivă a amplitudinii și vitezei mișcărilor repetate)</p> <p>Cel puțin unul din următoarele: Rigiditate musculară Tremor de repaus 4-6 Hz Instabilitate posturală (nu este cauzată de disfuncție primară vizuală, vestibulară, cerebeloasă și/sau proprioceptivă)</p>
Criterii de excludere ale BP	<p>Parkinsonism familial</p> <p>Trăsături persistente unilaterale după 3 ani de evoluție a bolii</p> <p>Remisiune îndelungată</p> <p>Răspuns negativ la doze mari de levodopa</p> <p>Anamneza de ictusuri repetate cu progresarea treptată a parkinsonismului</p> <p>Anamneza de traumatism craniocerebral repetat</p> <p>Anamneza de encefalită definită</p> <p>Paralizia supranucleară a privirii sau crize oculogire</p> <p>Semne precoce de insuficiență vegetativă severă</p> <p>Semne piramidale (Babinski)</p> <p>Semne cerebeloase</p> <p>Demență precoce de tip Alzheimer</p> <p>Tumoare cerebrală, hidrocefalie comunicantă sau expunere la MPTP</p>
Criterii de evoluție pozitivă în favoarea diagnosticului de BP	<p>Trei sau mai multe sunt necesare pentru diagnosticul definit de BP</p> <p>Debut unilateral</p> <p>Prezența tremorului de repaus</p> <p>Afecțiune progresivă</p> <p>Evoluție clinică timp de 10 ani și mai mult</p> <p>Asimetrie persistentă care afectează partea de debut</p> <p>Răspuns excelent (70-100%) la levodopa</p> <p>Răspuns la levodopa timp de 5 ani sau mai mult</p> <p>Diskinezii induse de levodopa</p>

O altă variantă sunt criteriile de diagnostic propuse de Gelb și coautorii de la Institutul Național de Afecțiuni Neurologice și Stroke din SUA, care evidențiază trei niveluri de certitudine diagnostică: posibil, probabil și definit.

Tabelul 6. Criteriile de diagnostic pentru boala Parkinson propuse de Institutul Național de Afecțiuni Neurologice și Stroke (NINDS-National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (după Gelb et al., 1999)

Trăsăturile grupului A (caracteristice pentru BP)

Tremor de repaus
Bradikinezie
Rigiditate
Debut asimetric

Trăsăturile grupului B (sugestive pentru alte diagnoze)

Trăsături precoce în evoluția clinică

Instabilitate posturală pronunțată în primii 3 ani de la debutul bolii
Fenomenul de freezing în primii 3 ani de evoluție
Halucinații care nu sunt legate de medicație în primii 3 ani de evoluție
Demența care precede semnele motorii sau care apare în primul an de evoluție
Paralizia supranucleară a privirii (alta decât limitarea privirii în sus) sau lentoarea sacadelor verticale
Insuficiență vegetativă severă simptomatică care nu este legată de medicamente
Semne cerebeloase
Semnul Babinski pozitiv
Mișcări involuntare atipice și precoce
Encefalită certă în anamneză sau crize oculogire
Remisiune îndelungată
Manifestări strict unilaterale în decurs de mai mult de 3 ani
Prezența de tumoare cerebrală sau hidrocefalie comunicantă
Intoxicația cu MPTP
Sunt înregistrate date despre stările cunoscute că produc parkinsonism și care sunt legate în mod plauzibil de simptomele pacientului (de exemplu leziuni cerebrale focale localizate în regiuni corespunzătoare sau utilizarea neurolepticelor în ultimele 6 luni)
Reacția negativă la doze mari de levodopa

Criterii pentru BP definită

Corespunde tuturor criteriilor pentru boala Parkinson probabilă și

Este obținută confirmarea histopatologică la autopsie

Criteriile pentru BP probabilă

Sunt prezente cel puțin trei din patru trăsături din grupul A și

Nu este prezentă nicio trăsătură din grupul B (de notat că este necesar ca durata simptomelor să fie ≥ 3 ani pentru a corespunde acestei cerințe) și

Răspuns documentat la terapia cu levodopa sau agoniști dopaminergici

Criteriile pentru BP posibilă

Sunt prezente cel puțin două din patru trăsături din grupul A; cel puțin una dintre ele este tremorul sau bradikinezia și

Nu este prezentă nicio trăsătură din grupul B sau simptomele sunt prezente ≤ 3 ani și nu este prezentă nicio trăsătură din grupul B și

Răspuns documentat la terapia cu levodopa sau agoniști dopaminergici ori lipsa unei tentative de tratament cu aceste preparate

În linii generale, criteriile clinice pozitive pentru sindromul parkinsonian în cadrul BP includ caracterul progresiv al simptomelor, debutul unilateral cu predominanță unilaterală persistentă și un răspuns constant la L-dopa. Elementele împotriva unui diagnostic de BP sunt parkinsonismul familial, parkinsonismul de tip inferior (vascular), dizabilitate semnificativă survenită precoce în primii 3 ani de evoluție, insuficiență vegetativă, semne cerebeloase și/sau piramidale (Wolters Ech. et al., 2007). Desigur că semnele corticale de focar și/sau paralizia supranucleară a privirii, precum și lipsa răspunsului la L-dopa fac mai puțin probabil diagnosticul de BP. De asemenea, este necesară excluderea și a altor cauze de parkinsonism, cum sunt utilizarea precedentă a neurolepticelor, o tumoare cerebrală sau hidrocefalia. Deși în majoritatea cazurilor BP este diagnosticată conform criteriilor clinice, uneori este dificilă stabilirea exactă a diagnosticului, care este confirmat la autopsie în doar 80% din cazuri (Hughes A.J. et al., 1992).

Pentru a ameliora acuratețea diagnostică, pot fi utilizate diferite tehnici imagistice, precum RMN, sonografia transcraniană, PET și SPECT cerebral, însă argumentul definitiv pentru BP îl poate oferi doar examinarea morfologică.

În general, BP este, de obicei, diagnosticată clinic numai când se manifestă primele semne și simptome de parkinsonism motor. Deși au fost

întreprinse tentative serioase de a elabora markeri nonmotorii ai malădiei (Ponsen M.M. et al., 2004; Fearnley J.M. et al., 1991; Larner A.J. et al., 2000; Stoffers D. et al., 2001; Miceli G. et al., 2003), iar prezența numeroaselor simptome premotorii poate fi sugestivă pentru BP, această combinație nu este nici specifică, nici sensibilă pentru BP (Koller W.C., 1998; Przuntek H. et al., 2004). Recunoașterea mai bună a simptomelor premotorii ale bolii va permite stabilirea precoce a diagnosticului, ceea ce va deveni cu adevărat esențial când va fi disponibil tratamentul cauzal sau de neuroprotecție.

BIBLIOGRAFIE

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9
2. Hughes AJ et al. The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:181-184
3. Koller WC. Neuroprotection for Parkinson disease. *Ann Neurol* 1998, 44(Suppl 1):S155-S159
4. Larner AJ et al. Autonomic failure preceding dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2000, 247:229-231
5. Miceli G et al. Autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Neurol Sci* 2003, 24(Suppl 1): S32-S34
6. Muller A et al. Olfactory function in idiopathic Parkinson disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 2002, 109:805-811
7. Ponsen MM et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2004, 56:173-181
8. Przuntek H et al. Diagnostic staging of Parkinson disease: conceptual aspects. *J Neural Transm* 2004, 111:201-216
9. Rossi P et al. Acute challenge with apomorphine and levodopa in parkinsonism. *Eur Neurol* 2000, 43:95-101
10. Stoffers D et al. Motor perseveration is an early sign in Parkinson disease. *Neurology* 2001, 57:2111-2113
11. Zappia M, Colao R, Montesanti R, Rizzo M, Aguglia U, Gambardella A, et al. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997;42:245-248

Capitolul 7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Sindroame parkinsoniene secundare

Alte cauze ale sindromului parkinsonian în afară de BP idiopatică constituie de la 1/4 până la 1/3 din cazuri. În pofida faptului că multe dintre ele sunt destul de rar întâlnite (cu excepția parkinsonismului iatrogen, vascular și atrofiei multisistemice), cunoașterea lor este importantă din motivul implicațiilor terapeutice potențiale ca, de exemplu, în maladia Wilson.

Tablelul 7. Etiologia sindroamelor parkinsoniene
(după Tison F., 1998)

A. Sindroame parkinsoniene secundare

Iatrogene

Neuroleptice

Blocantele canalelor de calciu

Metildopa, litiu etc.

Sindroame parkinsoniene vasculare

Stare lacunară sau multiinfarct

Etat cribre a striatului

Maladia Binswanger

Alte cauze (angiopatie amiloidă, aneurisme, hematoame, malformații arteriovenoase, vasculite)

Sindroame parkinsoniene în caz de hidrocefalie

Hidrocefalie necomunicantă

Hidrocefalie normotensivă

Sindroame parkinsoniene posttraumatice

Traumatism cranian unic

Traumatism cranian repetat (demență pugilistică)

Traumatism periferic?

Sindroame parkinsoniene postencefalitice

Encefalita von Economo

Encefalite virale, inclusiv HIV

Infecții bacteriene, fungice, parazitare ale SNC

Alte cauze (prioni, panencefalita sclerozantă subacută, boala Whipple)

Sindroame parkinsoniene toxice sau metabolice

Anoxie/hipoxie

Monoxid de carbon, disulfură de carbon, cianuri, metanol
Disulfiram
Hidrocarburi, solvenți
MPTP
Complexul Guam (SLA-demență-Parkinson)
Intoxicație cronică cu mangan
Degenerescență hepatolenticulară ereditară și dobândită
Hemocromatoză ereditară
Calcificarea nucleilor bazali (boala Fahr)
Distonii L-dopa sensibile
Encefalomiopatii mitocondriale
Maladii lizozomale
Mielonoliză centro- și extrapontină
Alte cauze rare
Tumori
Hematom subdural cronic
Afecțiuni inflamatoare
Scleroza multiplă
Paraneoplazic?
Psihogen

B. Sindroame parkinsoniene asociate cu maladii neurodegenerative primare

1. Boala Parkinson
2. Alte afecțiuni neurodegenerative
Atrofia multisistemică
Paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olzewski)
Degenerescența corticobazală
Demența cu corpi Lewy
Maladia Alzheimer
Maladia Pick
Glioză subcorticală progresivă
Hemiparkinson-hemiatrofie
Boala Huntington
Ataxii autozomale dominante
Atrofia dentato-rubro-palido-luisiană
Neuroacantocitoza
Maladia Hallevorden-Spatz
Parkinsonism-distonie legat de cromozomul X (Lubag)

Sindroame parkinsoniene iatrogene

În strategia diagnostică, în primul rând, este identificată etiologia iatrogenă a sindromului parkinsonian din motivul frecvenței sale (5-10% din sindroamele parkinsoniene) și datorită caracterului cel mai des reversibil. La originea sindromului parkinsonian iatrogen au fost considerate drept cauze numeroase medicamente, dintre care cel mai des întâlnite sunt neurolepticele, blocantele canalelor de calciu, alfa-metildopa, unele antidepressive, anti epileptice, litiul și amiodarona.

Tablelul 8. Lista principalelor medicamente care pot fi implicate în apariția unui sindrom parkinsonian
(după *Montastruc et al., 1994*)

Antiadrenergice:

Reserpina

Neuroleptice:

Fenotiazine, butirofenone, tioxantene, dibutilpiridine, benzamide, loxapine, risperidone, clozapine

Antihipertensive:

Metildopa

Blocantele canalelor de calciu:

Flunarizina, cinarizina, diltiazem, verapamil

Antiaritmice:

Amiodarona

Antidepressive:

Fluoxetina, fluvoxamina, amoxapina, litiul

Antiepileptice:

Valproate, fenitoina

Colinergice:

Betanecol, piridostigmina, tacrine

Antiinfecțioase:

Cefalozidine, amfotericina B, trimetoprim-sulfometoxazol

Citosatice:

Vincristina+adriamicina, citozina-arabinozina

Altele:

Sulindac, trazodone, fenelzine, meperidine, xylometazoline, codeine, difenhidramina, procaine, ciclosporina

Criteriul diagnostic de bază al sindromului parkinsonian iatrogen este dispariția simptomelor în decurs de un an după anularea medicamentului

implicat în apariția sindromului. La o parte mică din pacienți, parkinsonismul poate persista sugerând existența bolii Parkinson idiopatice sau a altei patologii striatonigrale.

Neurolepticele clasice induc parkinsonismul prin blocarea receptorilor dopaminergici striatali D_2 , care au un rol pivotal în mișcare. Sindromul parkinsonian indus de neuroleptice este observat la circa 1/3 dintre subiecții expuși (Montastruc J.L. et al., 1994). Factorii de risc principali sunt vârsta avansată, sexul feminin, doza, asocierea dintre medicamente și „forța” antidopaminergică a moleculei. Majoritatea cazurilor apar în primele 3 luni de la expunere. Elementele clasice care evocă sindromul sunt caracterul simetric, prezența tremorului postural de frecvență înaltă (7-8 Hz), afectarea mai pronunțată a mâinilor comparativ cu picioarele, tremorul perioral fin, asocierea unei acatizii sau a diskineziilor tardive buco-lingvo-faciale. Sindromul parkinsonian dispare, de obicei, în medie peste 3 luni după stoparea medicamentului, însă în unele cazuri poate persista mai mult timp, îndeosebi la subiecții în vârstă.

O altă cauză frecventă a parkinsonismului indus de medicamente reprezintă metoclopramida, care într-un studiu recent (Esper Ch. et al., 2008) a fost a doua cauză după neuroleptice a parkinsonismului indus medicamentos la vârstnici. Acest preparat este utilizat în practica clinică pentru tratamentul esofagitei de reflux, gastroparezei, grețurilor și vomiei și poate cauza parkinsonism până la o treime dintre cei tratați. Deseori tulburările extrapiramidale cauzate de metoclopramidă nu întotdeauna sunt recunoscute, pacienții fiind tratați în mod eronat cu medicamente antiparkinsoniene.

Sindroamele parkinsoniene induse de blocantele canalelor de calciu, cinarizina și flunarizina, indicate, de obicei, în migrenă sau în caz de vertij, se caracterizează prin faptul că sunt însoțite de depresie, adesea severă (Garcia-Ruiz P.J. et al., 1992; Micheli F.E. et al., 1989). Complicația este mai frecvent întâlnită la femei (raportul femei:bărbați=2:1 sau 3:1) și la vârstnici. Mecanismul patologic nu este pe deplin cunoscut, fiind indicați factori pre- și postsinaptici. Parkinsonismul ar putea fi cauzat de disfuncția lanțului respirator mitocondrial (Veitch K., Hue L., 1994), de inhibiția depozitării de dopamină în veziculele presinaptice (Micheli F.E. et al., 1989; Terland O. et al., 1999) sau de ocuparea receptorilor D_2 (Brucke T. et al., 1995). La cel mai mare risc sunt expuși subiecții în vârstă, uneori chiar și la doze terapeutice. Intervalul de apariție este variabil, de la o lună până la mai mulți ani,

iar persistența după stoparea medicamentului este îndelungată, mai mult de 1/3 dintre pacienți având semne după 1 an de la suspendare (Garcia-Ruiz P.J. et al., 1992).

Sindroame parkinsoniene vasculare

După etiologia iatrogenă, cauzele vasculare ocupă locul doi ca frecvență printre sindroamele parkinsoniene (3-5%). În diagnosticul lor sunt importante trei elemente: factorii de risc vasculari, antecedentele de accidente cerebrovasculare și semnele în favoarea unei boli cerebrovasculare. Deși conceptul de sindrom parkinsonian de origine vasculară este unul încă controversat, în practica clinică pot fi întâlnite trei situații.

Prima este în cazul unui sindrom cu alură parkinsoniană însoțit de o constelație de alte semne, evocatoare ale unei stări multilacunare sau multiinfarct: semne de atingere piramidală, sindrom pseudobulbar, dereglări de mers și de postură, incontinență și demență.

A doua situație este în cazul unui pacient cu tulburări de mers izolate de tip parkinsonian (parkinsonism de tip inferior). Acești pacienți au mersul cu ezitări, cu pași mici târați, cu pierderea mobilității trunchiului și a sinergiei brațelor. Spre deosebire de BP, există și o ataxie a trunchiului, cu lărgirea poligonului de susținere, însă fără akinezia membrelor inferioare în poziție așezată sau culcată. În general, acești pacienți suferă de leucoencefalopatie hipertensivă de tip Binswanger (Fitzgerald P.M., Jankovic J., 1989; Thompson P.D., Marsden C.D., 1987).

A treia situație, mult mai rar întâlnită, este în cazul unui tablou unilateral sau bilateral asemănător BP legat de infarcte, lacune sau etat cribre la nivelul striatului. În general, tremorul de repaus și răspunsul la levodopa sunt o excepție, iar semnele atipice (focale sau piramidale) – frecvente.

În varianta clinică clasică a parkinsonismului vascular, acesta este atribuit afectării substanței albe periventriculare și frontale. Conform opiniei lui Thompson și Marsden, deconexiunea fibrelor talamocorticale către aria motorie suplimentară și a fibrelor cerebeloase către aria membrului inferior reprezintă mecanismul de bază al afectării mersului în parkinsonismul vascular.

În aspect de tratament, Winikates și Jankovic au raportat că pacienții cu parkinsonism vascular au un răspuns mai puțin probabil la levodopa, comparativ cu pacienții cu BP (24,6% vs. 73,6%), dar concluzia lor este că

medicamentul „trebuie încercat la toți pacienții cu simptome dizabilitante” (Winikates. J, Jankovic J., 1999). Pe de altă parte, aceiași autori au notat că pacienții cu debut acut și leziuni ale ganglionilor bazali evidente la examenul neuroimagic au un răspuns mai bun la levodopa, comparativ cu pacienții cu debut treptat al bolii și leziuni difuze ale substanței albe, noțiune susținută și de studiul lui Zijlmans și coautorii, în care răspunsul la levodopa a fost raportat ca fiind în legătură cu localizarea anatomică a infarctului (Zijlmans J. et al., 2004).

Tabelul 9. Criteriile clinice pentru diagnosticul clinic al parkinsonismului vascular probabil (după Zijlmans J. et al., 2004)

A. Parkinsonism

Bradikinezie (lentoare la inițierea mișcărilor voluntare cu reducerea progresivă a vitezei și amplitudinii acțiunilor repetate în membrele superioare sau inferioare, inclusiv prezența lungimii reduce a pașilor) și cel puțin una dintre următoarele: tremor de repaus, rigiditate musculară sau instabilitate posturală care nu este cauzată de disfuncție primară vizuală, vestibulară, cerebeloasă sau proprioceptivă

B. Boală cerebrovasculară

Dovada bolii cerebrovasculare relevată prin imagistică cerebrală (CT sau RMN)
Prezența semnelor sau simptomelor de focar corespunzătoare pentru ictus

C. Legătura dintre aceste două afecțiuni

În practică:

Debut acut sau tardiv progresiv cu infarcte în aria sau în apropiere de aria care poate accentua aferențele motorii ale ganglionilor bazali (globul palid extern sau substanța neagră *pars compacta*) sau poate reduce direct descărcările talamice (nucleul ventrolateral al talamusului, infarct masiv al lobului frontal). La debut, parkinsonismul constă dintr-un sindrom akinetico-rigid controlateral sau mers cu pași târați, timp de 1 an după ictus (pallidum ventral anterior)

Debut treptat al parkinsonismului cu leziuni extinse ale substanței albe subcorticale, simptome bilaterale la debut și prezența mersului cu pași târați sau a dereglărilor cognitive precoce (ventral pallidum intern); tipul clinic clasic

Criterii de excludere

Anamneza de traumatisme craniocerebrale repetate

Encefalită

Tratament cu neuroleptice la debutul simptomelor

Prezența tumorii cerebrale sau a hidrocefaliei comunicante

Alte explicații pentru sindromul parkinsonian

Sindroame parkinsoniene toxice și metabolice

Ganglionii bazali, îndeosebi *palidum*, sunt foarte sensibili la hipoxie. Numeroase substanțe toxice, cum sunt monoxidul de carbon, disulfura de carbon, cianurile, metanolul, acționează prin acest mecanism comun. Necroza palidostriatală este responsabilă de sindromul parkinsonian care apare în medie după 3 săptămâni și este însoțit de dereglări cognitive, elemente distonice până la o stare de mutism akinetic (Lee M.S., Marsden C.D., 1994). La IRM se observă în mod tipic necroza palidală și leucoencefalopatie. Neurotoxinele, precum MPTP sau aminoacizii excitatori din nucile de cicade din insulele Guam, de asemenea pot induce sindroame parkinsoniene.

Ganglionii bazali sunt la fel de sensibili și la acțiunea metalelor, precum fierul, manganul și cuprul. Sindromul de intoxicație cu mangan constă din sindrom parkinsonian și distonie asociată cu tulburări de mers (mers de cocoș) și simptome psihiatrice (Calne D.B. et al., 1994). Subiecții expuși sunt, de obicei, minerii și muncitorii din industria metalurgică. Depozitele de mangan se depistează uneori în maladiile hepatice cronice prin tulburarea excreției biliare (degenerescență hepatobiliară). IRM evidențiază depozite în ganglionii bazali sub formă de hiperintensități în regimul T₁ ponderat.

Boala Wilson se caracterizează prin acumularea toxică de cupru în ficat și în creier. Este o maladie autozom recesivă legată de delețiile genei care codifică ceruloplasmina, proteina de transportare a cuprului. Prezentarea cu un sindrom parkinsonian este foarte frecvent întâlnită. Această maladie trebuie exclusă în primul rând în caz de sindrom parkinsonian survenit înainte de 40 de ani, atât din motivul riscului pentru leziuni hepatice sau cerebrale ireversibile, cât și din cauza posibilităților de tratament. Bilanțul diagnostic trebuie să cuprindă: măsurarea cuprului seric și urinar și a ceruloplasminei plasmatică, depistarea inelului corneean Kayser-Fleisher prin lampa cu fantă și IRM cerebrală.

Și alte cauze metabolice pot fi responsabile de apariția unui sindrom parkinsonian. Astfel, asocierea unui sindrom parkinsonian cu tulburări cognitive și psihiatrice este o manifestare frecventă a calcificării ganglionilor bazali. Calcificările ganglionilor bazali pot avea etiologii multiple, dobândite sau ereditare, dar puține dintre ele sunt simptomatice, de exemplu în hipoparatiroidism sau în calcificările striato-palido-dentate familiale (Ellie E. et al., 1991).

Un sindrom parkinsonian tardiv poate fi și manifestarea unei mielinolize centropontine și extrapontine, complicând o hiponatriemie severă.

Sindromul parkinsonian se poate întâlni și în cadrul unei dereglări metabolice ereditare, ca în encefalomiopatiile mitocondriale, sindromul Leigh, bolile lizozomale și gangliozidoza GM2 cu debut tardiv.

Un loc aparte ocupă distonia dopa-sensibilă (boala Segawa) datorată unui defect ereditar autozom dominant în sinteza dopaminei. Fenotipul este variabil și depinde de vârstă; penetranța mutației este redusă (30%), fetele fiind mai sever afectate decât băieții. La copil dereglările constau din distonie în timpul mersului cu agravare după exerciții (fluctuații diurne), însoțită de un sindrom parkinsonian cu debut mai tardiv. La adult se poate manifesta un sindrom parkinsonian ce mimează boala Parkinson idiopatică. Recunoașterea acestei dereglări funcționale a transmisiei dopaminergice este importantă, deoarece răspunde în mod excelent și definitiv la L-dopa fără efecte adverse pe termen lung (Nyygard T.G. et al., 1992).

Sindroame parkinsoniene posttraumatice

Traumatismul este o cauză foarte rară de sindrom parkinsonian (Jankovic J., 1994). În cazuri excepționale, traumatismul cranian sever penetrant sau închis poate avea complicații sub formă de un sindrom parkinsonian și din contra, sindromul parkinsonian este o consecință recunoscută după traumatisme craniene repetate, precum demența pugilistică. În acest caz, în mod tipic este asociat cu dereglări cognitive și de comportament ce se manifestă după o perioadă îndelungată (de la 7-35 de ani) după ultima luptă. Riscul este sporit în cazul numărului mai mare de lupte petrecute. Neuroimagistica demonstrează atrofie cortico-subcorticală cu dilatarea ventriculelor, uneori se depistează și chist al septului pelucid. Din punct de vedere neuropatologic, pierderea celulară și glioză substanței negre sunt însoțite de modificări asemănătoare cu maladia Alzheimer. Au fost descrise și cazuri misterioase de sindroame parkinsoniene în legătură anatomică și temporală cu un traumatism periferic (Jankovic J., 1994).

Sindroame parkinsoniene postencefalitice

Sindromul parkinsonian postencefalitic, datorat encefalitei letargice von Economo, aparține deja istoriei (1916-1935). Sindromul parkinsonian afectă până la 60% dintre pacienți peste un interval de câțiva ani după episodul inițial și era însoțit de crize oculogire, de distonie, mioclonii, ticuri și semne piramidale (Krusz J.C. et al., 1987). În prezent, sindroamele parkin-

soniene pot complica encefalitele difuze (encefalita japoneză tipul B, rujeola, oreionul, Cocksakie, mycoplasma, borelioza, neurocisticercoza, neurosifilisul etc.) sau infecțiile localizate în mezencefal ori în ganglionii bazali, uneori în contextul de neuro-SIDA (toxoplasmoza, criptococoza, listerioza etc.) (Nath A. et al., 1987). Sindromul parkinsonian poate fi și un element în tabloul clinic al bolii Whipple (Uldry P.A., Bogousslavsky J., 1992), al encefalitelor prionice sau al panencefalitei sclerozante subacute.

Sindromul parkinsonian în hidrocefalie

Un sindrom parkinsonian poate complica hidrocefalia necomunicantă la pacienții tineri în perioada de decompensare sau din cauza tulburărilor legate de șunt (Curran T, Lang AE, 1994) și dispare, de obicei, după instalarea șuntului.

Un sindrom parkinsonian este, de asemenea, și un semn al hidrocefaliei normotensive la subiectul în vârstă (Curran T, Lang AE, 1994). Simptomele predomină la nivelul mersului și se aseamănă cu sindroamele vasculare. Existența factorilor de risc pentru hidrocefalia normotensivă, dereglările de mers, dereglările cognitive și incontinența, declinul rapid, absența răspunsului la L-dopa și datele neuroimagistice permit stabilirea corectă a diagnosticului. Efectul șuntării este adesea dificil de prevăzut, deseori existând și modificări microangiopatice asociate unei patologii degenerative (Curran T, Lang AE, 1994). Se consideră că sindromul parkinsonian în caz de hidrocefalie este datorat alterărilor mecanice, ischemice sau metabolice la nivelul circuitelor din ganglionii bazali.

Alte cauze secundare rare de sindroame parkinsoniene

Tumorile cerebrale predominant extraaxiale (de exemplu, un meningiom frontal), cât și hematoamele subdurale cronice, pot fi în mod excepțional cauza unui sindrom parkinsonian. Semnele de deficit senzitivomotor, crizele focale sau generalizate, persistența sindromului parkinsonian asimetric – toate sunt semne de alertă în tabloul clinic.

Sindromul parkinsonian poate fi, ca excepție, consecința unei maladii demielinizante, ca scleroza multiplă (Tranchant C. et al., 1995). Au fost raportate și cazuri de sindroame akinetico-rigide în caz de cancer mamar și mielom multiplu, precum și ca o sechelă a hipertermiei maligne.

Alte cauze rare de sindrom parkinsonian reprezintă afecțiunile sistemice, precum lupusul eritematos sistemic. În literatură au fost raportate mai

multe cazuri de parkinsonism, asociate cu afecțiunile reumatice, recent fiind publicat și un caz de ictus al substanței negre ca manifestare inițială a lupusului eritematos sistemic (San-Juan Orta D., Rodriguez-Ortiz Ulises, 2008). Deși etiologia sindromului akinetico-rigid în asemenea cazuri nu este complet cunoscută, s-a sugerat că mecanismele probabile de afectare sunt anticorpii împotriva neuronilor dopaminergici și vasculita de origine imună.

Parkinsonism plus în cadrul bolilor neurodegenerative

Patru afecțiuni constituie sursele principale de confuzie diagnostică cu BP: atrofia multisistemică, paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olzewsky), degenerescența corticobazală și demența cu corpi Lewy (Hughes A.J. et al., 1992; Koller W.C., 1992). Aceste diagnostici reprezintă 10-20% din sindroamele parkinsoniene și trebuie să fie suspectate în fața unui sindrom parkinsonian progresiv asemănător cu BP idiopatică, însă cu semne atipice, uneori destul de discrete. Aceste semne de alertă trebuie evaluate în mod sistematic în fața unei suspiciuni de BP și controlate pe tot parcursul evoluției.

Tabelul 10. Semne de alertă care evocă posibilitatea unei alte cauze degenerative decât maladia Parkinson
(după Tison F., 1998)

Instabilitatea posturală și căderile precoce
Disfagie, disartrie precoce, sindrom pseudobulbar
Insuficiență vegetativă severă și precoce (la debut sau mai devreme de 2 ani)
Demență inițială sau precoce
Semne piramidale
Semne cerebeloase
Semne de afectare a cornului anterior
Semne corticale parietale asimetrice: dereglări senzitive, apraxie, fenomenul „mâinii străine”
Tulburări ale motilității oculare – pareza privirii în jos
Mioclonii
Progresare rapidă
Absența răspunsului îndelungat la L-dopa
Diskinezii L-dopa induse absente sau atipice
Afectarea rapidă a mersului sau a posturii verticale (scaun cu roțile)

Atrofia multisistemică

Termenul de atrofie multisistemică (AMS) a fost introdus pentru a ilustra unitatea nosologică a unor afecțiuni cuprinse anterior sub denumirile de sindrom Shy Drager, degenerescență striatonigrală și atrofie olivo-ponto-cerebeloasă sporadică (Wenning G.K. et al., 1994). Aceste afecțiuni au în comun trăsături clinice și patologice, cu prezența incluziunilor oligodendrogliale și neuronale specifice (Lantos P.L., Papp M.I., 1994).

AMS este o patologie neurodegenerativă sporadică ce se manifestă preponderent între 45 și 65 de ani și constă din combinații variabile de sindrom parkinsonian, semne cerebeloase, piramidale și dereglări vegetative. În prezent se deosebesc două forme clinice: AMS-p cu predominarea sindromului parkinsonian și AMS-c cu predominarea semnelor cerebeloase. Diagnosticul acestora se bazează pe criteriile clinice propuse de Gilman și coautorii, enumerate în tabelul 11, care au fost revizuite și editate în 2008.

Tabelul 11. Criteriile clinice pentru AMS
(după Gilman S. et al., 2008)

Criteriile pentru diagnosticul de AMS probabilă.

Maladie sporadică, progresivă cu debut la vârsta adultă > 30 de ani, caracterizată prin:

Insuficiență vegetativă, implicând incontinență urinară (incapacitatea de a controla eliminarea urinei cu disfuncție erectilă la bărbați) sau o scădere ortostatică a presiunii arteriale în primele 3 minute de staționare verticală de cel puțin 30 mm Hg presiune sistolică sau 15 mm Hg presiune diastolică și

Parkinsonism cu răspuns slab la levodopa (bradikinezie cu rigiditate, tremor sau instabilitate posturală) sau

Un sindrom cerebelos (ataxia mersului cu disartrie cerebeloasă, ataxia membrilor sau tulburări cerebeloase oculomotorii)

Tabelul 12. Criteriile pentru AMS posibilă
(după Gilman S. et al., 2008)

Maladie sporadică, progresivă cu debut la vârsta adultă > 30 de ani, caracterizată prin: *Parkinsonism* (bradikinezie cu rigiditate, tremor sau instabilitate posturală) ori *Un sindrom cerebelos* (ataxia mersului cu disartrie cerebeloasă, ataxia membrelor sau tulburări cerebeloase oculomotorii) și

Cel puțin o caracteristică care sugerează *insuficiența vegetativă* (chemări imperioase altfel neexplicate, chemări frecvente sau evacuarea incompletă a vezicii urinare, disfuncție erectilă la bărbați) ori o scădere ortostatică semnificativă a presiunii arteriale care nu corespunde nivelului cerut pentru forma probabilă a AMS și

Cel puțin una dintre trăsăturile suplimentare enumerate în tabelul de mai jos (tabelul 13)

Tabelul 13. Trăsături suplimentare pentru AMS posibilă
(după Gilman S. et al., 2008)

AMS-p sau AMS-c posibilă

- Semnul Babinski cu hiperreflexie
- Stridor

AMS-p posibilă

- Parkinsonism rapid progresiv
- Răspuns slab la levodopa
- Instabilitate posturală în primii 3 ani de la debut
- Ataxia mersului, disartrie cerebeloasă, ataxia membrelor sau tulburări cerebeloase oculomotorii
- Disfagie în primii 5 ani de la debut
- Atrofia putamenului, pedunculului cerebelos mediu, punții sau cerebelului la IRM
- Hipometabolism în putamen, trunchiul cerebral sau cerebel la tomografie cu emisie de pozitroni

AMS-c posibilă

- Parkinsonism (bradikinezie și rigiditate)
 - Atrofia putamenului, pedunculului cerebelos mediu, punții sau cerebelului la IRM
 - Hipometabolism în putamen, trunchiul cerebral sau cerebel la tomografie cu emisie de pozitroni
 - Denervare dopaminergică nigrostriată presinaptică la SPECT sau tomografie cu emisie de pozitroni
-

Tabelul 14. Semne de alertă care susțin sau nu diagnosticul de AMS
(după Gilman S. et al., 2008)

Semne care susțin diagnosticul de AMS	Semne care nu susțin diagnosticul de AMS
<ul style="list-style-type: none"> • Distonie orofacială • Antecolis disproportionat • Camtocormie (flexie anterioară severă a coloanei vertebrale) sau sindromul Pisa (flexie laterală severă a coloanei vertebrale) • Contracturi ale mâinilor sau picioarelor • Oftat inspirator • Disfonie sever exprimată • Disartrie sever exprimată • Sforăit recent sau agravat • Mâini sau picioare reci • Râs sau plâns patologic • Tremor postural, neregulat, mioclonic sau tremor de acțiune 	<ul style="list-style-type: none"> • Tremor de repaus clasic de tip „număratul pilulelor” • Neuropatie clinic semnificativă • Halucinații neinduse de medicamente • Debut după vârsta de 75 de ani • Anamneză familială de ataxie sau parkinsonism • Demență (după DSM-IV) • Leziuni ale substanței albe sugestive pentru scleroza multiplă

În tabloul clinic este de menționat predominarea semnelor axiale (instabilitate și căderi precoce, disartrie și disfagie precoce), mioclonii, stridor inspirator nocturn, contracturi distonice, antecolis, dar cu păstrarea relativă a funcțiilor intelectuale (Quinn N., 1989). Spre deosebire de BP, tremorul în AMS este mai mult de tip postural/kinetic, iar miocloniile provocate de stimuli senzitivi îi conferă un caracter neregulat. Tulburările posturale sub formă de antecolis disproportionat sunt frecvent observate în asociere cu devierea laterală a trunchiului, rezultând cu sindromul Pisa (Colosimo C., 1998). Aspectul facial al pacienților cu AMS este marcat de diskinezii sau de distonii atipice spontane sau induse de levodopa și care ocazional, se aseamănă cu „râsul sardonice” (Quinn N.P., 2005). Dereglările oculomotorii observate în această patologie includ instabilitatea fixării oculare, dismetria oculară cu sacade hipometrice sau hipermetrice și nistagmusul.

Investigațiile paraclinice utile sunt depistarea unei insuficiențe vegetative preganglionare prin explorarea reflexelor cardiovasculare, depistarea semnelor de denervare la EMG sfincterului anal și/sau uretral în caz de de-

reglări sfincteriene și atingerea striatală depistată prin rezonanță magnetică nucleară sau imagistica funcțională (Konayaga M. et al., 1994). Afectarea striatală la IRM se manifestă printr-o hipodensitate putaminală limitată de un hipersemnal linear în regimul T_2 ponderat.

Din punct de vedere patologic, afecțiunea se caracterizează prin pierdere neuronală cu glioză în cel puțin două din următoarele regiuni: corpul striat, substanța neagră, locus coeruleus, nucleii pontini, pedunculii cerebeloși medii, celulele Purkinje, olivele inferioare, coarnele intermediolaterale ale măduvei spinării, nucleul sacral Onuf, cât și prin prezența incluziunilor argirofile oligodendrogliale caracteristice, cu conținut de α -sinucleină (Lantos L.P., Papp M.I., 1994; Daniel S.E., 1992). Spre deosebire de alte patologii neurodegenerative, AMS este unica maladie în care leziunile predominante sunt depistate în oligodendroglie.

AMS este patologia cu care cel mai frecvent este confundată BP (Hughes A.J. et al., 1992). Se estimează că există aproximativ 1 caz de AMS la 20 de cazuri de BP. Importanța diagnosticului diferențial constă în faptul că supraviețuirea medie este mai mică decât în BP (6-9 ani, comparativ cu 15-20 de ani), handicapul motor este mai rapid și îndeosebi AMS nu este sensibilă la L-dopa în majoritatea cazurilor.

În aspect de tratament, majoritatea studiilor sugerează că 30-40% dintre pacienții cu AMS au un beneficiu cel puțin tranzitor de la regimul cu levodopa, iar ratele de răspuns pot fi mai mari la persoanele cu trăsături predominante parkinsoniene (Colosimo C., Tiple D. et al., 2005). Grupul de studiu Nord American asupra AMS sugerează că răspunsul la levodopa trebuie testat o perioadă de 3 luni prin administrarea dozelor treptat majorate până la cel puțin 1000 mg/zi (Gilman S. et al., 1999). Există unele dovezi că numărul pacienților cu AMS și BP pot varia în funcție de toleranța la levodopa. A fost accentuată și tendința pacienților cu AMS de a suferi de agravarea hipotensiunii ortostatice (Colosimo et al., 2005; Wenning G.K. et al., 2005), însă acești pacienți au mai puține efecte adverse psihiatrice (Wenning G.K. et al., 2000) și mai puține fluctuații motorii. În cazul apariției fluctuațiilor motorii în AMS, acestea apar în general în primii 5 ani și cel mai frecvent se manifestă sub formă de distonie facială/spasme mai degrabă decât diskinezii ale membrelor. De notat că mișcările involuntare induse de levodopa pot apărea și în absența efectului terapeutic.

Tabelul 15. Elementele care contribuie la diagnosticul diferențial dintre AMS și BP
(după Tison F., 1998)

Semne clinice	Investigații suplimentare
Insuficiență vegetativă severă precoce	Teste vegetative compromise
Semne cerebeloase	Denervare la EMG a sfincterelor
Semne piramidale	Neuropatie axonală sau de corn anterior
Instabilitate, căderi precoce	IRM: modificări în putamen în regimul T ₂
Disartrie severă precoce	sau atrofie pontocerebeloasă
Disfagie precoce	PET/SPECT: hipometabolism, dereglări
Tremor atipic	de fixare a liganzilor D ₂ /D ₁
Mioclonii	
Stridor	
Antecolis exagerat	
Contracturi distonice fixe	
Neuropatie periferică	
Semne de corn anterior	
Testul cu L-dopa negativ	
Lipsa răspunsului la tratament cu L-dopa	
Diskinezii atipice	
Evoluție rapidă	

Paralizia supranucleară progresivă (*sindromul Steele-Richardson-Olzewski*)

PSP constituie 4%-5% din sindroamele parkinsoniene și se estimează că există în raport de un caz de PSP la 100 de BP. Vârsta medie de debut a maladiei este de circa 60 de ani. Diagnosticul inițial poate fi destul de dificil la început de examinare din cauza semnelor insidioase și nespecifice: oboseală, încetinire psihomotorie, căderi inexplicabile, tulburări de personalitate și de caracter, labilitate emoțională, dereglări vizuale, diplopie (Tolosa E. et al., 1995). În continuare se instalează sindromul parkinsonian cu aspectul clasic de rigiditate axială, poziție în hiperextensie (spre deosebire de BP), mers instabil cu lărgirea poligonului de susținere, schimbări de poziție „în bloc”, căderi „ca statuia”. Expresia feței este akinetică, mirată, cu hipertonia mușchilor frontali. Sunt prezente și dereglări cognitive de tip frontal, reprezentând

prototipul demenței subcorticale: dereglări de memorie, bradipsihie, dereglări ale fluenței verbale, dificultăți în acțiunile secvențiale, dereglarea atenției, perseveranții, ecolalie/ecopraxie, comportament de utilizare, dereglări de comportament și depresie. Tulburările oculomotorii de tipul PSP reprezintă trăsătura caracteristică a afecțiunii (40% la debut, 80% în faza instalată): atingerea motilității voluntare și a sacadelor verticale (indeosebi la privirea în jos), mai tardiv și a motilității orizontale (30%). Sunt frecvente dereglările pupilare cu blefarospasm, apraxia deschiderii pleoapelor (dificultăți la deschiderea pleoapelor închise) și rețracția lor. La fel sunt frecvent observate semne pseudobulbare cu disartrie spastică și hipokinetică, cu palilalie, ecolalie și disfagie precoce, precum și semne piramidale.

Tabelul 16. Criteriile de diagnostic pentru PSP după un consens internațional (Litvan I et al., 1996)

PSP posibilă

- Afecțiune treptat progresivă, cu debut după 40 de ani
- Paralizie supranucleară verticală sau ambele: lentoarea sacadelor verticale și instabilitate posturală cu căderi în primul an de la debutul maladiei
- Lipsa altor afecțiuni care să explice semnele date

PSP probabilă

- Afecțiune treptat progresivă, cu debut după 40 de ani
- Paralizie supranucleară verticală și instabilitate posturală cu căderi în primul an de la debutul maladiei
- Lipsa altor afecțiuni care să explice semnele

PSP definită

- PSP clinic posibilă sau probabilă și confirmare histopatologică

Criterii de susținere

- Akinezie sau rigiditate simetrică, mai mult proximal decât distal
- Poziția incorectă a gâtului, îndeosebi retrocolis
- Răspuns slab sau absent la L-dopa
- Disartrie și disfagie precoce
- Debut precoce al dereglărilor cognitive cu cel puțin două din următoarele caracteristici: apatie, dereglarea gândirii abstracte, scăderea fluenței verbale, comportament de utilizare sau de imitare, semne de lob frontal

Criterii de excludere

- Anamneză de encefalită recentă
 - Sindromul mâinii „străine”
 - Deficit senzitiv de tip cortical
 - Atrofie focală frontală sau temporoparietală
 - Halucinații sau delir fără legătură cu tratamentul dopaminergic
 - Dementă corticală de tip Alzheimer
 - Semne cerebeloase sau tulburări vegetative neexplicate
 - Argumente pentru alte afecțiuni care pot explica tabloul clinic
-

Au fost identificate două fenotipuri clinice de paralizie supranucleară progresivă: PSP tipică cu căderi, paralizia privirii și dereglări cognitive, descrise inițial de Steele ș.a. și al doilea tip, cu debut asimetric, tremor, răspuns la L-dopa și durată mai îndelungată a bolii (Williams D.R. et al., 2005). Diagnosticul clinic al acestui grup a fost maladia Parkinson, chiar și la ultima vizită medicală a pacienților înainte de deces. Diagnosticul PSP poate fi dificil în formele care mimează o afecțiune psihiatrică, o demență progresivă de tip Alzheimer, o stare multilacunară sau BP în absența atingerii oculare de la debut.

Din punct de vedere morfologic, PSP este considerată o „taupatie”, caracterizată prin agregate de proteina tau hiperfosforilată. Alte taupatii sunt degenerescenta corticobazală, maladia Pick și maladia Alzheimer, toate având în comun patologia tau. Proteina tau se leagă de microtubuli, ceea ce este important pentru stabilitatea citoscheletului neuronal. În aspect neuropatologic, afecțiunea se caracterizează prin degenerescentă neurofibrilară cu pierdere neuronală și glioză cu distribuție palido-luyso-nigrală (Tolosa E. et al., 1995).

Investigațiile suplimentare pot facilita diagnosticul, de exemplu RMN, care depistează atrofia predominant mezencefalică cu dilatarea ventriculului trei sau imagistica funcțională PET /SPECT, care permite evidențierea hipometabolismului frontal superior și o atingere striatală.

Literatura sugerează că în PSP, ca și în AMS, aproximativ o treime dintre pacienți au un efect benefic de la administrarea levodopei, deși acesta este deseori moderat și tranzitor (Constantinescu R. et al., 2007). În mod asemănător cu AMS, o minoritate de pacienți cu PSP dezvoltă mișcări involuntare induse de levodopa, în acest caz apărând precoce și implicând predominant

fața. Spre deosebire de pacienții cu BP și AMS, au fost raportate și cazuri de agravare a simptomatologiei motorii în PSP induse de levodopa.

Degenerescenta corticobazală

Degenerescenta corticobazală este o maladie sporadică rară, care debutează la o vârstă medie de 65 de ani, fiind caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal progresiv foarte asimetric și un sindrom cortical front-parietal.

Semnele principale sunt foarte caracteristice: sindrom akinetico-rigid unilateral sau foarte asimetric cu contracturi și distonie în flexie, un tremor postural sau de acțiune neregulat cu mioclonii, apraxie, dereglări senzitive parietale, fenomenul mâinii străine, semne axiale cu tulburări posturale, căderi, disartrie, semne inconstante de paralizie supranucleară a privirii și dereglări cognitive de tip frontal (Rinne J.O. et al., 1994). Predictorii clinici sunt prezența la debutul maladiei a unui sindrom parkinsonian asimetric rezistent la L-dopa, distonia asimetrică a extremităților, apraxia ideomotorie asimetrică, fenomenul mâinii „străine” și absența tulburărilor majore de mers și de echilibru (Litvan I. et al., 1997). Prognosticul este nefavorabil, cu răspândirea bilaterală a semnelor, absența răspunsului la tratament și supraviețuire în medie de 6 ani.

Criteriile de diagnostic propuse pentru cercetări privind degenerescenta corticobazală

1. După Lang et al.

Criterii de includere

- Rigiditate plus un semn cortical (apraxie, deficit senzitiv cortical sau fenomenul de mână „străină”) sau

- Rigiditate asimetrică, distonie și mioclonii focale reflexe

2. După Kumar et al.

Criterii de includere

- Evoluție cronică progresivă

- Debut asimetric

- Prezența disfuncției corticale „superioare” (apraxie, deficit senzitiv cortical sau fenomenul mâinii „străine”) și

- Tulburări extrapiramidale – sindrom akinetico-rigid rezistent la levodopa, distonia extremităților și mioclonus focal reflex

Criterii de excludere

- Demență precoce
- Paralizia privirii pe verticală
- Tremor de repaus
- Dereglări vegetative severe
- Răspuns prelungit la levodopa
- Leziuni depistate la studiile neuroimagistice care să indice o altă

stare patologică

Investigațiile paraclinice evidențiază degenerarea corticosubcorticală asimetrică predominant frontoparietală la IRM și hipometabolism la imagistica funcțională.

Din punct de vedere neuropatologic, afecțiunea se caracterizează prin atrofia lobară frontoparietală cu balonizarea neuronilor corticali și cromatoliză, pierdere celulară severă în substanța neagră, talamus și în nucleul dentat al cerebelului.

În privința tratamentului, degenerescența corticobazală este asemănătoare cu AMS și PSP, deoarece aproximativ o treime dintre pacienți prezintă un răspuns modest și tranzitor la levodopa, iar tratamentul rareori induce mișcări involuntare sau modificări psihice (Constantinescu R. et al., 2007). Ca și în cazul PSP, au fost raportate cazuri de agravare a funcției motorii la pacienții cu degenerare corticobazală tratați cu levodopa.

Maladia Alzheimer și demența cu corpi Lewy

Sindromul parkinsonian poate fi prezent pe parcursul evoluției la 1/4 dintre pacienții cu cazuri de maladia Alzheimer. Tremorul de repaus este rar, iar sindromul akinetico-rigid nu este sensibil la dopaminergice și poate fi agravat de neuroleptice. Din punct de vedere neuropatologic, sindromul parkinsonian este legat de extinderea modificărilor patologice la ganglionii bazali și la substanța neagră sau de prezența concomitentă a unui proces degenerativ de tip BP cu corpi Lewy difuzi.

Demența cu corpi Lewy este caracterizată prin asocierea de corpi Lewy difuzi corticali și subcorticali și adesea prin patologie de tip Alzheimer. Clinic se manifestă printr-un sindrom parkinsonian la un subiect vârstnic cu dereglări cognitive precoce, cu stare fluctuantă de confuzie și halucinații, delir paranoid, hipotensiune posturală, căderi și sincope, și sensibilitate extremă la efectele adverse ale neurolepticelor (McKeith I.G. et al., 1996).

La criteriile de diagnostic enumerate în tabelul 17 ca argumente în favoarea diagnosticului, în ultimii ani au fost incluse și prezența depresiei și a tulburării de comportament în timpul somnului paradoxal (REM sleep behavior disorder).

Rata de răspuns la levodopa a pacienților cu demență cu corpi Lewy este variabilă conform diferitor studii, dar în general este mai mică comparativ cu BP. Factorii care au fost propuși să contribuie la aceasta au fost predominanța trăsăturilor nondopaminergice (instabilitatea posturală și tulburările de mers) și problemele de tolerabilitate, care limitează creșterea dozei.

Tabelul 17. Criterii de diagnostic clinic pentru demența cu corpi Lewy (criterii de consens)
(după McKeith I.G. et al., 1996)

-
1. **Necesare:** deteriorare cognitivă progresivă, suficientă pentru a interfera cu activitatea socială sau profesională normală. Dereglările de memorie predominante și persistente pot lipsi la debutul maladiei, însă sunt obișnuite pe parcursul evoluției. În unele cazuri pot fi observate deficite de atenție și ale performanțelor frontale subcorticale și vizuospatiale.
 2. **Două dintre semnele cardinale pentru diagnosticul formei probabile și unul pentru forma posibilă** (din cele enumerate mai jos)
 - Stare cognitivă fluctuantă cu variații pronunțate în atenție și comportament
 - Halucinații repetate sistematizate și detaliate
 - Sindrom parkinsonian spontan
 3. **Argumente în favoarea diagnosticului**
 - Căderi repetate
 - Sincope
 - Pierdere tranzitorie de conștiință
 - Sensibilitate la neuroleptice
 - Delir sistematizat
 - Halucinații de alte tipuri
 4. **Criterii de excludere**
 - Accident vascular cerebral: semne de focar sau imagistică
 - Afecțiune somatică sau cerebrală care poate să explice tabloul clinic
-

Sindromul parkinsonian și alte afecțiuni neurodegenerative sporadice și ereditare

Sindromul parkinsonian poate fi observat în cadrul maladiei Pick sclerozei laterale amiotrofice (Qureshi A.I. et al., 1996), gliozei subcorticale progresive și în cadrul unui sindrom rar întâlnit, numit hemiparkinson-hemiatrofie. Ultimul se întâlnește la adultul tânăr și este caracterizat prin hemiatrofia somatică și emisferică cerebrală, însoțită de un hemisindrom parkinsonian cu evoluție lentă și cu răspuns variabil la L-dopa (Giladi N. et al., 1990). Astfel, în fața unui sindrom parkinsonian precoce este util de verificat și simetria corporală sau emisferică prin neuroimaging.

Sindromul parkinsonian poate fi și unul din semnele clinice în cadrul afecțiunilor neurodegenerative ereditare. Astfel, un sindrom akinetic-rigid complică frecvent coreea Huntington (variante Westfal) și apare în formele juvenile sau tardive în evoluția bolii, deseori fiind declanșat de utilizarea neurolepticelor. În cazul ataxiilor ereditare, sindromul parkinsonian este frecvent întâlnit în fenotipul Machado-Josef (ataxie spinocerebeloasă de tipul 3), îndeosebi asociat cu neuropatie, în mod excepțional fiind sensibil la L-dopa (Giunti P. et al., 1995).

Unele maladii recesive sunt însoțite de un sindrom parkinsonian, așa ca maladia Hallervorden-Spatz, o distrofie neuroaxonală progresivă, asociată cu mutația enzimei pantotenat-kinaza și caracterizată prin degenerescență palidă cu acumularea de fier și care are un aspect caracteristic la IRM în regimul T₂ la nivel de pallidum (semnul ochiului de tigru) (Angelini L. et al., 1992).

Tremorul esențial

Tremorul esențial este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tremorigene la adulți și în funcție de metodologia utilizată este indicată o prevalență de 4-39 de cazuri la 1000 de locuitori (Elble R.J., 2006).

Forma clinică clasică este cea a unui tremor bilateral postural al mâinilor, care poate avea și un component kinetic, în 10% din cazuri se întâlnește și tremorul de repaus, îndeosebi după mai mulți ani de evoluție. Tremorul poate fi și asimetric și poate implica și alte părți ale corpului, inclusiv capul, fața, vocea, limba (Deuschl G. et al., 1998; Findley L.J., 1996). Unii

autori consideră tremorul izolat al capului ca o formă de tremor esențial, deși această părere este controversată, mulți experți considerând că reprezintă o formă frustă de distonie cervicală.

Frecvența tremorului esențial demonstrează o variație maximală de 1 Hz în limitele de 4-12 Hz. Forma clasică este cel mai des ereditară, cu un tip autozom dominant de moștenire. Deoarece toate cazurile familiale de tremor esențial debutează până la vârsta de 65 de ani, debutul unui tremor după 65 de ani nu este compatibil cu diagnosticul de tremor esențial clasic (Bain P.G. et al., 1994). Răspunsul favorabil la alcool (în 60-70% din cazuri) este util în diagnostic, însă are o sensibilitate mică. Pentru screening-ul diagnostic al tremorului esențial, un studiu recent a evaluat un chestionar alcătuit din șapte întrebări, care, de altfel, poate fi redus până la trei (prezența tremorului necontrolabil în orice parte a corpului, tremor în timpul consumului de lichide sau vărsarea lichidelor și existența altor membri ai familiei cu tremor). Aceste trei întrebări au permis identificarea a 97,7% din toate cazurile de tremor esențial (Lorenz D. et al., 2008).

Formele neclasificate ale tremorului esențial (sau atipice) includ tremorul asociat cu alte semne neurologice, așa ca o bradikinezie ușoară sau hipomimie. Relația dintre tremorul esențial și BP nu a fost elucidată pe deplin, existând unele date care sugerează că pacienții cu un anumit tip de tremor esențial sunt predispuși spre BP (Shahed J., Jankovic J., 2007).

Etiologia acestui tip de tremor este deocamdată necunoscută. Pe baza studiilor electrofiziologice, în general, este acceptat că acesta este cauzat de un oscilator central, localizat în sistemul olivocerebelos (Wilms H. et al., 1999).

Tratamentul de elecție al tremorului esențial, conform ultimului ghid al Academiei Americane de Neurologie (Zesiewicz T.A. et al., 2005), este propranololul (80-320 mg/zi) și primidona (25-1000 mg/zi). Tratamentul combinat este o opțiune pentru cazurile refractare la monoterapie. Alte remedii utile sunt gabapentina (900-3600 mg/zi) (Gironell A. et al., 1999), alparzolam (0,75-2,75 mg/zi), topiramate (200-400 mg/zi) și clozapine (12,5-50 mg/zi). Poate fi utilizat și tratamentul cu toxină botulinică, însă există riscul de slăbire a mușchilor mâinii (Jankovic J. et al., 1996; Brin M.F. et al., 2001). Intervenția neurochirurgicală stereotaxică este o alternativă pentru cazurile refractare la tratamentul conservator, în prezent metoda preferată fiind stimularea cerebrală profundă a talamusului (Schuurman P.R. et al., 2000).

Tremorul primar ortostatic

Clasificarea recentă a tremorului include tremorul ortostatic primar ca o formă a tremorului esențial. Tremorul ortostatic primar implică tremorul picioarelor și al trunchiului în poziție verticală. Senzația subiectivă nu este însă de tremor, ci de instabilitate posturală în poziție verticală. Tremorul primar ortostatic este ameliorat în timpul mersului, așezării sau sprijinirii (Heilman K.M., 1984; Britton T.C. et al., 1992). În cazurile severe, instabilitatea poate fi prezentă și în timpul mersului, mersul poate fi cu bază lată sau este observată dereglarea mersului în tandem. Tremorul este în mod caracteristic foarte regulat, cu o frecvență de 14-18 Hz, uneori, 7-9 Hz, cu un grad înalt de sincronizare între membrele superioare și inferioare. La plasarea unui stetoscop pe mușchii afectați, tremorul ortostatic poate fi auzit ca sunetul unui elicopter (Brown P., 1995). Diagnosticul clinic de tremor primar ortostatic poate fi confirmat de datele EMG de suprafață.

Tratamentul de elecție al tremorului primar ortostatic este clonazepamul, deși nu totdeauna este bine tolerat, iar efectele lui pot diminua pe parcursul timpului. Alte opțiuni sunt primidone, fenobarbitalul, acidul valproic și gabapentina (Britton T.C. et al., 1992; Britton T.C. et al., 1995; Onofr M. et al., 1998). Unii pacienți se ameliorează cu L-dopa și agoniști dopaminergici (Wills A.J. et al., 1999). Propranololul și alcoolul sunt, de obicei, ineficiente.

Tremorul psihogen

Circa 75% dintre pacienții cu tremor psihogen sunt femei, acest tip de tremor fiind cea mai frecventă tulburare extrapiramidală psihogenă (Bhatia K.P. et al., 2007).

Următoarele elemente sugerează o etiologie psihogenă a tremorului: accidentul sau traumatismul legat de locul de lucru, combinația neobișnuită de tremor de repaus și/sau postural/de intenție, absența tremorului degetelor, dar și existența procesului de judecată pentru obținerea unei compensări. Tremorul poate fi și o parte a tulburărilor somatoforme (conversie, somatizare) sau a simulării (Moon S.L. et al., 1995). Diagnosticul de tremor psihogen trebuie însă să se bazeze pe criterii pozitive și nu doar pe excluderea altor cauze de tremor (Koller W.C. et al., 1989, Deuschl G. et al., 1998).

Clinic, tremorul psihogen se poate manifesta ca un tremor fiziologic accentuat sau un tremor autoefectuat cu o frecvență de 4-5 Hz (Findley L.J, 1996). Caracteristicile tremorului psihogen includ debutul acut sau ameliorarea bruscă, anamneza de somatizare, modificările în frecvență și amplitudine și prezentarea variabilă. Un fenomen caracteristic pentru tremorul psihogen este antrenarea (din engl. entrainment). Aceasta înseamnă că frecvența tremorului în extremitatea afectată tinde să urmeze frecvența mișcărilor voluntare efectuate cu extremitatea intactă. Coactivarea este o altă trăsătură a tremorului psihogen și poate fi examinată în timpul mișcării pasive a extremității afectate. Pacienții cu tremor psihogen produc coactivarea mușchilor antagoniști în membrul afectat. Tremorul este prezent numai când este produsă coactivarea și dispare când aceasta diminuează.

Totuși trebuie de menționat că tremorul organic poate debuta într-o perioadă de stres maximal și inițial poate fi paroxistic, de exemplu în porfirie sau în fazele precoce ale dezvoltării tremorului esențial sau parkinsonian (Bain P.G., 2002). Tremorul psihogen răspunde favorabil la tratamentul cu placebo și/sau la psihoterapie.

BIBLIOGRAFIE

1. Albanese A et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson disease. *Mov Disord* 2001, 16(2):197-201
2. Angelini L et al. Hallervorden-Spatz disease: clinical and MRI study of 11 cases diagnosed in life. *J Neurol* 1992, 239:417-425
3. Bain PG et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994, 117:805-824
4. Bain PG. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 (Suppl 1):13-9
5. Berendse HW, van Laar T. Tremor. In: *Parkinsonism and Related Disorders*, Wolters, van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam, 2007, 309-327
6. Bhatia KP et al. Psychogenic tremor and related disorders. *J Neurol* 2007, 254:569-74
7. Brin MF et al. A randomised, double-masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001, 56:1523-1528
8. Britton TC et al. Primary orthostatic tremor. *BMJ* 1995, 310:143-144
9. Britton TC et al. Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol* 1992, 239:209-217
10. Brown P. New clinical sign for orthostatic tremor. *Lancet* 1995, 346:306-307
11. Brucke T et al. D₂ receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995, 15:513-518

12. Calne DB et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994, 44:1583-1586
13. Colosimo C, Tiple D et al. Management of multiple system atrophy: state of the art. *J Neural Transm* 2005, 112: 1695-1704
14. Colosimo C. Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord* 1998, 13:607-609
15. Constantinescu R et al. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Movement Disorders*, 2007, 22, 15:2141-2148
16. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 1994, 9:508-520
17. Daniel SE. The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. In: A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system. 3rd edition, Bannister R, Mathias CJ eds, Oxford University Press, Oxford, 1992, 564-585
18. Deuschl G et al. Consensus statement of the Movement Disorders Society on tremor. *Mov Disord* 1998, 13(Suppl 3):2-23
19. Deuschl G et al. Diagnostic and pathophysiologic aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998, 13:294-302
20. Elble RJ. Report from a US conference on essential tremor. *Mov Disord* 2006, 21(12):2052-61
21. Ellie E et al. Familial idiopathic straitopallidodentate calcifications. *Neurology* 1991, 39:381-385
22. Esper Ch et al. Failure of recognition of drug induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008, 23(3):401-404
23. Findley LJ. Classification of tremors. *J Clin Neurophysiol* 1996, 13:122-132
24. Fitzgerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989, 4:249-260
25. Garcia-Ruiz PJ et al. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol* 1992, 15:19-26
26. Giladi N et al. Hemiparkinsonism-hemiatrophy syndrome: clinical and neuroradiological features. *Neurology* 1990, 40:1731-1734
27. Gilman S et al. Consensus statment on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999, 163:94-98
28. Gilman S et al. Second Consensus statment on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008, 71:670-676
29. Gironell A et al. A randomised, placebo-controlled comparative trail of gabapentine and propranolol in essential tremor. *Arch Nerol* 1999, 56:475-480
30. Giunti P et al. Detection of Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth. *Brain*, 1995, 118:1077-1085
31. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1984, 41:880-881
32. Jankovic J et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996, 11:250-256

33. Jankovic J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology* 1994, 44:2006-2014
34. Koller WC et al. Psychogenic tremors. *Neurology* 1989, 39:1094-1099
35. Koller WC. How accurately can Parkinson disease be diagnosed? *Neurology* 1992, 42 (Suppl):6-16
36. Konayaga M et al. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:1528-1531
37. Krusz JC et al. Historical review: abnormal movements associated with epidemic encephalitis lethargica. *Mov Disord* 1987, 2:137-141
38. Kumar R, Bergeron C, Pollanen MS, Lang AE. Cortical basal ganglionic degeneration. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 297-316
39. Lang AE, Riley DE, Bergeron C. Cortico-basal ganglionic degeneration. In: Calne DB, editor. *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 877-894
40. Lantos LP, Papp MI. Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:129-133
41. Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning: clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Mov Disord* 1994, 9:550-558
42. Litvan I et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration. A clinicopathological study. *Neurology*, 1997, 48:119-125
43. Litvan I et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele -Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS -SPSP international workshop. *Neurology* 1996, 47:1-9
44. Lorenz D et al. Evaluation of a screening instrument for essential tremor. *Mov Disord* 2008, 23(7): 1006-1012
45. McKeith IG et al. Consensus guidelines for clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 1996, 47:1113-1124
46. Micheli FE et al. Movement disorders and depression due to flunarizine and cinnarizine. *Mov Disord* 1989, 4:139-146
47. Montastruc JL et al. Drug -induced parkinsonism: a review. *Fund Clin Pharmacol*, 1994, 8:293-306
48. Moon SL, Koller WC. Psychogenic tremor. In: Findley IJ, Koller WC eds. *Handbook of tremor disorders*. New York: Marcel Dekker, 1995, 491-494
49. Nath A et al. Movement disorders and AIDS. *Neurology*, 1987, 37:37-41
50. Nygaard TG et al. Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1992, 32:603-608
51. Onofr M et al. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. *Neurology* 1998, 51:880-882
52. Quinn N. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52(special suppl) 78-79
53. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005, 20, Suppl S5-S10
54. Qureshi AI et al. Motor neuron disease with parkinsonism. *Arch Neurol* 1996, 53:987-991
55. Rinne JO et al. Corticobasal degeneration: a clinical study of 36 cases. *Brain*, 1994, 117:1183-1196

56. San-Juan Orta D, Rodriguez-Ortiz Ulises. Stroke of the substantia nigra and parkinsonism as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Parkinsonism Related Disord* 2008, 14:367-369.
57. Schuurman PR et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000, 342:461-468
58. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disorders* 2007, 13:67-76
59. Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATP-ase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology* 1999, 38:879-882
60. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger disease. *Mov Disord* 1987, 2:1-8
61. Tison F. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. In: *La maladie de Parkinson, sous la direction d' Andre Rascol*. Acanthe Masson, Paris 1998, 41-61
62. Tolosa E et al. Progressive supranuclear palsy: clinical and pathological diagnosis. *Eur J Neurol*, 1995, 2:259-273
63. Tranchant C et al. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995, 10:418-423
64. Uldry PA, Bogousslavsky J. Partially reversible parkinsonism in Wipple's disease with antibiotherapy. *Eur Neurology* 1992, 32:151-153
65. Veitch K, Hue L. Flunarizine and cinnarizine inhibit mitochondrial complexes I and II: possible implication for parkinsonism. *Mol Pharmacol* 1994, 45:158-163
66. Wenning GK et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. *Brain*, 1994, 117:835-845
67. Wenning GK et al. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2005, 20:S67-S76
68. Wenning GK et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68:434-440
69. Williams DR et al. Characteristics of two distinct phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005, 128:1247-1258
70. Wills AJ et al. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 66:681-684
71. Wilms H et al. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999, 14:557-571
72. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999, 56:98-102
73. Zesiewicz TA et al. Practice Parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005, 64:2008-2020
74. Zijlmans J et al. A clinico-pathological investigation of vascular parkinsonism (VP). Including clinical criteria for the diagnosis of VP. *Mov Disord* 2004, 19:630-640
75. Zijlmans J et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75:545-547

Capitolul 8.

TRATAMENTUL ÎN STADIILE ÎNIIIALE ALE BOLII PARKINSON

Anunțarea diagnosticului reprezintă un adevărat traumatism psihologic, BP având în populație reputația unei maladii grave și invalidizante. Iată de ce este recomandată anunțarea pe etape a diagnosticului, pe parcursul a câtorva consultații succesive. Este importantă și accentuarea aspectelor pozitive și anume cunoașterea deficitului de dopamină, metodele care există pentru a-l compensa, progresele realizate și speranțele de viitor. Se recomandă și explicarea pe îndelete a semnelor clinice, evocând câteva aspecte esențiale: diferențierea BP, maladie în primul rând motorie, de boala Alzheimer și de maladiile cerebrovasculare, faptul că tulburările motorii sunt determinate de rigiditate și de pierderea automatismelor și nu constituie rezultatul unei „paralizii” atât de temute de unii pacienți, iar în caz de prezență a tremorului se menționează că acesta poate fi un semn de prognostic mai bun și posibil de evoluție mai benignă. La fel se explică și faptul că nu toate formele maladii sunt severe, unele având o evoluție mai lentă și discretă.

Este necesară și expunerea în linii generale a modalităților de tratament, care vor fi adaptate lent și treptat, fără a conduce la dispariția totală a simptomelor, preferându-se găsirea unui confort funcțional suficient pentru a păstra ca rezervă medicamentele care nu sunt absolut necesare la moment. Merită a fi luate în considerare și aspectele culturale, sociale și familiale, evaluându-se gradul de înțelegere al soțului/soției, precum și necesitatea, dorința și posibilitatea de a menține o activitate profesională, în funcție de caracterul acesteia (Rascol O., Fabre N., 1998).

Baza tratamentului

Metodele de tratament contemporan au beneficiat considerabil de la progresele realizate în cunoașterea patogeniei maladii Parkinson. Aceste progrese se referă în primul rând la o înțelegere mai bună a anatomiei și biochimiei diferitor circuite din ganglionii bazali, ceea ce a permis și determinarea cu succes a țintelor tratamentului neurochirurgical.

Pentru a facilita înțelegerea mecanismelor de tratament, reamintim pe scurt și în mod schematic modificările observate în BP la nivelul circuitelor din ganglionii bazali.

La subiectul normal, calea de proiecție nigrostriată dopaminergică inhibă celulele striatale care exprimă receptorii D_2 și activează neuronii striatali care exprimă receptorii D_1 . Calea nigro-striată inhibă și neuronii colinergici ai striatului. Corpul striat este (în mod schematic) conectat cu nucleii eferenți ai circuitului motor (globus pallidus internus și substanța neagră partea reticulată) prin două căi, directă și indirectă. Calea directă care își are originea din proiecțiile neuronilor cu receptori de tip D_1 , conectează direct striatul cu globul palid intern. Această cale are ca neurotransmițătorii acidul gama-aminobutiric cu rol inhibitor și neuropeptide ca substanța P și dinorfinele. Ea inhibă în mod tonic globul palid intern.

Calea indirectă, care își are originea din proiecțiile neuronilor cu receptori D_2 , face conexiune cu globul palid extern și cu nucleul subtalamic înainte de a ajunge la globul palid intern. Această cale utilizează ca neurotransmițătorii acidul gama-aminobutiric și metenkefalina, precum și glutamatul. Prin intermediul unei duble inhibiții și excitații în serie, ea exercită un control excitator asupra globului palid intern.

În cazul maladiei Parkinson, modificările care survin se pot rezuma în felul următor:

Activarea redusă a căii directe D_1 . Astfel, globul palid intern primește o aferență inhibitorie GABA-ergică insuficientă, responsabilă de o dezinhibiție a acestui nucleu.

Inhibiția D_2 a căii indirecte este, de asemenea, diminuată, ceea ce conduce prin intermediul unei duble inhibiții GABA-ergice (striat – globul palid extern și globul palid extern – nucleul subtalamic) și a excitației glutamatergice de la nucleul subtalamic – globul palid intern la excitarea anormală a globului palid intern.

Astfel, globul palid intern primește o activare sporită prin calea indirectă și o inhibiție redusă prin calea directă. Aceste două modificări au ca rezultat o activitate anormală sporită a neuronilor din globul palid intern, în care proiecțiile GABA-ergice inhibă excesiv proiecțiile sale talamice. Respectiv, ansa motorie recurentă subcortico-talamo-corticală își are eferențele hipofuncționale, ceea ce și stă la baza deficitului motor parkinsonian.

Datorită acestei schematizări fiziopatologice, este lesne de înțeles că baza tratamentului BP este dublă: prevenirea cauzei maladiei prin stopa-

rea sau încetinirea morții neuronilor dopaminergici care stă la originea dezechilibrului funcțional din circuitele motorii, pe de o parte, și compensarea deficitului dopaminergic sau corijarea consecințelor lui, pe de altă parte.

Prevenirea sau stoparea morții neuronilor dopaminergici

Deși au fost realizate progrese importante în cunoașterea mecanismelor morții neuronale responsabile de BP, persistă încă numeroase necunoscute și niciun medicament până în prezent nu a dovedit în trialuri clinice efectul cert neuroprotector.

Medicamentele ca vitamina E, neuroimunofilina GPI-1485, preparatul antiapoptotic TCH346, antagonistul de glutamat riluzole sau agoniștii dopaminergici ropinirole și pramipexole nu s-au dovedit să aibă neuroprotecție clinic evidentă (Olanow C.W. et al., 2006; The NINDS NET-PD Investigators, 2007; Shoulson I. and Parkinson Study Group PRECEPT, 2006; Rascol O. et al., 2002; Etminan M. et al., 2005).

Compensarea deficitului dopaminergic

Pentru compensarea deficitului dopaminergic, în prezent, sunt disponibile numeroase metode farmacologice: aportul exogen de levodopa, mimarea acțiunii dopaminei asupra receptorilor dopaminergici (agoniști dopaminergici), inhibarea enzimelor de catabolizare a dopaminei, cum este catecol-O-metil-transferaza (COMT) sau monoaminoxidaza (MAO) pentru micșorarea degradării ei.

Metodele terapeutice pot fi clasificate în două grupe: nemedicamentoase și medicamentoase.

Mijloacele nemedicamentoase cuprind măsuri igienodietetice, reeducarea funcțională, chirurgia funcțională și psihoterapia. Dacă reeducarea funcțională și psihoterapia pot fi utilizate în stadiile inițiale, celelalte sunt aplicate în stadiile mai avansate ale maladii.

Remediile antiparkinsoniene pot fi grupate în medicamente dopaminergice (L-dopa, agoniștii dopaminergici și inhibitorii enzimelor de catabolism) și medicamente nedopaminergice (anticolinergice și medicamente cu acțiune asupra altor neurotransmițători).

Levodopa

Proprietăți farmacologice și mecanismul de acțiune

Deoarece dopamina nu traversează bariera hematoencefalică, în scop terapeutic se administrează precursorul său levogir, L-dopa, care are aceleași efecte centrale și periferice.

Efectele centrale

În maladia Parkinson, dopamina exogenă compensează deficitul dopaminergic de la nivelul corpului striat și ameliorează semnele motorii (tremorul, rigiditatea, bradikinezia). Alte efecte centrale limitează această acțiune terapeutică, stimularea receptorilor mezo-cortico-limbici conducând la halucinații și confuzie mintală. Stimularea receptorilor hipotalamici provoacă scăderea nivelului de prolactină, însă fără efecte clinice cunoscute.

Efectele periferice sunt în principal digestive și cardiovasculare. La nivelul tractului digestiv dopamina provoacă grețuri și vome prin stimularea receptorilor dopaminergici din peretele tubului digestiv și din centrul bulbar de vomă sau aria postrema, situată în planșeul venticulului IV în afara barierei hematoencefalice, fiind astfel accesibil substanțelor care, de altfel, nu penetrează această barieră.

La nivelul sistemului cardiovascular, efectul dopaminei variază în funcție de doză: hipotensiune arterială în doze mici (responsabilă în practică de efectele adverse cardiovasculare, agravate de dereglările vegetative parkinsoniene), iar la doze mari - hipertensiune și/sau dereglări de ritm. Aceste efecte se produc prin intermediul receptorilor presinaptici periferici situați în terminațiile nervoase postganglionare simpatice, dar și în trunchiul cerebral de la nivelul centrilor vegetativi (Rascol O., Fabre N., 1998).

Farmacocinetica dopaminei

Absorbția recurge în principal la nivelul duodenului și poate fi influențată de numeroși factori:

- aportul de L-dopa în duoden, care poate fi încetinit din cauza retardării în evacuarea gastrică (după masă, administrarea de anticolinergice, aciditatea gastrică)

- decarboxilarea L-dopei la nivelul peretelui stomacal (50-70% din doza administrată)

- competiția dintre L-dopa și alți aminoacizi pentru aceleași mecanisme de transport întru penetrarea barierei intestinale. Astfel, regimul alimentar bogat în proteine influențează negativ absorbția de L-dopa, iar regimul hipoproteic ameliorează absorbția ei.

Cinetica plasmatică

Concentrația plasmatică maximală a jeun este atinsă în mod variabil la diferite persoane, în medie peste una sau două ore (cu extreme între o oră și zece ore). Perioada de înjumătățire este scurtă, fiind de circa 1,5 ore. Nivelul plasmatic de L-dopa nu reflectă, însă, și nivelul cerebral din cauza obstacolului barierei hematoencefalice. Ca și pentru bariera digestivă, traversarea barierei hematoencefalice de către L-dopa se efectuează prin transport comun și competitiv cu alți aminoacizi.

Metabolizarea

L-dopa este captată de terminațiile nervoase nigrostriate, care au supraviețuit, și posibil, de glie, și de neuronii serotoninerfici, fiind apoi decarboxilată în dopamină de către dopa-decarboxilază. Dopamina eliberată se fixează de receptorii dopaminergici, fiind recaptată de terminațiile nervoase nigrostriate presinaptice cu ajutorul unei proteine transportatoare specifice a dopaminei. Dopamina este metabolizată prin autooxidare de către monoaminoxidaza B (MAO-B), enzimă intracitoplasmatică, localizată îndeosebi în glie, și de către catecol-O-metiltransferaza (COMT).

Administrarea simultană a L-dopei și a inhibitorilor decarboxilazei periferice care nu traversează bariera hematoencefalică (benserazide sau carbidopa) permite reducerea de 4-5 ori a dozei de L-dopa necesare pentru un efect antiparkinsonian și limitează astfel severitatea reacțiilor adverse periferice.

Comparația de levodopa:benserazida în raport de 4:1 este disponibilă sub forma preparatului Madopar, această proporție dovedindu-se a fi optimă, atât în cursul experimentării clinice, cât și al utilizării terapeutice.

Spre deosebire de levodopa, benserazida nu traversează bariera hematoencefalică în doze terapeutice, este hidroxilată în mucoasa intestinală și în ficat, metabolitul ei fiind un inhibitor puternic al decarboxilazei aminoacizilor aromatici. Benserazida este aproape în întregime eliminată prin metabolism, metaboliții sunt excretați în urină (64%) și într-o măsură mai mică în masele fecale (24%).

Alte formule ale medicamentului Madopar sunt forma HBS și Madopar dispersibil. Forma HBS (din engl. Hydrodynamically balanced systems) este o formulă specială care realizează o eliberare prelungită și controlată a substanțelor active în stomac, unde capsula rămâne câteva ore. Proprietățile farmacocinetice ale Madopar HBS cu eliberare prelungită sunt diferite de cele pentru Madopar standard și dispersibil. Ingredientele active sunt lent eliminate din stomac, cu atingerea concentrației maxime de levodopa în circa 3 ore, în doză cu 20-30% mai puțin comparative cu formula standard. Biodisponibilitatea formulei Madopar HBS este de 50-70% din cea a formulei standard și nu este afectată de alimente. Concentrația plasmatică maximală a levodopei nu este influențată de alimente, dar se instalează mai târziu (5 ore) după administrarea postprandială a Madopar HBS.

Trecerea de la Madopar standard la formula HBS poate fi făcută de la o zi la alta, începând cu doza de dimineață, iar doza zilnică și intervalul la debut trebuie să fie același ca și cu formula standard, fiind crescut peste 2-3 zile cu circa 50%. În același timp, pacientul trebuie să fie informat că starea lui se poate agrava temporar în această perioadă.

Madopar dispersibil este o formulă cu dizolvare rapidă și este deosebit de util pentru pacienții cu disfagie sau care necesită un debut rapid al acțiunii, de exemplu, în cazul akineziei de dimineață devreme sau pentru fenomenul de „on” întârziat. Profilul farmacocinetic al levodopei după administrarea de Madopar dispersibil la voluntarii sănătoși și la pacienții cu BP este foarte asemănător cu cel după administrarea de Madopar standard, cu un timp mai scurt până la atingerea concentrației maxime pentru Madopar dispersibil.

În general, Madopar trebuie administrat cu 30 min. înainte sau peste 60 min. după masă, de câte ori este posibil. Efectele adverse gastrointestinale, care pot apărea în stadiile inițiale ale tratamentului, pot fi depășite prin administrarea de Madopar cu alimentele sau prin creșterea treptată a dozei.

Interacțiuni medicamentoase

Neuroleptice

Neurolepticele sunt antagoniștii acțiunii L-dopei. Este necesară precauția și la administrarea neurolepticelor „ascunse”: benzamide, antihistaminice H_1 , antiemetice sau medicamente împotriva vertijului.

Inhibitorii neselectivi ai MAO

Asocierea lor cu L-dopa poate cauza o hipertensiune paroxistică gravă.

Medicamentele hipotensive

Antihipertensivele centrale, alfa-blocantele, diureticele și preparatele cu proprietăți alfa-blocante (antidepresivele triciclice, neurolepticele) își majorează efectul în asociere cu L-dopa.

Psihotropele

Toate medicamentele psihotrope (benzodiazepine, antidepresive triciclice, indozebi anticolinergice) pot cauza sindroame confuzionale și trebuie utilizate cu prudență în asociere cu L-dopa.

Administrarea concomitentă de trihexifenidil cu levodopa reduce rata, dar nu și cantitatea de levodopa absorbită, însă nu influențează farmacocinetica formulei cu eliberare prelungită (Madopar HBS).

Alte interacțiuni

Administrarea de antacide împreună cu formula cu eliberare prelungită reduce cantitatea de levodopa absorbită cu 32%, iar metoclopramida crește rata de absorbție a levodopei. Levodopa poate afecta rezultatele de laborator pentru testele de catecolamine, creatinină, acid uric și glucoză. Testul Coombs poate fi fals pozitiv la pacienții care administrează Madopar.

Reacțiile adverse periferice

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse digestive (greturi, vomă, anorexie) și cardiovasculare (hipotensiune ortostatică) sunt limitate de utilizarea sistematică a inhibitorilor decarboxilazei. Domperidone (20 mg de trei ori pe zi), antagonist dopaminergic care nu traversează bariera hematoencefalică, diminuează semnificativ dereglările digestive.

Reacțiile adverse centrale

Stimularea receptorilor dopaminergici centrali poate provoca apariția unui tablou de psihoză veritabilă cu delir și halucinații vizuale sau auditive. Reacțiile adverse motorii vor fi discutate la capitolele despre fluctuațiile motorii și mișcările involuntare.

L-dopa poate cauza sedare, iar stoparea ei bruscă uneori poate provoca un tablou grav, identic sindromului neuroleptic malign.

Contraindicații

Cu excepția tulburărilor psihotice și în faza acută de infarct de miocard (din motivul tulburărilor de ritm) alte contraindicații sunt mai mult

teoretice decât practice, luând în considerare eficacitatea medicamentului în tratamentul bolii.

Posologia

Doza zilnică de L-dopa variază în limite considerabile, de la 150 mg până la 1500 mg/zi.

Agoniștii dopaminergici

Dintre cei nouă agoniști dopaminergici produși, în prezent pentru tratamentul BP cinci sunt derivați de ergot (bromcriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurid și pergolid) și patru – derivați nonergotici (apomorfina, piribedil, ropinirole și pramipexole). Unii agoniști au proprietăți antiapoptotice, ceea ce a promovat testarea lor ca preparate neuroprotective. Cu excepția apomorfinei care poate fi utilizată numai subcutanat, ceilalți agoniști sunt administrați pe cale orală. Ei diferă după efectul asupra altor receptori din sistemul nervos central și după profilul farmacocinetic. Diferențele în perioada de înjumătățire sunt determinantul principal în durata de acțiune a agoniștilor administrați oral.

Tabelul 18. Caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale agoniștilor dopaminergici (după van Laar, 2007)

Agonistul	Profilul receptorilor stimulați			Proprietățile farmacocinetice		
	D ₁	D ₂	5-HT	Biodisponibilitatea, %	T _{max} , min	T _{1/2} , ore
Apomorfina s/c	+	+++	+	100	5-15	0,5
Bromcriptina	-	++	+	6	70-100	4-8
Cabergolina	+	+++	+	60-80	120-240	70-105
Lisurid	-	+++	+			1-3
Pergolid	+	+++	+	20	60-120	30
Pramipexole	0	+++	0	>90	60-180	10
Ropinirole	0	+++	+	65	80	6

0 – lipsa afinității, + -+++ – afinitate mică până la pronunțată

Alte diferențe între agoniști reprezintă profilul reacțiilor adverse, în favoarea derivaților nonergotici. Derivații de ergot pot cauza eritromelalgie, sindrom Raynaud, fibroză retropulmonară sau retroperitoneală și fibroză valvulară (Zenzola A. et al., 2001).

Fibroza valvulară a condus la scoaterea de pe piața farmaceutică din SUA a pergolidului și la restricții severe în alte țări, cu monitorizarea frecventă a fibrozei valvulare cardiace prin ecocardiografie. Datele cele mai recente sugerează un risc de 25% pentru fibroză valvulară cu pergolid, în-deosebi în cazul administrării dozelor mari (Antonini A. et al., 2007). Derivații nonergotici sunt asociați și cu atacuri de somn, care în unele cazuri au condus la accidente rutiere (Frucht S. et al., 1999). Aceste atacuri au fost însă legate nu numai de agoniștii dopaminergici, ci și de alte dopaminomimetice (Ferreira J.J. et al., 2000; Schapira A., 2000).

Uneori, din motive de siguranță sau de eficacitate, este necesară schimbarea unui agonist dopaminergic cu altul. Un model pentru conversia empirică și dozele echivalente este următorul: 10 mg bromcriptină=1 mg pergolid=1 mg pramipexole=2 mg cabergolină=5 mg ropinirole.

Bromcriptina

Proprietăți farmacologice și mecanismul de acțiune

Acest derivat de ergot este un agonist al receptorilor D_2 , dar posedă și o acțiune antagonistă slabă asupra receptorilor D_1 (agonist parțial). Ca și alți derivați de ergot, bromcriptina posedă și proprietăți alfa-mimetice, alfa-litice și de agonist serotoninergic.

Proprietăți farmacocinetice

Absorbția decurge la nivelul intestinului gros și variază, după diferiți autori, de la 30 la 100%. 90% din cantitatea absorbită este supusă unui prim pasaj hepatic, reducând până la 6% din biodisponibilitatea sistemică a medicamentului. Concentrația plasmatică maximală este atinsă în 1-3 ore. Medicamentul este legat de proteine plasmatică, 95% fiind eliminat pe cale biliară. Perioada de înjumătățire este mai mare ca la L-dopa (circa 10 ore).

Interacțiunile medicamentoase sunt aceleași ca și pentru L-dopa, cu excepția IMAO. În unele cazuri, macrolidele potențează efectul bromcriptinei.

Reacțiile adverse sunt aceleași ca și pentru L-dopa, însă este necesar de a sublinia frecvența relativă a tulburărilor psihiatrice. Bromcriptina este responsabilă de apariția edemelor la membrele inferioare (care nu se tratează cu diuretice), fiind raportate și cazuri de fibroză pulmonară sau retroperitoneală în doze mai mari.

Deseori se observă pierderea eficacității bromcriptinei în decurs de câțiva ani, ceea ce limitează utilizarea sa în monoterapie.

Contraindicațiile sunt aceleași ca și pentru L-dopa.

Posologia

Tratamentul cu bromcriptină, în monoterapie sau în combinație, trebuie inițiat cu doze mici (1,25 mg sau 2,5 mg), la necesitate – sub protecția domperidonei. Doza zilnică se mărește treptat până la doza medie recomandată de 10-30 mg.

Lisurid

Este un agonist al receptorilor D_2 , cu durata de acțiune de 2-4 ore. Tratamentul oral începe cu 0,1 mg în zi. Doza zilnică totală trebuie mărită treptat până la 0,5-5 mg/zi. Eficacitatea antiparkinsoniană este comparabilă cu bromcriptina (Lieberman A.N. et al., 1983).

Ropinirol

Este un agonist selectiv nonergotic al receptorilor D_2 -like (D_2 - D_3 - D_4). Concentrația plasmatică maximală este atinsă în 1-2 ore. Perioada de înjumătățire durează în medie 6 ore. Tratamentul se inițiază treptat până la doza zilnică recomandată de 6-24 mg. Studiile randomizate dublu orb placebo controlate confirmă că tratamentul cu ropinirol la pacienții cu BP în stadiile inițiale ale maladiei permite introducerea mai tardivă a L-dopei, cu mai puține fluctuații motorii și diskinezii.

Recent au devenit disponibile rezultatele unui studiu randomizat, dublu orb cu grupe paralele (PREPARED), care a comparat abordările de tratament cu utilizarea de Requip-Modutab (pastile de ropinirol cu eliberare prelungită) și ropinirol de 3 ori pe zi ca tratament adjuvant timp de 24 de săptămâni la pacienții cu boala Parkinson avansată. Pacienții din grupul Requip-Modutab au menținut o reducere de $\geq 20\%$ a timpului în faza „off”.

comparativ cu cei din grupul cu ropinirol de 3 ori în zi (66% versus 51%) și pentru ei a fost posibilă o reducere mai mare a dozei de levodopa, comparativ cu formula de 3 ori în zi. Astfel, rezultatele acestui studiu oferă o alternativă de regim de tratament eficient și simplificat, comparativ cu ropinirol de 3 ori în zi prin asigurarea eliberării continue de ropinirol dintr-o singură pastilă în zi.

Piribedil

Este un agonist dopaminergic al receptorilor D_3 , cu efect deosebit asupra tremorului, reacțiile adverse fiind în principal de ordin psihiatric (confuzie).

Apomorfina

Apomorfina este un agonist dopaminergic D_1 și D_2 , dar nu este utilizată în stadiile inițiale ale maladiei decât pentru testarea răspunsului dopaminergic al simptomelor. Cu scop terapeutic, apomorfina este utilizată în tratamentul fluctuațiilor motorii. Injecția în bolus subcutanat ameliorează bradikinezia, rigiditatea și tremorul. Datorită unei absorbții subcutanate rapide, răspunsul apare după 10-15 minute și durează în medie 20-60 de minute (de la 90-120 de minute) în funcție de doza administrată.

Reacțiile adverse sunt sedarea, grețurile, voma și hipotensiunea ortostatică. Utilizarea concomitentă a domperidonei (60-90 mg/zi), cu 2-3 zile înainte de administrarea apomorfinei, permite evitarea acestora. Tulburările psihiatrice sunt mai rare decât cu derivații de ergot. Administrarea se face prin injectare subcutanată, doza necesară pentru efectul antiparkinsonian fiind de 2-5 mg, în cazuri rare – de 10 mg.

Alți agoniști dopaminergici sunt pergolidul (D_1+D_2), cabergolina (cu perioada de înjumătățire lungă de 24 de ore) și pramipexole. De notat că alegerea dintre diferiți agoniști este lăsată la discreția clinicianului.

Administrarea transdermală a rotigotinei

Rotigotina reprezintă unul dintre progresele recente în tratamentul BP, ameliorând funcția motorie în stadiile precoce și avansate ale bolii prin calea transdermală de administrare (Watts R.L. et al., 2007; LeWitt P.A. et al., 2007). Este un agonist nonergot al receptorilor $D_3/D_2/D_1$, cu proprietăți 5HT1A agoniste și α 2-adrenergice antagoniste, dar avantajele terapeutice

ale acestor proprietăți nu sunt încă bine cunoscute. Reacțiile adverse sunt asemănătoare cu agoniștii dopaminergici, dar determinate și de locul de aplicare, majoritatea fiind însă ușoare sau moderate. Trialurile comparative cu pramipexol au arătat o eficiență clinică mai mică cu rotigotina (Poewe W.H. et al., 2007), sistemele transdermale de rotigotină în doze de $\leq 8\text{mg/zi}$ fiind mai puțin eficiente și decât ropinirol până la 24 mg/zi .

Rotigotina asigură un beneficiu simptomatic imediat, ceea ce este important, de exemplu, pentru controlul problemelor „off” în timpul nopții, un aspect esențial pentru mulți pacienți, îndeosebi în stadiile avansate ale bolii, când efectul levodopei se epuizează rapid după ultima doză de seară. Rotigotina oferă și un beneficiu pe termen lung, în sensul că reduce riscul complicațiilor motorii, în acord cu conceptul de stimulare dopaminergică continuă (Olanow et al., 2000). Alte avantaje comparativ cu agoniștii dopaminergici sunt administrarea o dată pe zi, absența interacțiunilor cu alimentele, menținerea nivelelor plasmatiche stabile și posibilitatea utilizării la pacienții cu dereglări de deglutiție. Un alt avantaj practic al rotigotinei este scăderea rapidă a nivelului plasmatic odată cu înlăturarea patch-ului transdermal, datorită perioadei de înjumătățire plasmatică scurtă (3 ore). Acest parametru este important în cazul unei necesități de eliminare rapidă, de exemplu, din cauza unei reacții adverse, ceea ce este dificil de realizat la formulele cu durată prelungită și eliberare controlată a agoniștilor administrați oral (Rascol O., 2005).

Inhibitorii MAO-B: selegilina și rasagilina

Proprietăți farmacologice și mecanismul de acțiune

Selegilina blochează selectiv și ireversibil monoaminoxidaza B (MAO-B) intra- și extraneuronală, reducând astfel metabolismul dopaminei. Suplimentarea selegilinei la L-dopa permite reducerea dozei cu 10-15% la unii pacienți și cu 30% la jumătate dintre pacienți. Doza recomandată este de 10 mg/zi , dimineața, pentru a evita efectele adverse asupra somnului. Spre deosebire de selegilină, rasagilina nu este metabolizată în amfetamine și nu are activitate simpatomimetică.

Farmacocinetica

Absorbția digestivă este bună. Selegilina este metabolizată în diverși metaboliți, dintre care unii aparțin grupului de amfetamine, explicând par-

țial proprietățile antiparkinsoniene ale selegilinei. Blocarea ireversibilă a MAO-B explică durata lungă de acțiune (câteva săptămâni), efectul dispărând în timpul sintezei unei noi MAO-B.

Interacțiuni medicamentoase

Selegilina nu trebuie asociată cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei din cauza riscului de sindrom serotoninergic, dar poate fi asociată cu alte antidepresive (amitriptilină, mianserină).

Reacții adverse

Sunt comparabile cu cele induse de L-dopa. Absența proprietății asupra MAO-A explică absența efectului hipertensiv la alimentația bogată în tiramină (cașcaval).

Rasagilina

Rasagilina și-a demonstrat eficacitatea în monoterapie inițială la pacienții cu BP în stadiile precoce într-un trial larg randomizat dublu orb placebo controlat (TEMPO) (Parkinson Study Group, 2002). Eficacitatea sa ca tratament suplimentar a fost dovedită în două trialuri largi controlate (LARGO și PRESTO) la pacienții tratați cu L-dopa și cu fluctuații motorii (Rascol O. et al., 2005; Parkinson Study Group, 2005). Rezultatele acestor trialuri indică faptul că rasagilina oferă beneficii pacienților cu BP moderat sau sever exprimată și cu fluctuații motorii, chiar și la suplimentarea unei terapii dopaminergice optimizate. Epurarea medicamentului este suficient de lentă pentru a permite administrarea o dată pe zi. În monoterapie, rasagilina este bine tolerată, iar ca terapie adjuvantă prezintă reacțiile adverse ale excesului de dopamină, care pot fi reduse prin micșorarea dozei de L-dopa. Doza recomandată în monoterapie și terapie adjuvantă este de 1 mg/zi.

Inhibitorii catecol-O-metiltransferazei (COMT)

COMT este enzima de metabolizare a L-dopei și dopaminei. În prezent sunt comercializate două preparate: entacapone și tolcapone. Acestea prelungesc perioada de înjumătățire plasmatică a L-dopei. Efectele lor asupra farmacocineticii L-dopei se manifestă prin creșterea duratei fazei „on” cu 30-60%, care uneori este însoțită de creșterea duratei diskineziilor. Aceste preparate sunt rezervate pentru stadiile avansate ale bolii.

Reacții adverse

Inhibitorii COMT cresc biodisponibilitatea L-dopei și astfel măjorează incidența reacțiilor adverse dopaminergice, inclusiv a grețurilor, complicațiilor cardiovasculare și neuropsihiatrice.

Diareea și colorarea urinei sunt cele mai frecvente reacții adverse nedopaminergice.

Tolcapone poate determina creșterea transaminazelor, fiind raportate cazuri de insuficiență hepatică fatală, din acest motiv prescrierea de tolcapone a fost supusă unor reguli stricte. Tolcapone poate fi indicat numai de medicii cu experiență în tratamentul BP avansate, în doza recomandată de 100 mg de trei ori pe zi. Probele hepatice se indică la fiecare 4 săptămâni în primele 6 luni de tratament, apoi la fiecare 8 săptămâni pe parcursul primului an. Sunt excluși pacienții cu dereglări ale funcției hepatice, anamneză de sindrom neuroleptic malign, rabdomioliză sau hipertermie. Combinația cu inhibitorii selectivi de MAO-B (selegilina) este permisă numai dacă doza inhibitorului de MAO-B nu depășește doza recomandată (Horstink M. et al., 2006).

Amantadina

Acțiunea antiparkinsoniană a acestui medicament antiviral a fost descoperită întâmplător, iar mecanismele exacte de acțiune nu sunt încă bine cunoscute, fiind propuse creșterea sintezei dopaminei, eliberarea de catecolamine printr-un mecanism de tip amfetaminic, blocarea recaptării presinaptice a dopaminei și a norepinefrinei, acțiune anticolinergică slabă. Recent a fost sugerat și faptul că amantadina are proprietăți de antagonist al receptorilor NMDA și astfel influențează transmisia glutamatergică.

Perioada de înjumătățire variază între 10 și 28,5 ore. Amantadina ameliorează îndeosebi bradikinezia și rigiditatea, însă are o acțiune slabă asupra tremorului de repaus. Eficacitatea antiparkinsoniană este slabă și se epuizează peste câteva luni. Doza recomandată, de obicei, este de 200-300 mg/zi în 3 prize.

Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt, de obicei, ușoare, cel mai des fiind observa-

te ameteți, anxietate, dereglarea coordonării și insomnie (>5%), grețuri și vomă (5-10%), cefalee, coșmaruri, ataxie, confuzie/agitație, constipație/diaree, anorexie, xerostomie și livedo reticularis. Efecte adverse mai rare sunt psihoza, amnezia, tulburările de vorbire, hiperkinezia, hipertensiunea, retenție de urină, scăderea libidoului, dispnee, rash și hipotensiunea ortostatică (la administrarea cronică) (Goetz C.G. et al., 2002).

În doze mari, amantadina poate provoca halucinații vizuale și confuzie, îndeosebi la pacienții cu alterarea funcției renale sau la cei care urmează concomitent tratament cu anticolinergice. Stoparea medicației trebuie întreprinsă treptat (din cauza riscului de fenomen de rebound sau de confuzie) (Horstink M. et al., 2006).

Medicamente nondopaminergice

Anticolinergice

Trihexifenidilul (comercializat sub denumirile de Ciclodol, Parkopan, Romparkin) și preparatele înrudite (prociclidine, biperidene, orfenadine) acționează prin antagonism muscarinic.

La nivel central, antagonismul receptorilor striati explică eficacitatea antiparkinsoniană, opunându-se hiperactivității relative în striat ca răspuns la denervarea dopaminergică. Anticolinergicele au, de asemenea, o acțiune asupra receptorilor hipocampici, care stă la baza dereglărilor de memorie și a sindroamelor confuzionale. La nivel periferic, acțiunea parasimpaticolitică determină efecte secundare importante.

Cel mai des utilizat este trihexifenidilul care poate fi titrat destul de ușor. Doza de trihexifenidil recomandată, de obicei, variază între 6 și 15 mg/zi în 3 prize.

Stoparea bruscă a anticolinergicilor poate conduce la un efect rebound cu deteriorarea semnificativă a parkinsonismului, de aceea anticolinergicele se stopează treptat și cu precauție (Hughes R.C. et al., 1971; Horrocks P.M. et al., 1973).

Farmacocinetica

Absorbția digestivă este rapidă și completă, concentrația plasmatică maximală fiind atinsă într-o oră. Metabolizarea are loc prin hidroxilare. Perioada de înjumătățire în cazul tratamentului cronic este de 3 ore.

Interacțiuni medicamentoase

Toate psihotropicele riscă să potențeze efectele confuziogene ale anticolinergicilor. Numeroase medicamente au proprietăți anticolinergice (antidepressive triciclice, antihistaminice H₁, antivertij, antispastice digestive, urinare și bronșice, antidiareice) și asocierea lor crește riscul de confuzie mintală.

Reacții adverse

Efectele centrale (deregări de memorie, delir cu confuzie) se observă des la persoanele în vârstă. Efectele periferice includ uscăciune în gură, constipație, grețuri, tulburări de acomodare, retenție de urină.

Contraindicații

Anticolinergicele sunt contraindicate în caz de adenom de prostată, tahicardie, obstrucție gastrointestinală și megacolon, glaucom cu unghi închis sau demență. Indicarea lor este o excepție după vârsta de 70 de ani.

Tabelul 19. Recomandările pentru tratamentul BP în stadiile inițiale conform ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie în comun cu secția europeană a Societății de Mișcări Anormale–Movement Disorders Society (după Horstink M. et al., 2006)

Intervenția terapeutică	Nivelul de recomandare	
	Controlul simptomatic al parkinsonismului	Prevenirea complicațiilor motorii
Levodopa	Eficientă (nivelul A)	Nu se aplică
Levodopa CR (cu eliberare prelungită)	Eficientă (nivelul A)	Ineficientă (nivelul A)
Apomorfină	Nu este utilizată ^a	Nu este utilizată ^a
Bromcriptina ^b	Eficientă (nivelul B)	Eficientă (nivelul B)
Cabergolina ^b	Eficientă (nivelul B)	Eficientă (nivelul A)
Dihidroergocriptine ^b	Eficientă (nivelul A)	Nicio recomandare ^c
Lisurid ^b	Eficient (nivelul B)	Eficient (nivelul C)
Pergolid ^b	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul B)
Piribedil	Eficient (nivelul C)	Nici o recomandare ^c
Pramipexole	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul A)
Ropinirole	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul A)

Selegilina	Eficientă (nivelul A)	Ineficientă (nivelul A)
Rasagilina	Eficientă (nivelul A)	Nicio recomandare ^c
Entacapone ^d	Nicio recomandare ^c	Nicio recomandare ^c
Tolcapone ^d	Nicio recomandare ^c	Nicio recomandare ^c
Amantadina	Eficientă (nivelul B)	Nicio recomandare ^c
Anticolinergice	Eficiente (nivelul B)	Nicio recomandare ^c
Reabilitarea	Nicio recomandare ^c	Nicio recomandare ^c
Intervenția chirurgicală	Nu este utilizată	Nu este utilizată

^a – Apomorfina s/c nu este utilizată în BP precoce

^b – Pergolida, bromocriptina, cabergolina și alți derivați de ergot nu pot fi recomandați ca tratament de primă intenție în BP precoce din cauza riscului de fibroză valvulară

^c – Nu poate fi dată nicio recomandare din cauza datelor insuficiente

^d – În calitate de inhibitori de COMT entacapona și tolcapona trebuie administrate numai în asociere cu levodopa. Din cauza toxicității hepatice, tolcapona nu este recomandată în BP precoce.

Recomandări pentru managementul BP în fazele inițiale ale maladiei conform ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie (FESN) în comun cu secția europeană a Societății de Tulburări Extrapiramidale – Movement Disorders Society European Section (Horstink M. et al., 2006)

Perioada optimă de timp pentru începutul terapiei nu este bine definită. În general, se recomandă inițierea tratamentului dacă semnele parkinsoniene au un impact asupra vieții pacientului. Pentru fiecare pacient alegerea dintre diferite medicamente efective se bazează pe un șir de factori subiectivi și obiectivi. Acești factori includ considerații legate de medicament (eficacitatea controlului simptomatic al parkinsonismului/prevenirea complicațiilor motorii, siguranță, considerențe practice), aspecte legate de pacient (simptome, vârsta, așteptările, experiența, comorbiditatea, nivelul socioeconomic etc.) și de mediul pacientului (disponibilitatea medicamentelor pe piața internă, variațiile în sistemul economic și de asigurare medicală etc.). Totuși, pe baza dovezilor existente, la inițierea tratamentului simptomatic în stadiile precoce ale BP se iau în considerare două aspecte importante: controlul simptomatic al parkinsonismului și prevenirea complicațiilor motorii.

În prezent, în Europa nu există o propunere uniformă în privința inițierii tratamentului simptomatic în BP, pentru început existând doar câteva opțiuni:

- Inhibitor al MAO-B, ca selegilina sau rasagilina (nivelul A). Efectul simptomatic este mai moderat decât cu levodopa și (probabil) cu agonștii, dar sunt ușor de administrat (doză unică, o dată în zi, fără titrare).

- Amantadina sau un anticolinergic (nivelul B). Impactul asupra simptomelor este mai mic decât cu levodopa și anticolinergicele sunt greu tolerate de vârstnici, de aceea se folosesc preponderent la tineri.

- Levodopa, cea mai eficientă terapie antiparkinsoniană (nivelul A). După câțiva ani de tratament cu L-dopa sunt frecvente complicațiile motorii. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai sensibili la reacțiile adverse neuropsihiatrice și au o probabilitate mai mică de apariție a complicațiilor motorii, utilizarea precoce a levodopei este recomandată la pacienții vârstnici (o practică bună). Folosirea de la bun început a formulelor cu eliberare prelungită nu este eficientă în profilaxia complicațiilor motorii (nivelul A).

- Agonist administrat pe cale orală. Pramipexole și ropinirole sunt efective în monoterapia în boala Parkinson, în stadiile inițiale, cu un risc mai mic de complicații motorii decât levodopa (nivelul A). Medicamentele mai vechi ca bromcriptina sunt susținute de dovezi mai puțin convingătoare, fiind o recomandare de nivel B. Totuși nu există date evidente că acestea sunt mai puțin eficiente în managementul pacienților cu BP în stadiile inițiale ale bolii. Beneficiile agonștilor în prevenirea complicațiilor motorii (nivelul A, cu date numai până la 5 ani) trebuie să fie evaluate în raport cu efectul lor mai modest asupra simptomelor și incidența mai mare a halucinațiilor, somnolenței și edemelor periferice, comparativ cu levodopa. Pacienții trebuie să fie informați despre aceste riscuri, de exemplu, despre somnolența diurnă excesivă, importantă mai ales pentru șoferi. Pacienții mai tineri au o probabilitate mai mare de a dezvolta complicații motorii și astfel în acest grup este recomandat tratamentul cu agonști (o practică bună). Derivații de ergot, precum pergolid, bromcriptina și cabergolina, nu se recomandă ca remedii de primă intenție din cauza riscului de reacții fibrotice. Combinația precoce dintre un agonist dopaminergic și doze mici de levodopa este o altă opțiune, deși o asemenea combinație nu a fost bine studiată.

- Recuperarea. Din cauza lipsei de dovezi referitor la eficacitatea fizioterapiei și terapiei logopedice la aceste etape ale bolii, nu poate fi dată nicio recomandare în acest sens.

Ajustarea monoterapiei inițiale la pacienții fără complicații motorii

Pacienții fără terapie dopaminergică

Dacă inițial la un pacient a fost administrat un inhibitor MAO-B, un anticolinergic, amantadină sau o combinație a acestora, inevitabil va veni și timpul când va fi necesară suplimentarea cu levodopa sau cu un agonist dopaminergic din cauza agravării semnelor motorii.

- Suplimentarea cu L-dopa sau cu un agonist dopaminergic (o practică bună). Ca și la pacienții de novo, la această etapă alegerea dintre levodopa și un agonist depinde în primul rând de impactul asupra ameliorării dizabilității motorii (mai bună cu levodopa), comparativ cu riscul de complicații motorii (mai mic cu agoniști) și complicații neuropsihiatrice (mai mare cu agoniști). În plus, există efectul vârstei asupra apariției complicațiilor motorii (mai frecvente la pacienții tineri) și asupra complicațiilor neuropsihiatrice (mai frecvente la vârstnici și cu dereglări cognitive). În general, terapia dopaminergică poate fi inițiată la pacienții tineri, iar levodopa este preferată la pacienții vârstnici (o practică bună).

Pacienții care primesc deja terapie dopaminergică

Pacienților care primesc deja terapie dopaminergică la un moment oarecare le va fi necesară ajustarea tratamentului din cauza agravării simptomatice motorii.

Dacă pacientul primește un agonist dopaminergic:

- Se crește doza agonistului (o practică bună). Totuși chiar dacă doza de agonist este crescută pe parcursul timpului, acesta nu mai poate controla simptomele parkinsoniene mai mult de 3-5 ani în majoritatea cazurilor.

- Schimbarea unui agonist cu altul (nivelul C).
- Se adaugă levodopa (o practică bună).

Pacientul primește L-dopa:

- Se crește doza de L-dopa (o practică bună).
- Se adaugă un agonist (o practică bună), deși eficacitatea adăugării unui agonist nu a fost evaluată suficient.

Pacienții cu tremor persistent sau dizabilitant

Un studiu recent (Young H. Sung et al., 2008) a evaluat factorii clinici care prezic răspunsul tremorului de repaus la tratamentul dopaminergic. Autorii au arătat că tremorul de repaus la pacienții cu BP a fost mai sensibil la tratamentul dopaminergic în cazul asocierii lui cu bradikinezie și rigiditate moderată, decât în cazul prezenței sale izolate. Conform recomandăției ghidului elaborat de experții EFNS și MDS-ES, dacă în pofida tratamentului cu agenți dopaminergici sau amantadină persistă un tremor semnificativ, există următoarele opțiuni de tratament:

- Anticolinergice (o practică bună: posibil sunt utile, deși nu este un consens unanim). Cu precauție la efectele anticolinergice, îndeosebi dereglările cognitive la pacienții vârstnici.

- Clozapine (nivelul B). Din cauza reacțiilor adverse, clozapine nu este recomandată în practica de rutină, fiind rezervată pacienților cu tremor dizabilitant drept o abordare experimentală (o practică bună).

- Beta-blocante (propranolol). Beta-blocantele pot fi eficiente pentru tremorul postural și de repaus. Însă din cauza problemelor metodologice, este imposibil de determinat dacă beta-blocantele sunt eficiente în tratamentul tremorului în BP (nu poate fi dată nicio recomandare în acest sens).

- De considerat stimularea cerebrală profundă. De obicei, se practică stimularea nucleului subtalamic, mai rar stimularea talamică (o practică bună).

O variantă de abordare practică a pacienților, în conformitate cu ghidurile internaționale publicate, a fost propusă și de Societatea de Neurologie din România (Ghidul pentru tratamentul bolii Parkinson) (Băjenaru O., 2009).

1. BOALA PARKINSON RECENT DIAGNOSTICATĂ ȘI CU DEBUT CLINIC RECENT:

A) pacient sub 65 de ani:

a) *terapie monodrog cu un AGONIST DOPAMINERGIC* (PRAMIPEXOL, ROPINIROLE-standard sau cu eliberare prelungită, sau ROTIGOTINA, posibil, dar mai puțin recomandabilă BROMCRIPTINA datorită reacțiilor adverse) cu titrare progresivă până la doza terapeutică optimă clinic; PIRIBEDIL-ul poate fi folosit ca alternativă doar dacă: pacientul are intoleranță la unul dintre agoniștii dopaminergici de mai sus, dacă pacientul are contraindicații pentru oricare dintre aceștia datorită reacțiilor adverse sau

coexistenței tulburărilor cognitive semnificative;

b) terapie cu LEVODOPA (asociată cu inhibitor de decarboxilază) – dacă situația socioprofesională impune o ameliorare motorie rapidă ce nu permite perioada lungă de titrare a agoniștilor dopaminergici;

c) tratament cu RASAGILINE sau SELEGILINE – în terapia monodrog este indicat ca tratament de inițiere, dacă una dintre cele de mai sus nu este posibilă sau dacă există argumente clinice justificate individual;

d) posibil, dar mai puțin recomandabil datorită eficacității scăzute și de scurtă durată: anticolinergic central (TRIHEXIFENIDIL sau BIPERIDEN).

B) pacient după 65 de ani: se începe, de regulă, direct cu levodopa

NB. Niciuna din recomandările de mai sus nu este absolut obligatorie în relație cu vârsta, oricare din opțiuni fiind corectă dacă există argumente individuale medicale, economice și/sau sociale și nu există contraindicații.

2. BOALA PARKINSON RECENT DIAGNOSTICATĂ, DAR ÎNTR-UN STADIU AVANSAT DE EVOLUȚIE:

Se începe tratamentul direct cu RASAGILINE sau LEVODOPA (asociată cu inhibitor de decarboxilază) și urmează treptele descrise mai jos în varianta 3b.

3. BOALA PARKINSON ÎNTR-UN STADIU MAI AVANSAT, SUB TRATAMENTUL DE MAI SUS, LA CARE RĂSPUNSUL TERAPEUTIC ÎNIȚIAL BUN DEVINE NECORESPUNZĂTOR:

a) tratament cu agonist dopaminergic deja existent: se crește doza de agonist progresiv până la obținerea unui răspuns terapeutic optim sau până la apariția de reacții secundare semnificative, dar fără a depăși doza maximă admisibilă (4,5 mg pentru PRAMIPEXOL, 24 mg pentru ROPINIROLE și, respectiv, 16 mg pentru ROTIGOTINE);

- dacă nu se obține un răspuns terapeutic optim, se asociază LEVODOPA (+ inhibitor de decarboxilază) la cele mai mici doze optime;

- dacă după această asociere răspunsul terapeutic devine suboptimal, se asociază la schema deja existentă inhibitor de COMT (ENTACAPONE), câte 1 comprimat de 200 mg la fiecare priză de levodopa, ulterior urmând a se ajusta doza de levodopa dacă apar diskinezii medicamentoase;

- dacă se obține un răspuns stabil sub asocierea de mai sus, comprimatele de levodopa și de entacapone se pot înlocui cu câte 1 comprimat de STALEVO (levodopa + carbidopa + entacapone) în doze echivalente de levodopa; pe perioada ajustării dozelor, se vor folosi însă separat comprimate de levodopa și de entacapone;

- varianta posibilă: asociere de RASAGILINE.

(N.B. ENTACAPONE sau alt I-COMT NU SE ADMINISTREAZĂ FĂRĂ LEVODOPA, deoarece prin ei înșiși inhibitorii de COMT nu au acțiune antiparkinsoniană, rolul lor fiind acela de a modifica favorabil farmacokinetica levodopei, care este medicamentul activ!)

- dacă în oricare dintre etapele de mai sus apar fluctuații motorii și nonmotorii și/ sau diskinezii medicamentoase, se tentează reducerea dozei de levodopa sau divizarea ei în mai multe doze (fiecare doză fiind de preferat însoțită de 200 mg de entacapone) și creșterea dozei sau schimbarea agonistului dopaminergic; este de preferat ca în această situație să se asocieze și AMANTADINA (antiparkinsonian moderat, dar cu efecte de prevenție a diskineziilor);

b) tratament cu levodopa deja existent:

- se asociază ENTACAPONE după principiile de la punctul (a);

- dacă răspunsul terapeutic devine insuficient, se face asocierea unui agonist dopaminergic, după principiile prezentate mai sus, reușind a se ajunge în final în același stadiu de asocieri medicamentoase ca la punctul (a);

c) tratament inițiat cu rasagiline, selegiline sau anticolinergic, devenit nesatisfăcător clinic:

- se asociază fie un agonist dopaminergic, fie levodopa și se urmează treptele descrise mai sus în (a) sau (b).

BIBLIOGRAFIE

1. Antonini A et al. Fibrotic heart valve reactions to dopamine agonist treatment in Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2007, 6:826-829
2. Băjenaru O. Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie, ediția a 2-a, revizuită și adăugită. Editura Medicală Amaltea, 2009, 542 p.
3. Etminan M et al. Intake of vitamin E, vitamin C and carotenoids and the risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005, 4:362-5

4. Ferreira JJ et al. Sleep attacks and Parkinson disease treatment. *Lancet* 2000, 355:1333-1334
5. Frucht S et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999, 52:1908-1910
6. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence based review. *Movement Disorders* 2002; 17: S1-S166
7. Horrocks PM, Vicary DJ, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. Anticholinergic withdrawal and benzhexol treatment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1973; 36: 936-941
8. Horstink M et al. Review on the therapeutic management of Parkinson disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part 1: early (uncomplicated) Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 2006, 13:1170-1185
9. Hughes RC, Polgar JG, Weightman D, Walton JN. Levodopa in Parkinsonism: the effects of withdrawal of anticholinergic drugs. *British Medical Journal* 1971; 2:487-491
10. LeWitt PA et al. SP 650 Study Group Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology* 2007, 68:1262-1267
11. Lieberman AN et al. Lisuride in Parkinson disease and related disorders. In: *Lisuride and others dopamine agonists*, Calne DB, Horowski R, McDonald R and Wuttke W (eds), 1983, 419-429
12. Olanow CW et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson disease: a double blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2006, 1013-1020
13. Olanow W et al. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson disease. *Trends Neurosci* 2000, 23 (10 suppl):S117-S126
14. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002, 59:1937-1943
15. Rascol O et al. A 2-year, multi-center, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study of the effect of riluzole on Parkinson disease progression. *Mov Disord* 2002, 17(Suppl 5):39
16. Rascol O et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005, 365:947-954
17. Rascol O, Fabre N. Strategie medicamenteuse initiale. In : *La maladie de Parkinson, sous la direction d'Andre Rascol*. Acanthe Masson Paris, 1998, 63-81
18. Rascol O. Transdermal delivery of dopaminergic agents. *Neurology* 2005, 65, 2 (Suppl 1):S1-S2
19. Schoulson I and Parkinson study group PRECEPT. CEP-1347 treatment fails to favorably modify the progression of Parkinson disease (PRECEPT) study. *Neurology* 2006, 67:185

20. Shapira AH. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000, 355: 1332-1333
21. The NINDS NET-PD Investigators. A randomised clinical trial of coenzyme Q10 andGPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology* 2007, 68:20-28
22. Van Laar T. Parkinson Disease Related Pharmacotherapy. In: *Parkinsonism and Related disorders*, Wolters, van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam, 2007, 219-241
23. Watts RL et al. Randomised, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007, 68:272-276
24. Young H Sung et al. Factors predicting response to dopaminergic treatment for resting tremor of Parkinson disease. *Mov Disord* 2008, 23(1):137-140
25. Zenzola A et al. Efficacy and tolerability of doapmine agonists in a parkinsonian population. *Neurol Sci* 2001, 22:109-110

Capitolul 9. TULBURĂRILE MOTORII TARDIVE ȘI TRATAMENTUL LOR

Tulburările motorii legate cu dopa-terapia

Instaurarea tratamentului de substituție clasic cu L-dopa transformă viața pacientului parkinsonian, care, după expresia lui Quinn, petrece cu medicamentul o adevărată „lună de miere”. După o perioadă inițială de răspuns stabil, în majoritatea cazurilor cu durată de 2-5 ani, circa 70% dintre pacienți dezvoltă o varietate de efecte adverse motorii la tratamentul cronic cu L-dopa, majoritatea fiind fluctuații motorii și diskinezii. Proprietățile preparatului L-dopa determină, astfel, o prezentare de dublu aspect, numită alegoric în publicațiile din domeniu „de înger și de demon”, însă circa 30% dintre pacienți rămân stabili pe parcursul maladiei și par să nu fie afectați de aceste reacții adverse.

Perioada fluctuațiilor motorii (care se deosebesc de fluctuațiile naturale observate încă până la era dopa-terapiei, precum ameliorarea după somnul de noapte sau de după-amiază) se manifestă prin creșterea severității, frecvenței și complexității variațiilor de răspuns la o doză unică de levodopa. Activitatea motorie cotidiană și capacitatea funcțională sunt caracterizate și guvernate de fluctuații între starea „on” și „off”. Starea „off” este definită ca perioada în care predomină simptomatologia parkinsoniană de bază, uneori sub forma unei adevărate crize cu lentoare severă, rigiditate și tremor, lăsând pacientul imobil și incapacitant. Perioadele „on” se caracterizează prin efectul benefic al levodopei, care domină semnele parkinsoniene și pacienții pot activa într-o măsură mai mare sau mai mică.

La început fiecare priză de L-dopa duce la dispariția semnelor parkinsoniene pe o perioadă de 4-6 ore în 3-4 prize cotidiene, care, fiind distribuite regulat, permit obținerea unui control satisfăcător pe parcursul a 24 de ore. Odată cu evoluția bolii, dispariția răspunsului pe termen lung (evaluat prin durată de sevraj terapeutic necesar pentru întoarcerea la starea de bază) și scurtarea progresivă a răspunsului pe termen mediu explică faptul că pacientul percepe inițial necesitatea de L-dopa la distanță de prize, apoi

constată reapariția sindromului extrapiramidal înainte de priza următoare, al cărei efect este instalat mai târziu (delayed on). Această akinezie de sfârșit de doză este și mai evidentă în caz de emoții, stres, efort fizic și se ameliorează din contra, în repaus și la calmare. La unii pacienți agravarea este atât de semnificativă, încât ei sunt mult mai handicapați decât erau până la administrarea medicamentului: această „deteriorare de sfârșit de doză” este tranzitorie și durează, de obicei, 30 min.

Tabelul 20. Tipurile complicațiilor motorii
(după Van Laar, 2007)

Fluctuații motorii	Previzibile	Wearing-off (epuizare sau sfârșit de doză) Akinezie nocturnă Akinezie de dimineață Fenomene de „on” întârziat/ „on” absent Fluctuații motorii „on-off” întâmplătoare
Diskinezii	Imprevizibile	De vârf de doză/între doze Diskinezii bifazice Distonie “off”

Factorii care influențează tulburările motorii tardive

Frecvența complicațiilor motorii asociate cu tratamentul cu L-dopa depinde de o serie de variabile, cum sunt vârsta la debutul maladiei și la inițierea tratamentului, durata tratamentului, doza zilnică totală și altele. Într-o revistă a literaturii, Ahlskog și Muentner (Ahlskog J.E., Muentner M.D., 2001) au conchis că, după 5 ani de tratament cu L-dopa, 40% dintre pacienți au fluctuații motorii, iar 40% – diskinezii.

Existența unei predispoziții ereditare în dezvoltarea complicațiilor motorii nu a fost clar stabilită, însă o astfel de predispoziție de asemenea ar putea explica heterogenitatea între subiecți a răspunsului la L-dopa (Jankovic J., 2005).

Vârsta de debut a maladiei

Fluctuațiile motorii sunt mai frecvente și mai precoce în cazul debutului precoce al maladiei, afectând 60% dintre subiecții la care boala a debutat

până la vârsta de 50 de ani și 30% dintre cei cu debutul între 50 și 59 de ani (Wu R.M. et al., 1993).

Forma clinică a bolii

Dacă tremorul este încă semnul predominant al bolii după 7 ani de evoluție, acesta este un factor de prognostic motor și cognitiv relativ bun (Hershey L.A. et al., 1991). Debutul cu tremor relativ izolat implică apariția mai tardivă cu 2 ani a fluctuațiilor motorii (Hughes A.J. et al., 1993).

Tipurile de fluctuații motorii

Primul semn de pierdere a controlului simptomelor, care apare, de obicei, peste câțiva ani de tratament, este akinezia de sfârșit de doză („wearing off”). Durata efectului clinic al fiecărei doze de L-dopa devine tot mai scurtă. În medie, efectul unei doze durează 2-3 ore (Fahn S., 1982). La creșterea intervalului dintre doze, îndeosebi dintre ultima doză de seară și prima de dimineață, se poate manifesta akinezia nocturnă sau de dimineață. O variantă a fenomenului de „wearing off” (epuizare sau sfârșit de doză) este starea de „on” întârziată („delayed on”) sau absența ei, dacă crește latența efectului (Melamed E. et al., 1986). Uneori, pacienții trebuie să aștepte chiar 45-90 min. până când doza are un oarecare efect, iar în cazul fenomenului de „on” absent, doza nu are niciun efect (Melamed E. et al., 1986). Asemenea lipsă episodică a răspunsului, mai des întâlnită după mâncare și în a doua jumătate a zilei, este deseori descrisă de pacient de parcă doza levodopei ar fi fără succes, de parcă nu a fost administrată deloc.

Uneori, perioadele de imobilizare sau freezing („off”) și episoadele de funcționare normală sau cu mișcări involuntare („on”) au loc la întâmplare, fără nicio legătură cu dozele de L-dopa. Aceste stări se caracterizează prin crize parkinsoniene severe, asociate cu hiperactivitate simpatică sub formă de palpitații, bufee de căldură, transpirații și panică, și care pot dura de la minute până la ore, cedând spontan sau după administrarea unei doze suplimentare de levodopa.

Evoluția tipică a complicațiilor motorii se caracterizează prin apariția inițială a akineziei de dimineață, urmată de akinezia de sfârșit de doză, apoi de diskinezia de vârf de doză, de fluctuațiile imprevizibile și de diskineziile bifazice. La mulți pacienți vârstnici, o altă pedeapsă pentru ameliorarea simptomelor motorii este exacerbarea psihozei parkinsoniene, manifestată

prin halucinații vizuale, delir paranoid și confuzie. Însă, în pofida severității și complexității fluctuațiilor motorii, la majoritatea pacienților maladia avansează fără încetare și ei sunt dependenți în continuare de tratamentul cu levodopa.

În afară de scurtarea răspunsului la fiecare doză de levodopa, legată de scurtarea perioadei de înjumătățire a levodopei în striat, pacienții dezvoltă diskinezii de vârf de doză, care conduc eventual la un răspuns mai imprezvizibil („on-off”) și la îngustarea ferestrei terapeutice (vezi fig. 14, planșa color).

Mecanismele fluctuațiilor motorii

În general, fluctuațiile motorii pot fi datorate numeroaselor obstacole pe parcursul căii complexe a unei doze individuale de levodopa, inclusiv lipsa accesului către creier, lipsa conversiei striatale în dopamină și lipsa interacțiunii cu receptorii. În prezent, în patogenia fluctuațiilor motorii se consideră responsabile două mecanisme de bază: centrale farmacodinamice și periferice farmacokinetice.

Mecanismele centrale

Datele recente sugerează că fenomenul de sfârșit de doză („wearing off”) este într-o legătură strânsă cu gradul degenerării dopaminergice presinaptice. Odată cu progresarea neurodegenerării, rezervele centrale de dopamină devin tot mai dependente de precursorul L-dopa. Metabolismul L-dopei în neuronii rămași este crescut și dopamina sintetizată este eliberată mai repede. Mai mult, sinteza extraneuronală a dopaminei de către celulele gliale și alte celule cu conținut de dopa-decarboxilază poate deveni mai importantă pentru nivelul intrasynaptic de dopamină. Astfel, starea funcțională a neuronilor dopaminergici începe să reflecte disponibilitatea precursorului exogen al dopaminei – L-dopa – și își pierde capacitatea de a menține un tonus dopaminergic adecvat la sfârșitul fiecărui interval de L-dopa. Totuși fenomenul de sfârșit de doză nu este cauzat numai de degenerarea neuronală, dar fiind influențat și de modificări postsinaptice (Kurth M.C. et al., 1993; Fabbrini G. et al., 1987; Fabbrini G. et al., 1988). Pacienții parkinsonieni sever afectați, care primesc infuzie continuă de apomorfina, se prezintă cu cea mai mare scădere în răspunsul motor (Mouradian M.M. et al., 1988). Aceste date sugerează o implicare postsinaptică, deoarece apomorfina acționează numai prin intermediul receptorilor postsinaptici.

Fluctuațiile motorii de tip „on-off” și diskineziile sunt în mare parte legate de schimbările în mecanismele postsinaptice, ca hipersensibilitatea receptorilor postsinaptici, cauzată de nivelurile variabile de dopamină sinaptică. Aceasta ar putea explica și relația temporală dintre apariția fenomenului de sfârșit de doză și fluctuațiile de tip „on-off”. Odată cu progresarea maladiei forma curbei doză-răspuns a L-dopei se modifică considerabil (Leenders K.L. et al., 1986). Pacienții cu BP precoce care nu au fost niciodată tratați cu L-dopa au o curbă doză-răspuns cu creștere lentă, iar pacienții cu BP avansată prezintă o curbă doză-răspuns în trepte, rezultând cu fenomenul de „on-off”. O schimbare mică în nivelul circulant de L-dopa va avea un efect profund asupra efectului clinic. Doza de prag pentru efectul antiparkinsonian rămâne aproape neschimbată pe parcursul progresării maladiei, însă pragul pentru diskinezii diminuează progresiv pe parcursul timpului (Bravi D. et al., 1994). Aceasta rezultă cu îngustarea ferestrei terapeutice, când perioadele de funcționare normală „on” apar cu greu și pacientul sare de la starea „off” la diskinezii.

Un alt mecanism posibil este că levodopa administrată cronic poate să inhibe propria utilizare și conversie în dopamină, de exemplu, prin pierderea striatală locală a cofactorilor necesari pentru procesul de decarboxilare.

Printre **mecanismele periferice** implicate în apariția fluctuațiilor motorii poate fi enumerată reducerea motilității gastrice, un obstacol major în absorbția dozelor de levodopa și care este agravat de alimentația bogată în proteine. Acest mecanism poate explica faptul că dozele de levodopa administrate după mâncare induc mult mai greu un răspuns pozitiv. Pe de altă parte, golirea gastrică întârziată poate fi datorată degenerării plexului colinergic care inervează stomacul ca parte a modificărilor patologice ale bolii însăși. O altă posibilitate este că motilitatea gastrică este influențată advers de bombardarea cronică a receptorilor dopaminergici gastrici cu levodopa (Melamed E. et al., 2007).

Diskineziile

Diskineziile sunt o problemă frecvent întâlnită, ce apar la 30-80% dintre pacienții parkinsonieni sub tratament cronic și pot fi împărțite în funcție de legătura temporală cu doza de medicament. Majoritatea pacienților încep să sufere de diskinezii când nivelul plasmatic al L-dopei este maxi-

mal, așa – numitele diskinezii de vârf de doză (Marsden C.D. et al., 1982; Lees A.J. et al., 1977).

Dacă la început diskineziile se observă numai la concentrațiile maxime de medicament, pe parcursul maladiei pacienții dezvoltă diskinezii în timpul întregii perioade a efectului unei doze unice de L-dopa, făcând mai adecvat termenul de diskinezii între doze. Spre deosebire de diskineziile de vârf de doză, manifestate prin secvența parkinsonism – ameliorare-diskinezie-ameliorare-parkinsonism, răspunsul bifazic este caracterizat prin parkinsonism-diskinezie-ameliorare-diskinezie-parkinsonism (Jankovic, 2005). O formă frecvent întâlnită a diskineziilor bifazice constă din mișcări stereotipice, de exemplu, de încrucișare a picioarelor.

La început de doză, diskineziile sunt intense, ample, se aseamănă cu balismul, însă se deosebesc de acesta prin faptul că sunt mai puțin brutale, lipsește rotația și au un caracter stereotipic, repetitiv sau ritmic. Spre deosebire de acestea, diskineziile de sfârșit de doză sunt dureroase, se pot manifesta prin postură distonică a unui sau mai multor membre, sunt dizabilitante și rău tolerate, ele anunțând revenirea stării de parkinsonism.

Apariția diskineziilor între doze are un patern evolutiv constant la unul și același pacient (Marconi R. et al., 1994): de obicei debutează în piciorul pe partea cea mai afectată, pentru a deveni bilaterale în continuare, se extind apoi la trunchi și la membrele superioare, în cazuri mai rare debutul este axial, iar extinderea la extremități se face brutal. Această distribuție este în raport cu pierderea inervației dopaminergice inițial în striatul dorsolateral, care corespunde somatotopic ariei piciorului, inervată de porțiunea ventrolaterală a substanței negre (Fearnley J.M. et al., 1991). Mișcările coreice sau coreoatetozice apar și rămân mai intense pe partea afectată inițial, iar în regiunea craniocervicală prevalează mișcările distonice.

Distonia în perioada „off” este legată de nivelul plasmatic diminuat de L-dopa și se dezvoltă la 20-30% dintre pacienții aflați sub tratament cronic (Melamed E., 1979; Nausieda P.A. et al., 1980; Curtis L. et al., 1984). Distonia apare, de obicei, în picioare și este însoțită de durere. În unele cazuri distonia piciorului poate fi un simptom inițial al BP, îndeosebi la pacienții cu debut precoce, inclusiv cu mutații ale genei parkin (Hedrich K. et al., 2002; Khan N.L. et al., 2003). Piciorul adoptă o postură distonică în varus ecvin, cu extensia spontană a halucelui (pseudoBabinski sau haluce striat), cu flexia celorlalte degete și încordarea dureroasă a gambei. Cel mai des

apare dimineța devreme (fără L-dopa pe parcursul nopții) sau între dozele de L-dopa pe parcursul zilei, fiind mai pronunțată pe partea mai afectată de parkinsonism (Poewe W.H. et al., 1988).

Dacă distonia cu implicarea regiunii oromandibulare apare devreme în cursul tratamentului cu L-dopa sau este manifestarea principală a diskineziilor de vârf de doză, trebuie luat în considerare diagnosticul de atrofie multisistemică (Wenning G.K. et al., 2003). Uneori, distonia de vârf de doză poate avea și o semiologie neobișnuită: stridor prin distonie laringiană, disartrie și disfonie distonică (Riley D.E. et al., 1993).

La subiectul vârstnic primele apar, de obicei, diskineziile buco-lingvo-faciale, mai târziu se manifestă mișcările coreice sau coreo-ateozice, care implică membrele sau trunchiul, mai rare sunt mișcările de tip distonic sau de tipul ticurilor, care, însă, nu pot fi supuse controlului voinței (Luquin M.R. et al., 1992). Inițial, diskineziile apar în anumite circumstanțe emoționale sau la executarea gesturilor fine, pacientul este adesea anozognozic sau le tolerează mai bine decât ambianța sa, deoarece acestea sunt sinonimul unui beneficiu terapeutic. Pe măsura creșterii intensității diskineziile agravează handicapul, deoarece condiționează calitatea perioadei de deblocare, iar la unii pacienți diskineziile ocupă toată faza „on” (Destee A., 1998).

Uneori, la pacientul parkinsonian pot fi observate și mioclonii nocturne ale membrelor inferioare fără a avea legătură cu tratamentul sau acatizia. Akatizia, la rândul său, este o combinație între un fenomen senzitiv (neliniște interioară și necesitatea de mișcare) și unul motor (mișcări stereotipice) și în mod tipic este prezentă în timpul perioadelor „off” (Destee A., 1998). Aceste fenomene senzitive și comportamentale sunt deseori atât de incomode pentru pacient, încât el poate face abuz de L-dopa, devenind dependent (așa-numitul sindrom de dereglare dopaminică - dopamine dysregulation syndrome).

Examinarea obiectivă

Deseori, pentru evidențierea și analiza fluctuațiilor motorii și a diskineziilor nu este suficientă doar anamneza. Motivele acestor dificultăți sunt diferite: confuzia dintre diferite tipuri de mișcări involuntare (aici se poate dovedi utilă instruirea pacientului și a anturajului cu ajutorul materialelor video), caracterul

aparent neregulat al fluctuațiilor, asocierea dintre diferite complicații motorii, semiologia asimetrică, deseori akinetico-rigidă sau distonică, pe de o parte, și diskinetică, pe de altă altă parte (Poewe W.H. et al, 1988).

Utilizarea agendelor de autoevaluare poate fi foarte utilă, de exemplu aducând dovezi în favoarea caracterului previzibil al fluctuațiilor.

Testul de administrare acută de L-dopa la un pacient pe nemâncate (Esteguy M. et al., 1985), fără niciun tratament de la trezire, permite evaluarea atât a severității sindromului parkinsonian, cât și a latenței, duratei și intensității efectului terapeutic, permite observarea și înregistrarea diskineziilor, interpretarea celor prezente cu ajutorul bolnavului în diferite perioade ale zilei. Astfel, observarea în mediu specializat permite o analiză exactă a complicațiilor motorii, evocând variabilitatea lor de la o zi la alta sau pe perioade mai îndelungate.

Tratamentul fluctuațiilor motorii

În acest aspect, în primul rând este necesară educarea pacientului despre faptul că, în general, fluctuațiile nu pot fi eliminate, ci doar pot deveni mai tolerabile.

Respectarea regimului dietetic

Eficacitatea regimului dietetic pentru reducerea akineziei de sfârșit de doză a fost demonstrată atât în studii deschise, cât și în studii controlate (Destee A. et al., 1990; Tsui J.K.R. et al., 1989). Regimul constă în menținerea aportului adecvat de proteine, însă cu modificarea repartiției pe parcursul zilei cu reducerea cantității de proteine după orele 16-00. Beneficiul se instalează rapid (în câteva zile), fără majorarea excesivă a diskineziilor. Acest regim modifică farmacocinetica L-dopei prin accelerarea evacuării gastrice, facilitând traversarea barierelor digestive și hematoencefalică, unde L-dopa intră în competiție cu aminoacizii neutri.

Tratamentul fenomenului de sfârșit de doză („wearing off”)

Fenomenul de sfârșit de doză poate fi tratat adecvat prin creșterea duratei de acțiune a dopaminomimetecilor, pentru aceasta fiind disponibile câteva abordări.

Tablelul 21. Strategii de tratament al fenomenului de sfârșit de doză („wearing off”)
(după van Laar, 2007)

Creșterea duratei efectului L-dopei

- Creșterea frecvenței de administrare
 - Creșterea fiecărei doze individuale de L-dopa
 - Folosirea formulărilor cu eliberare prelungită
 - Folosirea inhibitorilor MAO-B
 - Utilizarea inhibitorilor COMT
-

Inițierea sau creșterea dozei de agoniști dopaminergici

Agoniștii receptorilor dopaminergici s-au dovedit a fi agenți utili în tratamentul fluctuațiilor motorii induse de L-dopa la pacienții cu BP avansată. Ei au un rol bine stabilit în tratamentul adjuvant la acești pacienți și evită unele dificultăți în tratamentul cronic. Agoniștii dopaminergici nu necesită activare metabolică și deci nu depind de starea funcțională a neuronilor dopaminergici presinaptici. În plus, ei nu concurează cu aminoacizii alimentari la nivelul absorbției și nu sunt supuși metabolizării periferice. În privința efectului antiparkinsonian sunt mai puțin eficienți decât L-dopa, deși au fost efectuate foarte puține comparații directe. Toți agoniștii disponibili au fost studiați în terapie adjuvantă cu L-dopa, permițând reducerea dozei de preparat cu 175-265 mg. Reacțiile adverse principale sunt simptomele gastrointestinale, hipotensiunea posturală, confuzia și halucinațiile.

Un aspect important al terapiei adjuvante cu implicarea agoniștilor dopaminergici este că medicul trebuie să titreze doza agonistului până la doza maximal tolerabilă în combinație cu reducerea dozei de L-dopa în cazul apariției diskineziilor. În caz contrar, pacienții cel mai probabil se vor plânge de creșterea diskineziilor, dar fără o reducere a timpului „off”. Majoritatea agoniștilor sunt administrați de 3-4 ori în zi pentru a avea rezultate stabile pe parcursul zilei.

Creșterea duratei de acțiune a dozelor de L-dopa

Cea mai simplă metodă de creștere a duratei de acțiune a unei doze de medicament este creșterea dozei la fiecare administrare. Pentru sinteza formulelor cu eliberare lentă (de exemplu Madopar HBS sau Sinemet CR) au fost utilizate diferite tehnologii (Poewe W.H. et al., 1986). Aceste formule oferă o creștere, în medie, cu 1-2 ore, comparativ cu pastilele obișnuite. Doza totală a acestor pastile trebuie crescută cu 30-50%, pentru a obține același răspuns clinic, deoarece absorbția lor este mai mică decât a L-dopei (Coleman R.J., 1992). Formulele cu eliberare lentă pot fi indicate seara pentru a preveni akinezia nocturnă.

O altă opțiune pentru creșterea duratei de acțiune a L-dopei este inhibiția enzimatică a etapelor metabolice de conversie a L-dopei în metaboliți. Două posibilități sunt oferite de inhibitorii MAO-B sau ai COMT. Selegilina și rasagilina inhibă degradarea dopaminei la nivelul ganglionilor bazali, iar entacapone și tolcapone inhibă COMT periferică și centrală (numai tolcapone). Indicația principală pentru prescrierea de entacapone este fenomenul de sfârșit de doză („wearing off”), inhibitorii de COMT fiind utilizați numai ca terapie adjuvantă. Entacapone oferă o instalare mai rapidă a efectului și permite creșterea timpului „on” în medie cu 2 ore în zi. Se administrează cu fiecare doză de L-dopa din cauza perioadei de înjumătățire scurte (1-2 ore).

În ultimii ani L-dopa, carbidopa și entacapone au devenit disponibile sub formă de o singură pastilă (Stalevo). Astfel, Stalevo este în prezent rezervat cu indicația principală în tratamentul pacienților cu fluctuații de tip sfârșit de doză, care nu sunt stabili cu combinația levodopa/inhibitor de decarboxilază periferică, conform recomandățiilor agențiilor europene și americane de medicamente.

Tratamentul fluctuațiilor motorii imprevizibile

Spre deosebire de fenomenul de sfârșit de doză („wearing off”), care poate fi tratat relativ ușor, tratamentul fluctuațiilor motorii imprevizibile este destul de dificil.

Tabelul 22. Strategiile de tratament al fluctuațiilor motorii imprevizibile
(după van Laar, 2007)

Terapia de urgență

- Injecții subcutanate de apomorfina
- Formule solubile de L-dopa

Optimizarea stimulării continue

- Infuzia subcutanată de apomorfina prin pompă
- L-dopa intraduodenal (Duodopa)

Reducerea diskineziilor

- Amantadina (în doze mari)
-

Apomorfina este cunoscută din 1884 ca un emetic cu proprietăți anti-parkinsoniene. De la introducerea de domperidone, antagonist dopaminic periferic, care împiedică acțiunea emetică a apomorfinei asupra zonei de chemoreceptori din afara barierei hematoencefalice, apomorfina a fost utilizată în tratamentul fluctuațiilor motorii imprevizibile. Ea poate fi utilizată în două moduri, ca injecție subcutanată în timpul perioadelor bruște de „off” sau ca infuzie subcutanată continuă printr-o pompă portativă. Injecțiile subcutanate își instalează efectul în 5-10 minute și durează în medie 45-60 de minute. Doza optimală este determinată prin creșteri treptate cu 1 mg până la doza maximală de 10 mg la injecție, administrată de cel mult 5 ori în zi. Dacă este necesară administrarea mai des decât 5 ori, o strategie mai bună ar fi infuzia continuă de apomorfina pentru a crea niveluri plasmatice stabile (Colosimo C. et al., 1994; Nutt J.G. et al., 1997). Injecțiile de apomorfina nu influențează regimul cotidian de medicație, din contra, ele ameliorează erorile în funcționarea motorie.

O altă alternativă în terapia de urgență sunt comprimatele dispersabile de L-dopa, care se dizolvă în apă, însă pentru instalarea efectului este necesară o durată de timp de 30 min.

Stimularea continuă cu dopaminomimetice

Trialurile clinice au arătat că fluctuațiile motorii în BP se pot ameliora prin evitarea fluctuațiilor în disponibilitatea L-dopei pentru neuronii nigrostriari rămași. Validitatea acestei abordări a fost demonstrată în studii cu utilizarea infuziei continue de L-dopa (Coleman RJ, 1992). Totuși rata

constantă de infuzie nu a reușit să mențină subiecții în starea „on” pe toată perioada zilei, perioadele de „off” apărând, mai ales, după amiază, indicând, astfel, un patern diurn care nu este legat de nivelul plasmatic stabil. O altă influență a fost concurența pentru mecanismele de absorbție cu aminoacizii alimentari care pare a fi legată de unele dintre perioadele „off”.

Infuzia subcutanată de apomorfina

Indicația pentru începutul infuziei subcutanate de apomorfina este prezența fluctuațiilor care nu au cedat la tratamentul oral optimizat. În particular, pacienții, care nu satisfac criteriile stricte pentru chirurgia stereotaxică sau care vor să amâne intervenția chirurgicală, pot fi tratați cu ajutorul pompei cu apomorfina. Doza inițială pentru infuzie subcutanată este de 1 mg/oră (concentrația 5 mg apomorfina/ml=0,5%), care poate fi crescută zilnic cu 1 mg/oră până la un maximum de 10 mg/oră. Rata de infuzie trebuie să fie cât mai stabilă, însă unii pacienți dezvoltă toleranță, dacă apomorfina este infuzată continuu (Gancher GT et al., 1992).

Cele 11 studii pe termen lung, necontrolate, cu un număr total de 233 de pacienți, au evaluat eficacitatea infuziei subcutanate continue de apomorfina în monoterapie, cât și ca terapie adjuvantă cu L-dopa în BP avansată. Aceste studii au prezentat dovezi convingătoare că infuziile respective sunt eficiente în reducerea perioadelor „off”, a diskineziilor și în ameliorarea scorului motor. L-dopa în doze mici în combinație cu infuzia subcutanată continuă de apomorfina pe parcursul zilei (doza medie 4-6 mg/oră) reprezintă, probabil, tratamentul cel mai efektiv. Astfel, infuzia cu apomorfina trebuie luată în considerare înainte de a propune alte măsuri de tratament mai invazive (Deleu D. et al., 2004). Reacțiile adverse principale sunt formarea nodulilor subcutanați cauzati de efectul toxic al apomorfinei asupra țesutului subcutan, aceștia însă pot fi ușor tratați prin diluarea soluției de apomorfina (de la 0,5% la 0,25%), schimbarea zilnică a locului de injecție și aplicarea unguentului de hidrocortizon (0,1%) după înlăturarea acului (Neef C. et al., 1999).

Datele recente arată că apomorfina poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu fluctuații și cu dereglări cognitive și halucinații (van Laar, 2007), ba chiar se pare că ameliorează halucinațiile prezente. Aceasta oferă noi perspective pentru utilizarea apomorfinei, deoarece la pacienții cu BP avansată, îndeosebi cu dereglări cognitive și /sau comorbiditate psihiatrică, există foarte puține opțiuni terapeutice.

Infuzia de L-dopa în duoden

Infuzia continuă de L-dopa/carbidopa direct în intestinul subțire la pacienții cu BP are ca rezultat reducerea considerabilă a fluctuațiilor motorii prin scăderea variabilității plasmatice. În trecut, utilizarea infuziei duodenale pe termen lung era limitată de volumele relativ mari de infuzie necesare din cauza solubilității mici a L-dopei. Introducerea unei suspensii micronizate de L-dopa (20 mg/ml) și carbidopa (5 mg/ml) cu ajutorul unui gel de metilceluloză asigură o concentrație înaltă și stabilitate fizică și chimică necesară pentru terapia enterală pe termen lung. Dovezile clinice arată că prin intermediul acestei suspensii pot fi obținute reducerea marcată a fluctuațiilor și diskineziilor. Reacțiile adverse sunt similare cu cele la administrarea orală a L-dopei. Totuși o reacție adversă destul de frecventă este dizlocarea tubului în duoden, care la unii pacienți se poate întâmpla de câteva ori pe an. Avantajul major este că L-dopa intraduodenal este indicată în monoterapie (Duodopa), ceea ce înseamnă o micșorare enormă a numărului de pastile administrate zilnic. Datele pe termen lung de asemenea sugerează o eficacitate bună în reducerea perioadelor „off” și a diskineziilor (Antonini A. et al., 2007).

Tratamentul diskineziilor

În încercarea de a întârzia debutul diskineziilor, în ultimii ani a fost efectuat un studiu clinic multicentric dublu orb (care a fost prezentat în 2009) cu preparatul Stalevo la 747 de pacienți din 14 țări europene și SUA cu BP precoce, care necesitau terapie cu levodopa. Astfel, studiul respectiv (STRIDE-PD-Stalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation), care a fost efectuat între anii 2004-2008, a avut ca scop de a determina dacă Stalevo, utilizat ca tratament inițial, poate întârzia debutul diskineziilor comparativ cu formulele standard de levodopa. Populația de studiu a reprezentat pacienți cu boala Parkinson precoce care necesitau inițierea tratamentului cu levodopa. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că Stalevo nu a întârziat debutul mișcărilor involuntare, adică al diskineziilor, ci din contra, diskineziile s-au manifestat mai devreme în evoluția maladiei. Fenomenul de sfârșit de doză a fost raportat mai frecvent în grupul cu levodopa/carbidopa, iar în grupul cu Stalevo pacienții au avut un control ușor mai bun al simptomelor parkinsoniene pe toată durata studiului.

Fracționarea dozei nu este efectivă în tratamentul diskineziilor, deoarece conduce la concentrații sub nivelul pragal de dopamină în creier, cauzând perioade de eficacitate foarte scurte sau chiar deloc (Verhagen Metman L. et al., 1997).

Un medicament efectiv în tratamentul diskineziilor este amantadina, antagonist nespecific al receptorilor de glutamat NMDA. Severitatea diskineziilor a fost redusă cu 60% într-un grup de 14 pacienți cu o doză medie de 350 mg (Verhagen Metman L. et al., 1998). Autorii au arătat o relație direct proporțională între concentrația plasmatică de amantadină și reducerea diskineziilor, însă dozele mari cresc riscul de halucinații la pacienții vârstnici.

În concluzie, recomandările pentru managementul BP în fazele tardive ale maladiei conform Ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie (EFNS) în comun cu secția europeană a Societății de Tulburări Extrapiramidale – Movement Disorders Society European Section (Horstink M. et al., 2006) pot fi privite ca o recapitulare a celor expuse mai sus.

Recomandările pentru controlul simptomatic al complicațiilor motorii

Fluctuațiile motorii

Wearing off (epuizare sau sfârșit de doză)

- *Ajustarea dozei de levodopa.* În fazele inițiale, când fluctuațiile motorii doar își fac apariția, ajustarea regimului de levodopa, cu tendința de a menține patru-șase doze pe zi, poate atenua fenomenul de epuizare sau sfârșit de doză (o practică bună).

- *Substituția unei formulări standard de levodopa cu formularea de eliberare prelungită.* Formulele cu eliberare prelungită pot de asemenea ameliora fenomenul de sfârșit de doză (nivelul C).

- *Adăugarea de inhibitori de COMT sau IMAOB.* Nu poate fi dată nicio recomandare despre care medicament trebuie ales primul – în medie, toate reduc timpul „off” cu aproximativ 1-1,5 ore în zi. Unica comparație directă (nivelul A) dintre entacapone și rasagilină nu a demonstrat nici diferență între acestea. Tolcapone este potențial hepatotoxic, fiind recomandat numai pacienților la care nu sunt efective alte medicamente. Rasagilina

nu trebuie asociată cu selegilina (nivelul C) din cauza potențialului de efecte adverse cardiovasculare.

- *Adăugarea agoniştilor dopaminergici.* Agoniştii dopaminergici administraţi oral sunt efectivi în reducerea timpului „off” la pacienţii care suferă de fenomenul de sfârşit de doză. În prezent niciun agonist dopaminergic nu s-a dovedit mai efectiv ca altul, iar substituţia unui agonist cu altul se poate dovedi utilă la unii pacienţi (nivelul B/C). Pergolide şi alţi agonişti de ergot sunt rezervaţi ca alternativă de tratament din cauza asocierii lor cu valvulopatia cardiacă.

- *Adăugarea amantadinei sau a unui anticolinergic.* La pacienţii cu simptome „off” dizabilitante, care nu cedează la strategiile de mai sus, poate fi utilă adăugarea unui anticolinergic (la pacienţii tineri) sau amantadină (o practică bună).

În cazul ineficienţei tratamentul administrat oral pot fi recomandate următoarele strategii:

- *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic* (nivelul B)
- *Apomorfina* subcutanată (nivelul A) sau pompa de apomorfină (nivelul C)
- *Căile de administrare alternativă a formulelor de levodopa*
 - *Levodopa orală dispersibilă* poate fi utilă pentru fenomenul „on” întârziat (nivelul C)
 - *Administrarea enterală a gelului de levodopa/carbidopa* prin gastrostomie percutanată (PEG-percutaneous gastrostomy) poate fi considerată o opţiune pentru stabilizarea pacienţilor cu fluctuaţii motorii refractare.

Fenomenul „on-off” imprevizibil

În studiile largi ale pacienţilor cu fenomenul de sfârşit de doză nu au fost incluşi pacienţi cu fluctuaţii motorii imprevizibile sau aceştia au reprezentat mai puţin de 5% din populaţie, motiv din care nu există dovezi suficiente pentru a conchide dacă rezultatele valabile pentru fenomenul de sfârşit de doză sunt valabile şi pentru fluctuaţiile motorii imprevizibile. Fluctuaţiile imprevizibile pot avea mai multe componente, dintre care unul este fenomenul „on” întârziat şi pentru care pot fi utile formulele de levodopa dispersibile (nivelul C).

Diskineziile

Diskineziile de vârf de doză

• *Adăugarea amantadinei* (nivelul A) – majoritatea studiilor utilizează 200-400 mg/zi. Beneficiul poate avea durata până la 8 luni. Este investigată și utilizarea altor medicamente antiglutamatergice.

• *Reducerea dozelor individuale de levodopa*, cu riscul de a mări timpul „off”, ceea ce poate fi compensat prin creșterea numărului de doze zilnice de levodopa sau prin creșterea dozei de agonist dopaminergic (nivelul C).

• *Anularea sau reducerea dozei de IMAOB sau inhibitori ai COMT* (o practică bună) cu riscul de a agrava fenomenul de sfârșit de doză.

• *Adăugarea antipsihoticelor atipice, clozapine* (nivelul A) cu limitele de doză între 12,5-75 mg/zi, până la maximum 200 mg/zi, sau quetiapine (nivelul C). Totuși, clozapina este asociată cu efecte adverse potențial grave, precum agranulocitoza și miocardita, care limitează utilizarea acesteia (o practică bună)

• *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic*, care permite reducerea tratamentului dopaminergic (nivelul B).

• *Infuzia subcutanată continuă de apomorfină*, care de asemenea permite reducerea terapiei cu dopamină (nivelul C).

Diskineziile bifazice

Diskineziile bifazice deseori se supun foarte greu tratamentului și nu au fost evaluate în mod specific în studii de clasele I-III. De obicei, strategiile descrise pentru diskineziile de vârf de doză pot fi utilizate și pentru diskineziile bifazice (o practică bună). O altă opțiune ar putea fi administrarea dozelor mai mari și mai puțin frecvente de levodopa pentru a obține un răspuns mai previzibil, care ar permite pacienților să planifice activitățile zilnice.

Distonia „off” și distonia de dimineața devreme

• *Strategiile uzuale pentru fenomenul de sfârșit de doză* pot fi aplicate și în cazul distoniei „off” (o practică bună).

• *Dozele suplimentare de levodopa sau agonist dopaminergic* pe noapte pot fi efective pentru controlul distoniei nocturne sau de dimineața devreme (o practică bună).

- *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic* (nivelul B).
- *Toxina botulinică* poate fi utilizată atât în distonia „off”, cât și în distonia de dimineața devreme (o practică bună).

Tratamentul medical al fenomenului de freezing (blocaje motorii)

Deși blocajele motorii se consideră printre simptomele dopamino-rezistente ale maladiei, studiile recente au demonstrat că blocajele din perioadele „off” sunt ameliorate de levodopa sau de entacapone. Probabil că acestea pot fi ameliorate și de agoniștii dopaminergici, dar acest lucru nu a fost examinat în studii sistematice, ci invers chiar, în două studii de comparare a levodopei și agoniștilor în stadiile inițiale ale bolii, pacienții tratați cu agoniști au raportat mai multe episoade de freezing.

Inhibitorii MAO-B (selegilina și rasagilina) pot diminua frecvența și severitatea blocajelor, însă semnificația lor clinică nu este cunoscută. S-a sugerat și faptul că toxina botulinică injectată în mușchii gambei poate avea un efect simptomatic, însă studiile controlate prospective nu au susținut această observație, fiind înregistrat și un risc sporit de căderi la pacienții injectați. Efectul potențial benefic al amantadinei, antidepresivelor, inhibitorilor acetilcolintransferazei și metilfenidatului asupra blocajelor motorii a fost raportat în studii de scală mică, fiind necesare trialuri prospective pentru a înțelege rolul acestora în tratamentul fenomenului respectiv (Giladi N., 2008).

Complicațiile nonmotorii ale tratamentului dopaminergic

Dopamina și comportamentul de dependență

Este cunoscut faptul că dopamina are un rol major în mecanismele de recompensă, semnalizare și dependență (Heidbreder C.A. et al., 2005), în particular calea dopaminergică nigromezolimbică a fost implicată în proprietățile de dependență a multor narcotice, inclusiv cocaina, heroina, amfetamina, alcoolul și nicotina. Acești agenți măresc nivelul de dopamină extracelulară în nucleul accumbens, parțial prin intermediul blocadei canalelor specifice de recaptare a dopaminei (Koob G.F. et al., 2001).

Rolul dopaminei în complicațiile nonmotorii tardive ale bolii este mult mai important decât asocierea simplă cu simptomele psihotice. Dopamina poate fi implicată în comportament și chiar poate avea un rol în sculptarea personalității parkinsoniene. Pacienții parkinsonieni au un tip introvert de

personalitate, care diferă de subiecții-control prin faptul că sunt mai liniștiți, mai generoși, mai atenți și mai puțin flexibili. Până în prezent cercetătorii se întreabă dacă fumatul într-adevăr protejează de BP sau dacă incidența mică a fumatului printre parkinsonieni este datorată personalității lor unice nonhedonistice (Evans A.H. et al., 2006).

De la începutul introducerii în practica clinică a agoniștilor dopaminergici, în literatură s-au adunat date științifice despre manifestarea la pacienți a unei tulburări de comportament, care a fost denumită sindrom de dereglare dopaminică (din engl. dopamine dysregulation syndrome).

Sindromul de dereglare dopaminică este un sindrom neuropsihiatric comportamental, asociat cu utilizarea eronată abuzivă a substanței și dereglări comportamentale asemănătoare cu starea hipomaniacală sau cu dereglările în sistemul de control impulsiv, rezultând cu o dorință necontrolată de a efectua anumite acțiuni. Pezzella și coautorii (Pezzella F.R. et al., 2003; Pezzella F.R. et al., 2005), care au introdus și primul chestionar pentru evaluarea acestui sindrom, au stabilit și criteriile pentru diagnosticul lui.

Criteriile de diagnostic includ consumarea sporită a tratamentului de substituție dopaminică în asociere cu anamneza de tulburări de dispoziție, de tip depresie, anxietate și stare hipomaniacală. Aceste tulburări de dispoziție pot însoți cu intensitate proporțională dereglările comportamentale cum ar fi: pariurile, cumpărăturile obsesive, hipersexualitatea, agresiunea și izolarea socială. Sindromul apare în mod tipic la pacienții de sex masculin cu BP cu debut precoce și se poate manifesta sub terapia de substituție dopaminică atât orală, cât și subcutanată (Giladi N. et al., 2007). Analiza unui studiu de tip caz-control (Pezzella F.R. et al., 2005) a arătat o corelație semnificativă între sindromul de dereglare dopaminică, anamneza de tulburări de dispoziție și utilizarea terapiei de substituție dopaminică, îndeosebi agoniștii dopaminergici în monoterapie sau în combinație.

Factorii de risc pentru apariția modificărilor comportamentale în BP

Un studiu recent (Giladi N. et al., 2007) a arătat că expunerea la agoniști dopaminergici, și nu la levodopa este asociată cu dezvoltarea comportamentului de tip dependent. Această relație a fost dependentă de doză și de durata tratamentului (mai mult de 6 ani). Diferențele în profilul de

receptori pot fi o explicație pentru faptul că tulburările comportamentale sunt mai mult provocate de agonști decât de levodopa.

Printre alți factori de risc potențiali pot fi enumerați vârsta tânără și sexul masculin. Se pare că creierul mai tânăr este mai sensibil la tratamentul dopaminergic la nivelul ganglionilor bazali (cu apariția diskineziilor), dar și la nivelul circuitului nucleu accumbens-sistem limbic-cortex prefrontal (Sossi V. et al., 2006). Astfel, deoarece în prezent mulți pacienți tineri sunt expuși la doze mari de agonști pentru a retarda utilizarea levodopei, acest potențial de dezvoltare a tulburărilor de comportament la administrarea lor trebuie cântărit cu prudență în raport cu beneficiul terapeutic.

Tipurile de comportament patologic

Pariurile patologice

Mollina J.A. și coautorii au fost primii care au descris asocierea dintre BP și pariurile patologice la 12 pacienți (Mollina J.A. et al., 2000). Comportamentul de pariere apărea mai mult în perioadele „on” ale fluctuațiilor motorii și la majoritatea pacienților s-a instalat după apariția maladiei, agravându-se sub tratamentul cu levodopa. O bază de date recent publicate pe baza sistemului de raportare a efectelor adverse ale administrației de medicamente din SUA (Food and Drug Administration) a indicat preparatele dopaminice în fruntea listei de medicamente care au o probabilitate mai mare decât întâmplătoare de a provoca pariuri patologice, primul fiind pramipexol, urmat de bromcriptină, levodopa în asociere și fără carbidopa, ropinirole și pergolide.

Hipersexualitatea

Definiția unui comportament sexual anormal este relativ dificilă din motivul că limitele considerate normale sunt deseori variabile în diferite populații și în diferite cupluri. Modificarea de la normal la hipersexualitate se bazează pe comparația dintre comportamentul premorbid și cel după o anumită intervenție. Manifestările clinice ale hipersexualității includ creșterea libidoului, creșterea frecvenței erecțiilor și comportamentul de căutare sexuală, uneori însoțit de agresivitate și masturbație compulsivă.

Hipersexualitatea, în general, este considerată o manifestare a libidoului crescut și a inhibiției frontale neadecvate. Klos și coautorii (Klos K.J. et al., 2005) au descris 13 pacienți care au prezentat hipersexualitate,

doi dintre care au fost mai târziu diagnosticați cu atrofie multisistemică. În populația generală, factorii de risc pentru hipersexualitate sunt abuzul de droguri și fumatul (Langstrom N. et al., 2006). Una din explicațiile posibile pentru dezvoltarea libidoului crescut, ca rezultat al dereglărilor în sistemul de control al impulsivității, este degenerarea primară a sistemului de recompensă. Un alt mecanism plauzibil pot fi modificările funcționale și, posibil, structurale, secundare stimulării nefiziologice continue pe termen lung a sistemului dopaminergic cu medicamente, dar este posibilă și combinarea celor două.

Depistarea oportună și tratamentul adecvat al hipersexualității sunt importante din motivul că întârzierea poate conduce la tensiuni considerabile și deseori ascunse într-o familie care deja se confruntă cu consecințele dificile ale bolii Parkinson.

Cumpărăturile excesive

Primul raport despre cumpărăturile excesive la pacienții cu boala Parkinson a fost publicat de Maia A.F. și coautorii în 2003 (Maia A.F. et al., 2003). Cumpărarea compulsivă este definită prin prezența cumpărăturilor repetate excesive și impulsive care conduc la stres personal și familial. Pacienții cu această tulburare de comportament, de asemenea, suferă și de dereglări de dispoziție în 50-100% din cazuri, iar antidepresivele permit diminuarea frecvenței și severității acestui fenomen.

Hiperfagia

Nirenberg și Waters au descris șapte pacienți cu hiperfagie compulsivă care s-a dezvoltat în contextul utilizării de pramipexole (Nirenberg M.J., Waters C., 2005). Toți pacienții afectați aveau adaos ponderal semnificativ și nedorit, iar patru dintre ei aveau și alte tulburări compulsive comorbide. La cinci pacienți a fost micșorată doza de pramipexole sau a fost întrerupt tratamentul dopaminergic, ceea ce a condus la dispariția comportamentului și la lipsa adaosului ponderal ulterior. Mai recent, adaosul ponderal a fost raportat și la pacienții cu BP, care au fost tratați prin stimulare cerebrală profundă (Novakova L. et al., 2007).

În concluzie, apariția modificărilor comportamentale la unii pacienți și lipsa lor la alții este o întrebare importantă care necesită studii ulterioare prospective clinicopatologice și farmacogenetice. Profilul genetic al paci-

entului este un factor important care îl poate predispuce spre proprietățile adictive ale medicamentului, făcându-l mai susceptibil pentru modificările de comportament. Trebuie de luat în considerare că administrarea cronică a agonștilor dopaminergici la pacienții cu un sistem de recompensă anormal poate conduce la un risc crescut de tulburări comportamentale. Astfel, medicii trebuie să fie conștienți de acest fenomen și să interogheze pacienții despre obișnuințele lor, pentru a preveni complicațiile serioase ale administrării de dopaminergice, cum sunt criza familială sau falimentul.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001, 16:448-458
2. Antonini A et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007, 22:1145-1149
3. Bravi D et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson disease: contributions of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994, 36:27
4. Coleman RJ. Current drug therapy for Parkinson disease. *Drugs Ageing* 1992, 2:112-124
5. Colosimo C et al. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1994, 17:243-259
6. Curtis L et al. Effect of L-dopa on course of Parkinson disease. *Lancet* 1984, 2:211-212
7. Deleu D et al. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review on its use in Parkinson disease. *Drugs Ageing* 2004, 21:687-709
8. Destee A et al. Application of a low protein diet for Parkinson disease. In: Abstract book European Conference on Parkinson Disease and Extrapyrmidal Disorders, Agnoli A (ed), Rome, 1990, p.118
9. Destee A. Troubles moteurs tardifs. In: La maladie de Parkinson sous la direction d'Andre Rascol, Acanthe Masson Paris, 1998, 81-106
10. Esteguy M et al. Le test a la L-dopa dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*, 1985, 141:413-415
11. Evans AH et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking alcohol and caffeine intake and Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:317-21
12. Fabbrini G et al. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1987, 21:370-376
13. Fabbrini G et al. Motor fluctuations in Parkinson disease: central pathophysiological mechanisms: part I. *Ann Neurol* 1988, 24:366-371

14. Fahn S. Fluctuations of disability in Parkinson disease: pathophysiological aspects. In: Marsden CD, Fahn S eds. *Movement Disorders*, London: Butterworth Scientific, 1982, 123-145
15. Gancher GT et al. Time course of tolerance to apomorphine in parkinsonism. *Clin Pharmacol Ther* 1992, 52:504-510
16. Giladi N et al. New onset heightened interest or drive for gambling, eating, shopping or sexual activity in patients with Parkinson disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptom onset. *J Psychopharmacol* 2007, 21:501-6
17. Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord* 2008 (23), Suppl 2, S482-S488
18. Hedrich K et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson disease for parkin mutations. *Neurology* 2002, 58:1239-1246
19. Heidbreder CA et al. The role of central D3 dopamine receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence. *Brain Res Rev* 2005, 49(1):77-105
20. Hershey LA et al. Tremor at onset. Predictor of cognitive and motor outcome in Parkinson disease? *Arch Neurol* 1991, 48:1049-1051
21. Horstink M et al. Review on the therapeutic management of Parkinson disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part II: late (complicated) Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 2006, 1186-1202
22. Hughes AJ et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson disease. *Arch Neurol* 1993, 50:140-148
23. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005, 20 (S 11), S11-S16
24. Khan NL et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003, 126:1279-1292
25. Klos KJ et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant DA therapy in Parkinson disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Related Disord* 2005, 11:381-6
26. Koob GF et al. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24:97-129
27. Kurth MC et al. Oral levodopa/carbidopa solution versus tablets in Parkinson patients with severe fluctuations—a pilot study. *Neurology*, 1993, 43:1036-1039
28. Langstrom N et al. High rates of sexual behavior in the general population: correlates and predictors. *Arch Sex Behav* 2006, 35:37-52
29. Leenders KI et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson disease measured with PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49:853-860
30. Lees AJ et al. Off-period dystonia and on-period choreoathetosis in levodopa-treated Parkinson disease. *Lancet* 1977, 2:1034
31. Luquin MR et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992, 7:117-124

32. Maia AF et al. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive compulsive disorder and related disorders in Parkinson disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003, 15:371-4
33. Marconi R et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease: phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994, 9:2-12
34. Marsden CD et al. Fluctuations of disability in Parkinson disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S eds. *Movement Disorders*. London:Butterworth Scientific, 1982, 96-122
35. Melamed E et al. Delayed onset of response to single dose of L-dopa therapy. *Clin Neuropharmacol* 1986, 9:182-188
36. Melamed E et al. Episodic unresponsiveness to single doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators. *Neurology* 1986, 36:100-103
37. Melamed E et al. Management of motor complications in advanced Parkinson disease. *Mov Disord* 2007, 22, Suppl 17, S379-S384
38. Melamed E. Early-morning dystonia: a late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1979, 36:308-310
39. Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disord*, 2008, 14:273-280
40. Mollina JA et al. Pathologic gambling in Parkinson disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000, 15:869-72
41. Mouradian MM et al. Motor fluctuations in Parkinson disease: central and pathophysiological mechanisms, part II. *Ann Neurol* 1988, 24:372-378
42. Nausieda PA et al. Dystonic foot response of parkinsonism. *Arch Neurol* 1980, 37:132-136
43. Neef C et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of apomorphine in patients with Parkinson disease. *Clin Pharmacokinet* 1999, 37:257-271
44. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to DA use. *Mov Disord* 2005, 21:524-9
45. Novakova I et al. Increase in body weight is a non-motor side effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2007, 28:21-5
46. Nutt JG et al. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson disease. *Mov Disord* 1997, 12:285-292
47. Pezzella FR et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson disease: a short screening questionnaire. *Neurol Sci* 2003, 24:205-6
48. Pezzella FR et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson disease. *Mov Disord* 2005, 20:77-81
49. Poewe WH et al. Dystonia in Parkinson disease: clinical and pharmacologic features. *Ann Neurol* 1988, 23:73-78
50. Poewe WH et al. Treatment of motor fluctuations in Parkinson disease with an oral sustained-release formulation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Neuropharmacol* 1986, 9:430-439

51. Riley DE et al. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson disease. *Neurology* 1993, 43:1459-1464
52. Sossi V et al. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson: implications for motor complications. *Brain* 2006, 129:1050-8
53. Tsui JKR et al. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: a double-blind study. *Neurology* 1989, 39:549-552
54. Verhagen Metman L et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson disease. *Neurology* 1998, 50:1323-1326
55. Verhagen Metman L et al. Effects of supra-threshold levodopa doses on dyskinesias in advanced Parkinson disease. *Neurology* 1997, 49:711-713
56. Wenning GK et al. Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 2003, 18 (Suppl 6): S34-S42
57. Wu RM et al. Risk factors on the occurrence of response fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *J Neural Transm (P-D Sect)*, 1993, 5:127-133

Capitolul 10. TRATAMENTUL NEUROCHIRURGICAL AL BOLII PARKINSON

Principiul neurochirurgiei stereotaxice funcționale constă în faptul că o structură cerebrală poate fi localizată cu exactitate într-o fereastră tridimensională, care este atașată de craniul pacientului. Poziția structurilor-țintă este determinată prin folosirea unor puncte de reper specifice, cum sunt comisura anterioară și cea posterioară, vizualizate prin ventriculografie, CT sau RMN. Pentru intervenție este introdus un electrod în structura-țintă prin orificiul de trepanare. Această tehnică este utilizată pentru tratamentul BP, altor dereglări extrapiramidale, spasticității, durerii, epilepsiei și al unor afecțiuni psihiatrice (Esselink R.A.J. et al., 2007).

Clarke și Horsley au propus primul instrument stereotaxic pentru aplicare în experimentele de laborator (Clarke R.H., Horsley V.A., 1906). În 1947 Spiegel ș.a. au introdus neurochirurgia stereotaxică (pe baza acestei tehnici) la subiecții umani în chirurgia psihiatrică (Spiegel E.A. et al., 1947). Inițial, țintele principale de leziune în BP erau ansa lenticulară și segmentul intern al globului palid. Lucrările lui Hassler și Reichtert au avut un impact important, ei raportând că talamotomia (prin radiofrecvență) a redus tremorul în BP (Hassler R. et al., 1954). Acest fapt, împreună cu inconstanța efectului după palidotomie și pericolul de hemoragii, cât și eficiența în supresia tremorului, au condus la aceea că talamotomiile au devenit cea mai frecventă intervenție chirurgicală în BP. Talamotomia stereotaxică ventrolaterală este, de altfel, una din metodele utilizate cu succes până în prezent de colaboratorii clinicii noastre (Матковский В.С., 2004) în tratamentul neurochirurgical al BP.

După introducerea L-dopei în 1967, numărul intervențiilor neurochirurgicale a scăzut considerabil. Începând cu anii 1980, au început să fie recunoscute complicațiile motorii persistente în pofida ajustării tratamentului medicamentos, iar progresele în cunoașterea patogeniei BP și realizările din domeniul neuroimagingisticii au condus la reparația chirurgiei stereotaxice.

În 1987 Benabid ș. a. au descris stimularea cerebrală profundă talamică (deep brain stimulation-DBS) ca o alternativă a leziunilor talamice pentru reducerea tremorului în BP (Benabid AL et al., 1987). Pentru stimularea cerebrală profundă, un electrod permanent de stimulare este plasat cu vârful (cu

patru puncte de contact) în regiunea cerebrală-țintă. Electroful de stimulare este conectat la un generator de puls intern programabil (comparabil cu un pace-maker cardiac), care este, de obicei, localizat în regiunea subclaviculară. Pentru stimulare sunt utilizate două (în mod bipolar) sau mai multe puncte de contact din cele patru (dacă toate contactele servesc drept unul singur: mod unipolar). Parametrii generatorului de puls pot fi ajustați postoperator prin telemetrie în raport cu configurația electrofului, amplitudinii și frecvenței. Un trial clinic a demonstrat că stimularea cerebrală talamică a fost la fel de efectivă ca și talamotomia în reducerea tremorului, dar cu mai puține complicații (Schuurman P.R. et al., 2000) decât leziunea. Nucleul subtalamic este o structură de dimensiuni reduse și dificilă de definit chiar și la examenul RMN de 1,5 T. Pentru a asigura reperajul corect al țintei și efectele postoperatorii optime, se efectuează microînregistrări și teste de macrostimulare pe pacientul treaz în timpul intervenției.

Efectul clinic al stimulării cerebrale profunde de frecvență înaltă (>100 Hz) se aseamănă cu cel al leziunii, însă mecanismul exact al stimulării nu este pe deplin cunoscut. Pentru explicarea acestuia au fost propuse numeroase ipoteze: blocarea depolarizării în transmisia neuronală prin inactivarea canalelor ionice voltaj-dependente, inhibiția sinaptică prin stimularea aferențelor inhibitorii către nucleul-țintă, depresia sinaptică prin pierderea de neurotransmițător indusă de stimulare, toate conducând la modificări în paternul de descărcare patologică din ganglionii bazali (McIntyre C.C. et al., 2004).

Efectele și reacțiile adverse ale palidotomiei, stimulării globului palid intern și stimulării nucleului subtalamic

Palidotomia

În prezent cele mai utilizate intervenții în BP sunt palidotomia, stimularea globului palid intern și stimularea nucleului subtalamic.

Două trialuri randomizate controlate au evaluat eficacitatea palidotomiei unilaterale comparativ cu tratamentul medicamentos pe o perioadă de supraveghere de șase luni și au demonstrat o reducere semnificativă a semnelor motorii din faza „off” (evaluate după UPDRS partea motorie) în grupul de palidotomie, comparativ cu grupul de tratament medicamentos,

la care s-a observat o agravare ușoară. În ambele trialuri, palidotomia a condus la ameliorarea semnelor axiale (mersul și stabilitatea posturală), iar diskineziile și activitățile vieții cotidiene s-au ameliorat în grupul de palidotomie și au rămas neschimbate în grupul medicamentos.

O revistă sistematică a reacțiilor adverse, după palidotomia unilaterală cu includerea a 12 studii prospective cu un total de 334 de pacienți, a demonstrat un risc de 30% de reacții adverse și 14% de efecte adverse permanente, rata mortalității fiind de 1%. Cele mai frecvente reacții adverse au fost dificultățile de vorbire și pareza facială, de asemenea au fost observate hemoragia sau ischemia simptomatică în 4% din cazuri (de Bie R.M. et al., 2002). Evaluarea neuropsihologică nu a evidențiat nicio influență majoră asupra comportamentului și funcției cognitive, cu excepția palidotomiei pe stânga care poate conduce la o deteriorare minimală în fluența verbală (Esselink R.A.J. et al., 2004). Palidotomia bilaterală reduce mai mult parkinsonismul și diskineziile, dar este limitată de o rată mai înaltă a complicațiilor (dereglări cognitive, disartrie și dificultăți de deglutiție) (de Bie R.M.A. et al., 2002).

Stimularea bilaterală a globului palid intern

Rezultatele studiilor de supraveghere cu durata de la 6 până la 12 luni după stimularea cerebrală profundă a globului palid intern au demonstrat reducerea parkinsonismului (evaluat cu UPDRS partea motorie) cu 33-56%, precum și ameliorarea tremorului, mersului și a posturii (Anderson V.C. et al., 2005). Efectele asupra rigidității, bradikineziei, echilibrului, vorbirii și deglutiției au fost mai puțin evidente. Reacțiile adverse severe au fost observate rar și au inclus hemoragia, infecția și dislocarea electroduului, au fost notate și probleme de vorbire, mers și echilibru. Studii despre efectele neuropsihologice după stimularea globului palid intern sunt relativ puține, dar nu au fost depistate modificări semnificative (Pillon B. et al., 2000).

În ceea ce privește efectul pe termen lung, au fost publicate două studii cu supraveghere de la 3 până la 5 ani, vizând efectul clinic și reacțiile adverse. Analiza acestora a evidențiat că cel mai important efect pe termen lung al stimulării palidale – până la 5 ani – este reducerea diskineziilor. Semnele motorii din faza „off” s-au ameliorat pentru cel mult 3 ani după intervenție, cu o scădere a scorurilor după primul an.

Stimularea bilaterală a nucleului subtalamic

Referitor la efectele stimulării bilaterale a nucleului subtalamic, au fost publicate numeroase studii de cohortă și câteva trialuri randomizate cu o supraveghere de 6-12 luni. În aceste studii, scorul motor după scala UPDRS în faza „off” s-a ameliorat cu 38-67%, cu ameliorarea tremorului, rigidității și bradikineziei (Romito L.M. et al., 2003, Krause M. et al., 2004). Dintre cele trei simptome cardinale ale BP, tremorul este ameliorat în proporție de 80-90%, rigiditatea – până la 60%, iar bradikinezia – până la 50% (Tir M. et al., 2007). Semnele axiale, mersul și echilibrul s-au ameliorat cu 35-65%, însă vorbirea nu a fost influențată. Diskineziile au fost reduse cu 50-100%, deși evaluarea lor s-a făcut prin metode diferite. Efectele adverse serioase după stimularea subtalamică au fost hemoragia intracerebrală (1-2%), infecția (1-3%) și dereglările cognitive (1-2%). Delirul postoperatoriu sau psihoza a fost cea mai frecventă reacție adversă tranzitorie, iar problemele de vorbire au fost cele mai frecvente evenimente persistente. Depresia a survenit la 10% dintre pacienți, fiind reversibilă în majoritatea cazurilor. De asemenea, au fost observate apraxia pleoapelor, tulburări de mers și de echilibru, diskinezii și dificultăți cu dispozitivul (adesea reversibile).

Referitor la efectele pe termen lung, după stimularea subtalamică bilaterală au fost publicate mai multe studii (Rodriguez-Oroz M.C. et al., 2005; Ostergaard K. et al., 2006; Gan J. et al., 2007), care raportează că semnele motorii (cu excepția semnelor axiale și a vorbirii) și activitățile vieții cotidiene din faza „off” s-au ameliorat, comparativ cu starea preoperatorie, în timp ce scorul din faza „on” fie a rămas stabil, fie s-a agravat în timp de 5 ani de supraveghere.

Pe termen lung, scorurile pentru activitățile vieții cotidiene în fazele „on” și „off” s-au deteriorat în toate studiile. Observația că semnele axiale s-au agravat mai mult decât semnele din extremități poate fi explicată, probabil, prin evoluția naturală a maladiei, când severitatea semnelor axiale crește, în timp ce răspunsul la L-dopa al acestora scade (Bonnet A.M. et al., 1987). Reacțiile adverse după stimularea nucleului subtalamic sunt în majoritatea cazurilor probleme cognitive și psihiatrice.

Au fost descriși câțiva factori predictivi pentru răspunsul la stimularea bilaterală a globului palid (Pahwa R. et al., 2005). Cel mai important predictor este răspunsul la L-dopa al semnului individual și al sindromului parkinsonian din faza „off”, alți predictorii fiind vârsta mai tânără și durata

mai scurtă a maladiei. Vârsta avansată poate fi un indice al unui răspuns mai rău la stimulare (Derost P.P. et al., 2007). Din cauza frecvenței mari a semnelor rezistente la L-dopa la indivizii vârstnici (instabilitate posturală, freezing) și din alte motive, ca probabilitatea mai mare a dereglărilor cognitive precedente, encefalopatia vasculară și comorbiditatea, decizia de a opera pacienții vârstnici sau pacienții cu tulburări posturale și de mers trebuie calculată cu prudență.

Implicațiile pentru practica clinică

În prezent nucleul subtalamic este ținta preferată pentru stimularea cerebrală profundă în BP avansată. Totuși palidotomia unilaterală este considerată o opțiune de tratament pentru diskineziile induse de L-Dopa, la pacienții cu simptomatologia de rigiditate predominantă, la pacienții din regiunile îndepărtate, unde este imposibilă supravegherea ulterioară pentru ajustarea parametrilor de stimulare sau pentru pacienții care refuză în mod conștient procedura de stimulare. Palidotomia bilaterală este însoțită de mai multe complicații și astfel trebuie luată în considerare la un grup limitat de pacienți. Locul exact pentru stimularea bilaterală a globului palid rămâne a fi determinat în studiile viitoare. În prezent, rolul intervențiilor talamice este destul de limitat, ele ameliorând doar tremorul.

Procedurile chirurgicale trebuie oferite doar pacienților la care se așteaptă rezultate bune cu un risc relativ mic, iar evaluarea detaliată și selecția corectă a pacienților rămân a fi pilonii unei intervenții chirurgicale reușite în BP (Esselink R.A.J. et al., 2007).

În general, pacienții eligibili pentru intervenția stereotaxică trebuie să corespundă următoarelor criterii sau, altfel spus, indicații clinice pentru tratamentul chirurgical sunt:

- diagnosticul de BP idiopatică în stadiile avansate;
- prezența reducerii inechivoce a semnelor din faza „off” sub tratament cu L-dopa (nu neapărat și tremorul);
- prezența fluctuațiilor severe, a diskineziilor sau parkinsonismul în pofida ajustării optime a tratamentului antiparkinsonian;
- dorința insistentă a pacientului de a beneficia de o reducere susținută și de durată îndelungată a simptomelor motorii;
- lipsa depresiei și a tulburărilor de dispoziție necontrolate medicamento;

-lipsa simptomelor psihotice sau a halucinațiilor induse de medicație;

-funcția neurologică bună la nivel bulbar;

-BP predominant tremorigenă cu tremor farmacorezistent.

Contraindicații pentru tratamentul chirurgical sunt considerate a fi următoarele: demența, depresia majoră sau psihoza la momentul intervenției, anamneza de psihoză severă și manie/hipomanie care nu au fost induse de medicația dopaminergică, tulburările cele mai importante sunt echilibrul și/sau vorbirea, afecțiunile somatice concomitente care ar crește riscul intervenției (de exemplu, boli cardiovasculare). Dintre contraindicațiile relative menționăm: pacienți după vârsta de 70 de ani, pacienții care depind în activitățile vieții cotidiene de starea „on” și/sau pacienții cu atrofie cerebrală sau encefalopatie vasculară la examenul de neuroimagnostică (CT sau RMN) (Esselink R.A.J. et al., 2007).

Provocarea majoră este de a iniția tratamentul de stimulare cerebrală profundă la momentul oportun în evoluția maladiei. Pe de o parte, nu este niciun motiv rațional în intervenții la pacienții în stadiile precoce ale bolii în încercarea de a evita complicațiile motorii, deoarece există numeroase opțiuni de tratament conservator pentru fluctuațiile ușor sau moderat exprimate. Gradul de dizabilitate trebuie să fie suficient de mare (stadiul 3 sau 4 după Hoehn și Yahr) pentru a justifica riscul intervenției. Pe de altă parte, luând în considerare beneficiile pentru numeroși pacienți, nu este corectă nici întârzierea intervenției până în momentul când pacienții își pierd deja activitatea profesională, independența și rolul în familie și în societate (Schupbach W.M. et al., 2007). Datorită unui efect posibil neuroprotector, neurostimularea cerebrală profundă poate fi propusă pacienților tineri în scopul prevenirii sau temporizării efectelor tardive ale tratamentului cu L-dopa (Pollack et al., 2002). În realitate, pacienții tineri cu un răspuns vădit la testul cu L-dopa prezintă un risc major de instalare a complicațiilor de tip diskinezii.

Atât pacienții, cât și rudele lor trebuie să aibă așteptări realiste în privința intervenției, fiind accentuat faptul că în cazul stimulării cerebrale profunde este necesară o perioadă lungă de câteva săptămâni sau chiar luni pentru programarea dispozitivului și pentru ajustarea tratamentului medicamentos.

În concluzie, cel puțin următoarele aspecte trebuie luate în considerare în evaluarea preoperatorie a pacientului: răspunsul la L-dopa al simptomelor motorii, testarea cognitivă, evaluarea aspectelor psihiatrice, imagistica

cerebrală (CT sau RMN), evaluarea stării generale de sănătate și oferirea de așteptări realiste (Esselink R.A.J. et al., 2007).

Alte tipuri de intervenții invazive în boala Parkinson

În ultimele decenii s-au făcut progrese considerabile în studierea terapiei celulare în BP. Trialurile clinice de terapie celulară în BP se bazează pe ideea că restabilirea transmisiei striatale a dopaminei de către neuronii dopaminergici transplantați poate induce ameliorare simptomatică pe termen lung, în pofida faptului că maladia este cronică și afectează și alte regiuni cerebrale și sisteme neuronale.

De la efectuarea primelor transplanturi de țesut mezencefalic striat embrionar uman în striatul pacienților cu BP din 1987, nici nu se cunoștea dacă neuronii implantați pot supraviețui, crește și funcționa în creierul pacienților cu vârsta de 50-60 de ani afectați de o patologie neurodegenerativă. Trialurile clinice efectuate de atunci au adus dovezi relevante că neuronii dopaminergici implantați pot reinerva corpul striat, pot elimina dopamină, devin integrați funcțional și induc ameliorare simptomatică. Efectul transplantării este de durată până la 10 ani și permite suspendarea medicamentelor. Complicația cea mai frecventă în aceste trialuri este însă apariția diskineziilor induse de transplant, în mod caracteristic de faza „off”, constând din mișcări stereotipice, ritmice în extremitățile inferioare.

Pe de altă parte, procedurile de transplant nu oferă beneficii mai mari decât alte metode de tratament. Avantajul potențial al terapiei celulare este de a substitui acei neuroni care au degenerat, de a restabili eliminarea sinaptică a dopaminei la locurile denervate din corpul striat în scenariul ideal, de a reconstrui sistemul nigrostriat.

Primul trial dublu orb controlat de implantarea țesutului mezencefalic a demonstrat un beneficiu clinic modest, dar susținut și diferit de efectul placebo, fiind dovada convingătoare a eficacității metodei (Olanow C.W. et al., 2003). Un factor important în determinarea magnitudinii efectului terapeutic simptomatic este numărul de neuroni dopaminergici viabili implantați (Hagell P., Brundin P., 2001), alți factori fiind vârsta pacientului și gradul de severitate a maladii. Dintre alte dificultăți pot fi menționate necesitatea de standardizare în compoziția și pregătirea țesutului pentru transplantare, cât și tratamentul de imunosupresie pe termen lung.

O altă abordare terapeutică de viitor este și administrarea de factori de creștere neuronală, despre care s-a dovedit în modele experimentale că protejează de degenerare neuronii dopaminergici. În prezent au avut loc trialuri de faza I și II menite să studieze eficacitatea și siguranța administrării de neurturin, un factor de creștere înrudit cu GDNF introdus prin vector viral. Un studiu de faza I a inclus 12 pacienți cu durată medie a bolii de 11 ani, la care a fost introdusă în putamen (prin intermediul unui vector adenoviral) gena pentru neurturin, un factor de creștere înrudit cu factorul de creștere neuronală GDNF. În termen de 1 an din momentul intervenției nu au fost înregistrate efecte adverse semnificative. Astfel, aceste rezultate preliminare indică tolerabilitatea și siguranța acestei metode, dar pentru aplicare clinică este necesară testarea prin trialuri dublu orb controlate.

BIBLIOGRAFIE

1. Anderson VC et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005, 62:554-560
2. Benabid AL et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology* 1987, 50:344-346
3. Bonnet AM et al. Does long-term aggravation of Parkinson disease result from non-dopaminergic lesions? *Neurology* 1987, 37:1539-1542
4. Clarke RH, Horsley VA. On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *BMJ*, 1906, 2:1799-1800
5. De Bie RM et al. Morbidity and mortality following pallidotomy in Parkinson disease. A systematic review. *Neurology* 2002, 58:1008-1012
6. De Bie RMA et al. Bilateral pallidotomy in Parkinson disease: a retrospective study. *Mov Disord* 2002, 17:533-538
7. Derost PP et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007, 68: 1345-1355
8. Esselink RAJ et al. Parkinson disease-related Stereotactic Functional Neurosurgery. In: *Parkinson disease and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam, 2007, 241-251
9. Esselink RAJ et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: a randomised, observer-blind, multi-centre trial. *Neurology* 2004, 62:201-207
10. Gan J et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: three years follow-up. *J Neurol* 2007, 254:99-106

11. Hagell P et al. Dyskinesias following neuronal transplantation in Parkinson disease. *Nat Neurosci* 2002, 5:627-628
12. Hagell P, Brundin P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001, 60:741-752
13. Hassler R et al. Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Der Nervenarzt* 1954, 25:441-447
14. Krause M et al. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2004, 219:119-124
15. Lindvall O, Bjorklund A. Cell therapy in Parkinson disease. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2004, 1:382-393
16. McIntyre CC et al. Uncovering the mechanisms of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004, 115:1239-1248
17. Olanow CW et al. A double blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2003, 54:403-414
18. Ostergaard K et al. Evolution of Parkinson disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2006, 21:624-631
19. Pahwa R et al. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Stereotactic Funct Neurosurg* 2005, 83:80-83
20. Pillon B et al. Neuropsychological changes between „off” and „on” STN or GPI stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2000, 55:411-418
21. Rodriguez-Oroz MC et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson disease: a multi-centre study with four years follow-up. *Brain* 2005, 128:2240-2249
22. Romito LM et al. Bilateral high frequency subthalamic stimulation in Parkinson disease: long-term neurological follow-up. *J Neurosurg Sci* 2003, 47:119-128
23. Schupbach WM et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007, 68:267-271
24. Schuurman PR et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000, 342:461-468
25. Spiegel EA et al. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947, 106:349-350
26. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A, Cottencin O, Dujardin K, Cassim F, Dest?e A, Defebvre L, Krystkowiak P. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery*. 2007 Aug;61(2):297-304; discussion 304-5
27. Матковский В.С. Стереотаксическая таламотомия в лечении экстрапирамидных заболеваний. Диссертация на соискание учебной степени доктора медицины, Кишинэу, 2004

Capitolul 11. STRATEGII DE RECUPERARE ÎN BOALA PARKINSON

Recuperarea paramedicală este o parte importantă a tratamentului multidisciplinar în BP, fiind susținută de un număr tot mai mare de dovezi științifice care arată că tratamentul paramedical contribuie la ameliorarea mobilității, activităților vieții cotidiene și a calității vieții bolnavilor cu BP în diferite stadii ale maladiei (Jobges M. et al., 2007; Keus S.H. et al., 2007). O revistă a literaturii și o metaanaliză recentă a eficacității exercițiilor în BP (Goodwin V. et al., 2008) de asemenea au arătat că exercițiile sunt efective în ameliorarea funcționării fizice și a calității vieții, a forței picioarelor, echilibrului și mersului, însă nu sunt dovezi suficiente în privința eficacității prevenirii căderilor și managementului depresiei.

Kinetoterapia

Kinetoterapia este în general orientată spre activitățile care sunt afectate în mod special în BP: mersul, postura, echilibrul, transferurile, flexibilitatea și funcția membrului superior, și contribuie la ameliorarea sau menținerea mobilității pacienților. Pentru evaluarea inițială a pacientului sunt disponibile mai multe teste validate și chestionare, de exemplu testul de mers de 10 m (Lim LHK et al., 2005), scorul de postură și mers (Bronte-Stewart H.M. et al., 2002), scala de echilibru după Berg (Smithson F. et al., 1998) sau chestionarul despre blocajele din timpul mersului (Freezing of Gait Questionnaire). Împreună cu anamneza și observarea mișcărilor în domeniile menționate mai sus, testele de evaluare oferă informație pentru stabilirea scopurilor tratamentului și evaluarea eficacității lui.

În stadiile precoce ale maladiei, pacientul este stimulat să mențină mobilitatea în viața cotidiană, de exemplu să mențină activitățile de mers cu atenționare asupra paternului de pășire, la postură și la viteză sau să continue alte activități sportive, cum sunt înotul și ciclismul (Bergen J.L. et al., 2002).

Pacienții cu BP în stadiile moderat avansate ale maladiei pot să participe la ședințe terapeutice individuale sau în grup, cu atenționare asupra problemelor pe care le au la mers, transferul în pat, menținerea unui echilibru bun și a posturii (Rodrigues D.P. et al., 2006).

Referitor la kinetoterapia în stadiile tardive ale BP, există unele date, precum că eficacitatea acesteia este mai mare, dacă este aplicată în mediul

de la domiciliu pentru a depăși problemele în funcționarea zilnică, în timpul mersului, episoadele de blocaje motorii și transferurile în mediul propriu al pacientului (Nieuwboer A. et al., 2007). De asemenea se constată că kinetoterapia contribuie la prelungirea independenței în activitățile vieții cotidiene, astfel fiind evitată sau întârziată internarea în casele de îngrijire.

Mersul

Referitor la domeniul mersului, pacienții parkinsonieni întâmpină tot mai multe dificultăți pe parcursul evoluției bolii: are loc diminuarea vitezei și capacității de mers (Canning C.G. et al., 2006), apare mersul cu pași târați, se pierde contactul corect cu călcăiele, dispar rotația trunchiului și mișcările mâinilor în timpul mersului, iar corpul are tendința de flexie anterioară. Există date convingătoare că kinetoterapia ameliorează viteza de mers și lungimea pasului la pacienții parkinsonieni (Keus S.H. et al., 2007), ceea ce poate fi realizat cu ajutorul strategiilor ritmice externe (de exemplu un ceasornic, muzică, dungi pe podea) și atenționării specifice asupra patternului de mers (Ellis T. et al., 2005; Nieuwboer A. et al., 2007; del Olmo M.F. et al., 2005; Hirsch M.A. et al., 2007).

Dacă la începutul sau în timpul mersului, la apropierea de un obstacol sau în trecerile înguste apar episoade de blocaje motorii, rolul kinetoterapeutului este de a învăța pacientul diverse metode de depășire a acestora, prin folosirea unor strategii de relaxare și corecție a posturii, urmate de începerea mersului cu pași mari, care poate fi susținut de strategii externe auditive, vizuale sau senzitive (de exemplu muzica, un ceasornic, dungi transversale sau numărarea).

Pentru pacienții cu probleme de echilibru și episoade frecvente de blocaje motorii pot fi folosite dispozitive de asistență pentru mers. Deși sunt puține dovezi științifice despre eficacitatea acestora la pacienții parkinsonieni, pe baza experienței clinice kinetoterapeutul poate oferi un ajutor individual fiecărui pacient în parte și îl poate instrui să utilizeze dispozitivul în mod sigur (de Goede C. et al., 2007).

Postura și echilibrul

Apariția căderilor este o problemă serioasă la pacienții cu BP. Ele apar, de obicei, mai tardiv în evoluția maladiei, când devin mai pronunțate deficitelile de control postural și dereglările axiale, fiind afectate atât reflexele

statice, cât și cele dinamice de control al echilibrului (van Wegen E.E. et al., 2001). Rata de incidență a căderilor în BP variază între 46 și 70%, factorii asociați cu căderile fiind postura instabilă, episoadele de freezing sau festinația, pierderea brutală a reflexelor posturale, instabilitatea laterală (Blaszcyk J.W. et al., 2007), precum și comorbiditatea cu alte afecțiuni neurologice, cardiovasculare și hipotensiunea posturală simptomatică (Michalowska M. et al., 2005).

Antrenarea echilibrului și a posturii poate fi efectuată în poziție așezată, verticală sau în timpul mersului, cu feedback vizual, cu corectarea de către kinetoterapeut și cu diferite tipuri de susținere (de exemplu, peretele sau brațul). În stadiile moderat avansate și tardive ale maladei, poate fi necesar un dispozitiv de mers, pentru a cărui utilizare iarăși este necesară instruirea de către kinetoterapeut.

Efectuarea sarcinilor duble

Efectuarea concomitentă a sarcinilor duble, una cognitivă și alta motorie, sau a unei sarcini complexe necesită o atenție sporită și este mai dificilă pentru vârstnici, îndeosebi pentru pacienții cu BP (Shea S. et al., 2002). Mersul cu un pahar cu apă, conversația în timpul mersului pot afecta mersul și controlul dinamic al echilibrului. Deși în prezent nu sunt încă disponibile date convingătoare că antrenarea efectuării sarcinilor duble ameliorează performanțele mersului, kinetoterapeutul poate antrena pacientul să folosească strategii auditorii externe pentru a reduce interferența negativă și pentru a menține performanța mersului.

Transferul

Întoarcerea, ridicarea și așezarea pe pat, cât și pe scaun devin tot mai dificile pentru pacienții cu BP. Eventual, pacienții au nevoie de ajutorul unui partener, de un scaun sau de un pat adaptat pentru a face aceste transferuri. Rolul kinetoterapeutului este de a învăța pacientul, cât și rudele lui, unele strategii specifice cognitive pentru ameliorarea lor, iar în stadiile moderat avansat și tardiv ale maladei pot fi urmate recomandările terapeutului ocupațional cu privire la utilizarea scaunelor adaptate și a altor dispozitive pentru a facilita transferurile.

Dexteritatea membrului superior

În literatura de specialitate au fost publicate date că pacienții cu BP suferă de dereglarea controlului multisegmental al mișcărilor brațului (Bertram C.P. et al., 2005), ceea ce rezultă cu dificultăți în atingerea unei ținte, în tăierea alimentelor, la scris sau la deplasarea cu unele obiecte. În plus, spălarea și îmbrăcarea devin mai dificile pe măsura progresării maladiei. Kinetoterapeutul poate antrena mobilitatea specifică a brațului și mâinii prin folosirea mișcărilor exagerate (de Goede C. et al., 2007) sau accentuarea mișcărilor brațului în timpul sarcinilor funcționale ca mersul. Alte funcții mai specifice pentru activitățile vieții cotidiene pot fi antrenate de un terapeut ocupațional, deși nu sunt dovezi care să susțină eficacitatea acestor intervenții.

Terapia ocupațională

Datele din literatură prezintă că până la 25% dintre pacienții cu BP sunt îndreptați pentru terapie ocupațională (Deane K.H. et al., 2001), rolul terapeutului ocupațional fiind de a susține pacientul și de a-l ajuta să mențină nivelul obișnuit de autodeservire, de activitate profesională și de recreație cât mai îndelungat timp posibil. Când pentru pacienți devine imposibilă menținerea activităților obișnuite, terapeutul ocupațional ajută indivizii să-și schimbe și să-și adapteze relațiile cu mediul fizic și social pentru a dezvolta noi activități și roluri valoroase. În general, terapia ocupațională are scopul de a reduce stresul, de a minimaliza dizabilitatea și handicapul și de a ameliora calitatea vieții, chiar în pofida avansării dereglărilor cauzate de maladie.

Deși nu sunt dovezi suficiente pentru a susține sau a nega eficacitatea terapiei ocupaționale, cel puțin există un consens în privința scopurilor ce țin de tratament, iar intervențiile se bazează, în mare parte, pe experiența fiecărui terapeut individual.

Activitățile vieții cotidiene

Deja în stadiile precoce ale maladiei pacienții parkinsonieni se pot confrunta cu dizabilități în funcționarea brațului și mâinii în timpul activităților zilnice cum ar fi: scrisul, îmbrăcarea și alimentația. Prezența tremorului, rigidității, bradikineziei și diskineziilor poate agrava și mai mult efectuarea normală a acestor mișcări. Terapeutul ocupațional are un

rol important în rezolvarea problemelor care apar în activitățile vieții cotidiene, în autodeservire, alimentare, gospodărie, activități de recreație și profesionale. El poate antrena pacientul cum să realizeze aceste mișcări, să-l învețe strategii noi de compensare și să-i ofere informație educativă și recomandări despre dispozitivele care pot să-l ajute. De asemenea poate fi utilă și adaptarea condițiilor de la domiciliu pentru facilitarea activităților respective (de Goede C. et al., 2007).

Având în vedere că mulți pacienți cu BP acuză fatigabilitate generală, atât fizică, cât și mentală, în acest sens rolul terapeutului ocupațional este de a instrui pacientul cu diferite strategii de depășire, prin crearea unui orar de activități alternante cu odihna, de asemenea poate informa partenerul sau persoana de îngrijire despre modul de susținere al pacientului parkinsonian în activitățile zilnice, facilitând astfel și povara îngrijitorului.

Dispozitive auxiliare

Pentru pacienții cu dereglarea severă a mobilității, cu afectarea echilibrului și riscul mare de căderi pot fi recomandate dispozitive auxiliare de mers. O revistă recentă a literaturii despre dispozitivele auxiliare pentru mers în BP a ajuns la concluzia că nu sunt dovezi științifice suficiente despre eficacitatea sau siguranța acestor dispozitive la pacienții cu BP (Constantinescu R. et al., 2007). Deși sunt realizări importante în dezvoltarea acestor dispozitive mecanice, există și riscuri potențiale, de aceea rolul lor în BP nu a fost studiat suficient. Un exemplu de asemenea dispozitiv este un suport cu roți pentru mers, care include și un stimul vizual sub forma unui fascicul de laser.

Logopedia (tratamentul tulburărilor de vorbire și de limbaj)

Rolul logopedului în tratamentul bolnavilor cu BP este de a stimula și de a ameliora comunicarea prin acțiuni asupra dereglărilor disartrice și de a preveni sau de a ameliora disfagia. Deja în stadiile precoce ale maladiei este important de a atrage atenția asupra problemelor de vorbire și de deglutiție și de a îndrepta pacienții la un logoped. Până la 20% dintre pacienți au nevoie de tratamentul și consultația logopedului (Deane K.H. et al., 2001).

Disartria

Disartria este o manifestare frecventă în BP, care se agravează odată cu progresarea maladiei. Acest termen include un grup de dereglări de vorbire

care rezultă din afectarea controlului muscular al mecanismelor de vorbire (Deane K.H. et al., 2001). Caracteristicile disartriei parkinsoniene sunt monotonia tonalității și înălțimii vocii (disprosodie), reducerea accentului, articularea imprecisă, variații ale vitezei care rezultă cu vorbirea neadecvat de rapidă sau lentă, răgușeală în timpul vorbirii (hipofonie), ceea ce reflectă dificultățile pe care le are pacientul în sincronizarea vorbirii și respirației (Trail M. et al., 2005), multe dintre aceste caracteristici fiind atribuite hipokineziei și rigidității.

Deși nu există un consens în privința metodelor de tratament, sunt câteva opțiuni care pot fi utilizate cu scopul de a crește înălțimea vocii prin creșterea adducției vocalelor și a efortului respirator (tehnica „gândește tare”).

Disfagia

Disfagia este o manifestare frecventă în BP, care poate conduce la un risc crescut de aspirație și pneumonie, chiar dacă pacienții înșiși nu totdeauna sunt conștienți de dificultățile pe care le au. În stadiile avansate ale bolii, disconfortul pacienților este agravat și de combinația cu hipersalivație, și de poziția în flexie anterioară a capului și gâtului. Deși L-dopa ameliorează viteza de deglutiție, farmacoterapia are doar un efect limitat asupra tulburărilor mai severe. Astfel, rolul tratamentului nemedicamentos al disfagiei este foarte important, scopul acestui tratament fiind de a menține siguranța deglutiției și de a controla sau de a preveni sialoreea.

Logopedul are rolul de a evalua și a stabili diagnosticul problemelor de deglutiție, pentru aceasta fiind disponibile diferite metode, precum videofluoroscopia cu înregistrarea volumului bolului alimentar, a vitezei de deglutiție, a funcției laringiene, faringiene și esofagiene și a frecvenței de deglutiție (Marks L. et al., 2001), dar și componentele respective ale scorului UPDRS și chestionarele asupra calității vieții.

În aspect de tratament, logopedul poate da recomandării despre tehnicile și exercițiile de deglutiție și poate oferi informații despre alternativele de dietă și de consistență a alimentelor pentru a promova siguranța și confortul în procesul de deglutiție și pentru a reduce riscul complicațiilor.

În concluzie, recuperarea pacienților cu BP este prin definiție multidisciplinară, unde kinetoterapeutul, terapeutul ocupațional, logopedul activează împreună cu o echipă de specialiști medicali (asistenta medicală, neurologul, medicul reabilitolog, psiholog, medicul de familie), iar recu-

perarea trebuie privită ca un adjuvant la terapia medicamentoasă existentă. Pe măsura avansării cunoștințelor se acumulează tot mai multe dovezi științifice, că activitățile de recuperare care au scopul de a ameliora postura și echilibrul, transferurile, mersul și starea fizică generală au un efect semnificativ prin instruirea pacienților cu unele strategii de compensare ce țin de depășirea și de adaptarea la deficiturile neurologice existente precum rigiditatea, bradikinezia și blocajele motorii. În acest sens, există date convingătoare că folosirea strategiilor externe și interne este eficientă în ameliorarea mersului și activităților legate de mers, în timp ce dovezile legate de ameliorarea funcției membrului superior, a vorbirii și dereglărilor de deglutiție sunt limitate din cauza lipsei de trialuri controlate cu o calitate metodologică suficient de înaltă. În plus, intensitatea serviciilor de recuperare oferite de kinetoterapeut, terapeutul ocupațional și logoped, precum și impactul pe termen lung rămân a fi incerte și necesită, de asemenea, studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bergen JL et al. Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson disease patients. *NeuroRehabilitation*, 2002, 17:161-168
2. Bertram CP et al. The effect of Parkinson disease on the control of multi-segmental coordination. *Brain Cogn* 2005, 57:16-20
3. Blaszczyk JW et al. Assessment of postural instability in patients with Parkinson disease. *Exp Brain Res* 2007, 183:107-114
4. Bronte-Stewart HM et al. Postural instability in idiopathic Parkinson disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002, 125:2100-2114
5. Canning CG et al. Walking capacity in mild to moderate Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2006, 87:371-375
6. Chaudhuri KR et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007, 22(13):1901-1911
7. Constantinescu R et al. Assistive devices for gait in Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disord* 2007, 13:133-138
8. De Goede C et al. Parkinson Disease related Paramedical Rehabilitation. In : *Parkinsonism and Related Disorders*, Wolters, van Laar, Berendse, eds, VU University Press, Amsterdam, 2007, 203-219
9. Deane KH et al. Occupational therapy for patients with Parkinson disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2001, CD002813

10. Deane KH et al. Speech and language therapy for dysarthria in Parkinson disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2001, CD002813
11. Del Olmo MF et al. Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism Related Disorders*, 2005, 11:25-33
12. Ellis T et al. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson disease: A randomised controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2005, 86:626-632
13. Goodwin V et al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008, 23(5):631-640
14. Hirsch MA et al. Cueing training in persons with Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:111
15. Jobges M et al. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson disease.I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Related Disorders*, 2007, 13:195-202
16. Keus SH et al. Evidence -based analysis of physical therapy in Parkinson disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007, 22:451-460
17. Lim LIIK et al. Measuring gait and gait-related activities in Parkinson patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2005, 11:19-24
18. Marks L et al. Drooling in Parkinson disease: a novel tool for assessment of swallow frequency. *Int J Lang Commun Disord* 2001, 36(Suppl):S288-S291
19. Michalowska M et al. Falls in Parkinson disease: Causes and impact on patients quality of life. *Funct Neurol* 2005, 20:163-168
20. Nieuwboer A et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:134-140
21. Shea S et al. Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther* 2002, 82:888-897
22. Rodrigues DP et al. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson disease. *Mov Disord* 2006, 21:1073-1077
23. Smithson F et al. Performance on clinical tests of balance in Parkinson disease. *PHYS THER* 1998, 78:577-592
24. Trail M et al. Speech treatment for Parkinson disease. *NeuroRehabilitation* 2005, 20:205-221
25. Van Wegen EE et al. Stability boundaries and lateral postural control in Parkinson disease. *Motor Control* 2001, 5:254-269

SCALA UNIFICATĂ DE EVALUARE A BOLII PARKINSON
(Unified Parkinson Disease Rating Scale)
(după Fahn S., Elton R.L., 1987)

**I. ACTIVITATEA PSIHIcĂ, COMPORTAMENTUL
ȘI STAREA DE SPIRIT**

1. Tulburări intelectuale

0=Niciuna.

1=Ușoare. Uitare consecventă cu reamintire parțială a evenimentelor și fără alte dificultăți.

2=Pierdere moderată a memoriei, cu dezorientare și dificultăți moderate la confruntarea cu probleme complexe. Afectare ușoară, dar clară a funcționării în activitățile cotidiene la domiciliu, existând necesitatea de atenționare ocazională.

3=Pierdere gravă a memoriei cu dezorientare în timp și în spațiu. Afectare gravă a capacității de a se confrunța cu probleme.

4=Pierdere gravă a memoriei cu menținerea orientării doar asupra propriei persoane. Incapacitate de a judeca sau de a rezolva probleme. Necesită mult ajutor pentru îngrijirea personală. Nu poate fi lăsat niciodată singur.

2. Tulburări psihice (din cauza demenței sau a intoxicației cu medicamente)

0=Niciuna.

1=Vise puternice.

2=Halucinații „benigne” cu reținerea simțului critic.

3=Halucinații sau delir ocazionale până la frecvente, fără reținerea simțului critic; poate afecta activitățile cotidiene.

4=Halucinații persistente, delir sau psihoză floridă. Nu se poate îngriji singur.

3. Depresie

0=Nu apare.

1=Perioade de tristețe sau de vinovăție mai lungi decât normal, dar care nu persistă niciodată mai multe săptămâni sau luni.

2=Depresie susținută (peste o săptămână).

3=Depresie susținută cu simptome vegetative (insomnie, anorexie, scădere ponderală, absența interesului).

4=Depresie susținută cu simptome vegetative și gânduri sau intenție de suicid.

4. Motivație/Inițiativă

0=Normală.

1=Se manifestă mai puțin ca de obicei, mai pasiv.

2=Pierderea inițiativei sau lipsa de interes față de activitățile opționale (care nu fac parte din rutină).

3=Pierderea inițiativei sau absența interesului față de activitățile cotidiene (de rutină).

4=Retragere, lipsa totală a motivației.

II. ACTIVITĂȚILE DIN VIAȚA COTIDIANĂ

(atât pentru „on”, cât și pentru „off”)

5. Vorbirea

0=Normală.

1=Afectată ușor. Se poate face înțeles fără dificultate.

2=Afectată moderat. Uneori i se cere să repete anumite afirmații.

3=Afectată grav. I se cere frecvent să-și repete afirmațiile.

4=Neinteligibil majoritatea timpului.

6. Salivația

0=Normală.

1=Exces ușor, dar clar de salivă în gură; este posibil să prezinte scurgeri de salivă în timpul nopții.

2=Exces moderat de salivă; este posibil să prezinte scurgeri minime de salivă.

3=Exces pronunțat de salivă cu anumite scurgeri.

4=Scurgeri pronunțate, are nevoie mereu de șervețele sau batiste.

7. Deglutiția

0=Normală.

1=Se înecă rar.

2=Se înecă ocazional.

3=Are nevoie de hrană moale.

4=Are nevoie de alimentație prin sonda nazogastrică sau gastrostomie.

8. Scrierea

0=Normală.

1=Scrie puțin mai lent sau cu litere mai mici.

2=Scrie moderat de lent sau de mic; toate cuvintele sunt lizibile.

3=Grav afectată; nu toate cuvintele sunt lizibile.

4=Majoritatea cuvintelor nu sunt lizibile.

9. Tăierea hranei și manipularea ustensilelor

0=Normală.

1=Lentă și stângace într-o oarecare măsură, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Poate tăia majoritatea alimentelor, deși lent și cu stângăcie; are nevoie de puțin ajutor.

3=Are nevoie de altcineva să îi taie hrana, dar se poate hrăni încet.

4=Trebuie să fie hrănit.

10. Îmbrăcarea

0=Normală.

1=Puțin lentă, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Are nevoie ocazional de ajutor la încheiatul nasturilor, la tragerea mânecilor.

3=Are nevoie de ajutor considerabil, dar poate face anumite lucruri singur.

4=Este neajutorat.

11. Igiena

0=Normală.

1=Puțin lent, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Are nevoie de ajutor pentru a face baie sau duș ori este foarte lent la efectuarea toaletei.

3=Are nevoie de ajutor pentru spălat, spălatul pe dinți, pieptănat sau pentru a merge la toaletă.

4=Are nevoie de sondă urinară sau de alte dispozitive mecanice.

12. Întoarcerea în pat sau aranjarea așternutului

0=Normală.

1=Puțin lent, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Se poate întoarce singur și își poate aranja așternutul, dar cu mare dificultate.

3=Poate iniția mișcarea, dar nu se poate întoarce singur și nu își poate aranja așternutul.

4=Este neajutorat.

13. Căderea (nelegată de blocaj)

0=Nu este cazul.

1=Căderi rare.

2=Cade ocazional, dar mai puțin de o dată pe zi.

3=Cade în medie o dată pe zi.

4=Cade mai des de o dată pe zi.

14. Blocajul în timpul mersului

0=Nu este cazul.

1=Se blochează rar în timpul mersului; este posibil să prezinte ezitări la pornire.

2=Se blochează ocazional în timpul mersului.

3=Se blochează frecvent, uneori cade din cauza blocajului.

4=Cade frecvent din cauza blocajului.

15. Mersul

0=Normal.

1=Cu dificultăți ușoare. Este posibil să nu-și balanseze brațele sau poate avea tendința de a trage un picior.

2=Cu dificultăți moderate, dar are nevoie doar de puțin ajutor sau deloc.

3=Tulburări grave la mers, are nevoie de ajutor.

4=Nu poate merge deloc, nici măcar cu ajutor.

16. Tremorul (tremorul simptomatic în orice parte a corpului)

0=Absent.

1=Ușor și apare rar.

2=Moderat, este deranjant pentru pacient.

3=Grav, afectează multe activități.

4=Pronunțat, afectează majoritatea activităților.

17. Probleme senzoriale (acuze) legate de parkinsonism

0=Niciuna.

1=Are ocazional senzație de amorțeală, furnicături sau dureri ușoare.

2=Are frecvent senzație de amorțeală, furnicături sau dureri; nu sunt supărătoare.

3=Are frecvent senzație de durere.

4=Are dureri insuportabile.

III. EXAMINAREA MOTORIE

18. Vorbirea

0=Normală.

1=Ușoară pierdere a expresivității, dicției și/sau volumului.

2=Monotonă, greoaie, dar inteligibilă; afectată moderat.

3=Afectată pronunțat, dificil de înțeles.

4=Neinteligibilă.

19. Expresia feței

0=Normală.

1=Hipomimie la nivel minim, ar putea fi „expresia de jucător de poker” normală.

2=Diminuare ușoară, dar clar anormală a expresiei feței.

3=Hipomimie moderată; buze depărtate uneori.

4=Facies de mască sau imobil cu pierdere gravă sau completă a expresiei feței; buze depărtate 5 mm sau mai mult.

20. Tremor de repaus (capul, extremitățile superioare și inferioare)

0=Absent.

1=Ușor și apare rar.

2=Ușor ca amplitudine și persistent, sau moderat ca amplitudine, dar apare numai intermitent.

- 3=Moderat în amplitudine și prezent în majoritatea timpului.
- 4=Pronunțat în amplitudine și prezent în majoritatea timpului.

21. Tremorul de acțiune sau postural al mâinilor

0=Absent.

1=Ușor, prezent în acțiune.

2=Moderat în amplitudine, prezent în acțiune.

3=Moderat în amplitudine, atât la menținerea posturii, cât și în acțiune.

4=Pronunțat în amplitudine, afectează acțiunea de hrănire.

22. Rigiditatea (calculată la mișcarea pasivă a principalelor articulații, cu pacientul relaxat, în poziție șezut, ignorând fenomenul de „roată dințată”)

0=Absentă.

1=Ușoară sau poate fi detectată numai dacă este activată de mișcări în oglindă sau de alt tip.

2=Ușoară până la moderată.

3=Pronunțată, dar se realizează cu ușurință mișcarea completă.

4=Gravă, mișcarea completă se realizează cu dificultate.

23. Bătaia din degete (pacientul lovește policele cu indexul în succesiune rapidă și cu cea mai mare amplitudine posibilă, la fiecare mână separat)

0=Normală.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectată moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectată grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

24. Mișcările mâinilor (pacientul deschide și închide pumnul în succesiune rapidă și cât mai amplu posibil, la fiecare mână separat)

0=Normale.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectate moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectate grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

25. Mișcări alternative ale mâinilor (mișcări de pronăție/supinație ale mâinii, vertical și orizontal, cu amplitudine cât mai mare, la ambele mâini simultan)

0=Normale.

1=Încetinire ușoară și sau reducere a amplitudinii.

2=Afectate moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectate grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

26. Agilitatea picioarelor (pacientul bate cu călcâiul în podea în succesiune rapidă, ridicând tot piciorul. Amplitudinea trebuie să fie de aproximativ 6 cm)

0=Normală.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectată moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectată grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

27. Ridicarea de pe scaun (pacientul încearcă să se ridice de pe un scaun de lemn sau de metal cu spătar drept, cu brațele încrucișate pe piept)

0=Normală.

1=Lentă sau sunt necesare mai multe încercări.

2=Se împinge în sus de pe brațele scaunului.

3=Are tendința de a cădea înapoi și trebuie să încerce de mai multe ori, dar se poate ridica fără ajutor.

4=Nu se poate ridica fără ajutor.

28. Postura

0=Dreaptă, normală.

1=Nu chiar dreaptă, postură ușor înclinată, ar putea fi normală pentru o persoană în vârstă.

2=Postură înclinată moderat, clar anormală; este posibil să stea ușor înclinat într-o parte.

3=Postură înclinată grav cu cifoză, este posibil să stea moderat înclinat într-o parte.

4=Flexie pronunțată cu postură extrem de anormală.

29. Mersul

0=Normal.

1=Merge încet, poate face pași mărunți, dar fără festinație (grăbirea pașilor) sau propulsie.

2=Merge cu dificultate, dar are nevoie doar de puțin ajutor sau deloc; poate prezenta festinație, pași repezi sau propulsie.

3=Afectare gravă a mersului, are nevoie de ajutor.

4=Nu poate merge deloc, nici măcar cu ajutor.

30. Stabilitatea posturală (reacția la o deplasare posterioară bruscă, puternică produsă prin tragerea umerilor când pacientul stă drept în picioare, cu ochii deschiși și picioarele ușor depărtate. Pacientul este pregătit și posibil a făcut câteva exerciții de antrenament înainte)

0=Normală.

1=Retropulsie, dar își revine fără ajutor.

2=Absența reacției posturale, ar cădea dacă nu l-ar susține examinatorul.

3=Foarte instabil, are tendința de a-și pierde echilibrul în mod spontan.

4=Incapabil să stea în picioare fără ajutor.

31. Bradikinezia și hipokinezia corpului (combinație de încetineală, ezitare, balans redus al brațelor, amplitudine redusă și absența mișcărilor în general)

0=Nu este cazul.

1=Încetineală minimă, mișcarea dobândește un caracter deliberat; ar putea fi normală pentru anumite persoane. Posibil amplitudine redusă.

2=Grad redus de încetineală și absența mișcărilor care este clar anormală. În mod alternativ, un anumit grad de amplitudine redusă.

3=Încetineală moderată, absența sau amplitudine redusă a mișcărilor.

4=Încetineală accentuată, absența sau amplitudine redusă a mișcărilor.

IV. COMPLICAȚIILE TERAPIEI

(in ultima săptămână)

A. DISKINEZII

32. Durata. În ce proporție din ziua activă sunt prezente diskineziile? (informații istorice)

0=Deloc.

1=1-25% din zi.

2=26-50% din zi.

3=51-75% din zi.

4=76-100% din zi.

33. Invaliditate. Cât de invalidantă este diskinezia? (informații istorice, pot fi modificate în urma examinării în cabinet)

0=Nu este invalidantă.

1=Ușor invalidantă.

2=Moderat invalidantă.

3=Grav invalidantă.

4=Complet invalidantă.

34. Diskineziile dureroase. Cât de dureroase sunt diskineziile?

0=Nu sunt prezente diskineziile dureroase.

1=Puțin.

2=Moderat.

3=Grav.

4=Pronunțat.

35. Există distonie de dimineață? (informații istorice)

0=Nu.

1=Da.

B. FLUCTUAȚII CLINICE

36. Se pot anticipa oricare din perioadele „off” în raport cu intervalul de timp de la administrarea unei doze de medicație? (Sunt perioadele „off” previzibile?)

0=Nu.

1=Da.

37. Există perioade „off” care nu pot fi anticipate în raport cu intervalul de timp de la administrarea unei doze de medicație?

0=Nu.

1=Da.

38. Există perioade „off” care apar brusc, de exemplu la un interval de câteva secunde?

0=Nu.

1=Da.

39. În ce proporție din ziua activă pacientul este în perioade „off” în medie?

0=Deloc.

1=1-25% din zi.

2=26-50% din zi.

3=51-75% din zi.

4=76-100% din zi.

C. ALTE COMPLICAȚII

40. Pacientul prezintă anorexie, greață sau vărsături?

0=Nu.

1=Da.

41. Pacientul suferă de tulburări de somn, de exemplu insomnie sau hipersomnolență?

0=Nu.

1=Da.

42. Pacientul prezintă tulburări la trecerea în ortostatism? (înregistrați tensiunea arterială, înălțimea și greutatea pacientului pe fișa de punctaj)

0=Nu.

1=Da.

V. STADIALIZAREA HOEHN ȘI YAHR MODIFICATĂ

- Etapa 0.** Nu există semne ale bolii.
- Etapa 1.** Boală unilaterală.
- Etapa 1,5.** Boală unilaterală plus implicare axială.
- Etapa 2.** Boală bilaterală, fără afectarea echilibrului.
- Etapa 2,5.** Boală bilaterală ușoară, cu redresare la testul de tragere.
- Etapa 3.** Boală bilaterală ușoară până la moderată; un anumit grad de instabilitate posturală; independent fizic.
- Etapa 4.** Invaliditate gravă, încă poate merge sau sta în picioare fără ajutor.
- Etapa 5.** Consemnat în scaun cu rotile sau la pat dacă nu este ajutat.

VI. SCALA SCHWAB ȘI ENGLAND PENTRU ACTIVITĂȚILE DIN VIAȚA COTIDIANĂ (se poate alege o cifră între definiții) (după Schwab R.S., England A.C., 1969)

100% Complet independent. Poate executa toate treburile gospodărești fără încetineală, dificultate sau afectare. Normal, în esență. Nu percepe nicio dificultate.

90% Complet independent. Poate executa toate treburile gospodărești cu un anumit grad de încetineală, dificultate sau afectare. Este posibil să aibă nevoie de un interval dublu de timp pentru aceasta. Începe să conștientizeze dificultățile.

80% Complet independent la realizarea majorității treburilor gospodărești. Are nevoie de un interval dublu de timp pentru aceasta. Conștientizează dificultățile și încetineala.

70% Nu este complet independent. Are mai multe dificultăți la realizarea unor treburile gospodărești. Are nevoie de un interval de timp de trei sau patru ori mai mare pentru anumite treburile. Trebuie să își petreacă majoritatea zilei în acest scop.

60% Un anumit grad de dependență. Poate realiza majoritatea tre-

burilor gospodărești, dar extrem de încet și cu mult efort. Face greșeli, unele lucruri sunt imposibil de realizat.

50% Mai dependent. Are nevoie de ajutor la jumătate din treburile gospodărești, este mai încet etc. Are dificultăți cu orice.

40% Foarte dependent. Poate ajuta la realizarea tuturor treburilor gospodărești, dar poate realiza singur doar puține dintre acestea.

30% Cu efort realizează câteva sarcini singur sau le începe singur din când în când. Are nevoie de mult ajutor.

20% Nu poate face nimic singur. Poate ajuta puțin la anumite sarcini. Este grav handicapat.

10% Complet dependent, neajutorat. Complet handicapat.

0% Funcțiile vegetative, cum ar fi deglutiția și funcția intestinală, nu se mai realizează. Este imobilizat la pat.

**SCALA DE EVALUARE A SIMPTOMELOR NONMOTORII
ÎN BOALA PARKINSON**
(după Grupul Internațional de Studiu al Simptomelor Nonmoto-
rii în boala Parkinson, Chaudhuri K. R. et al., 2007)

Numărul pacientului _____ Inițiale _____ Vârsta _____

Simptomele sunt evaluate pe parcursul ultimei luni. Fiecare simptom este apreciat în raport cu:

Severitatea: 0=Absent; 1=Ușor exprimat: simptomele sunt prezente, dar nu cauzează dereglări pentru pacient; 2=Moderat exprimat: cauzează unele dereglări pentru pacient; 3= Sever exprimat: sursă de dereglări majore pentru pacient.

Frecvența: 1=Rar (<1/săptămână); 2=Adeseori (1/săptămână); 3=Frecvent (de câteva ori pe săptămână); 4=Foarte frecvent (zilnic sau tot timpul).

Domeniile sunt evaluate diferențial. În calcularea produsului final: frecvența x severitatea nu sunt incluse răspunsurile de tip Da/Nu (textul din paranteze este prezentat ca o explicație suplimentară).

Domeniul 1: Cardiovascular, inclusiv căderile

	Seve- ritatea	Frec- vența	Frecvența x Severitatea
1. Pacientul suferă de senzația de cap greu, amețeli, slăbiciune la ridicarea din poziție așezată sau culcată?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pacientul cade din cauza pierderii cunoștinței sau din cauza sincopei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORUL	<input type="text"/>		

Domeniul 2: Somnul/oboseala

3. Pacientul dormitează sau adoarme neintenționat în timpul activităților zilnice? (De exemplu, în timpul conversației, în timpul mesei sau în timp ce privește televizorul sau citește.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Fatigabilitatea (oboseala) sau lipsa de energie (nu lentoarea) limitează activitățile cotidiene ale pacientului?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pacientul are dificultăți în adormire sau în menținerea somnului?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pacientul este conștient sau i s-a comunicat despre faptul că vorbește în timpul somnului ori se mișcă de parcă trăiește un vis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Pacientul suferă de necesitatea imperioasă de a mișca picioarele sau de senzația de neliniște în picioare, care apare în poziție așezat sau nemișcat pe pat și care se ameliorează la mișcare?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORUL	<input type="text"/>		

Domeniul 3: Dispoziția / Starea cognitivă

8. Pacientul a pierdut interesul față de mediul său ambiant?
9. Pacientul a pierdut interesul față de diferite activități sau îi lipsește motivația de a începe activități noi?
10. Se întâmplă ca pacientul să aibă un aspect mirat sau să nu fie conștient de ce se întâmplă în jur? (Nu atunci când este confuz sau adoarme.)
11. Se întâmplă ca pacientul să se simtă nervos, îngrijorat sau înfricoșat fără niciun motiv aparent?
12. Pacientul pare a fi deprimat sau trist ori a exprimat asemenea sentimente?
13. Se întâmplă ca pacientul să aibă dispoziție indiferentă fără urcușurile și coborâșurile normale?
14. Pacientul are dificultăți în obținerea senzației de plăcere de la activitățile obișnuite sau se plânge că nu îi face plăcere?

SCORUL

Domeniul 4: Probleme de percepție/halucinații

15. Pacientul indică că vede lucruri care nu sunt acolo?
16. Pacientul are convingeri despre care știți că nu sunt adevărate? (De exemplu, despre faptul că este rănit, este furat sau înșelat.)
17. Pacientul suferă de diplopie? (2 obiecte reale separate și nu doar vedere încetoșată.)

SCORUL

Domeniul 5: Atenția/Memoria

18. Pacientul are dificultăți în menținerea concentrației în timpul activităților? (De exemplu, în timpul lecturii sau al unei conversații.)
19. Pacientul uită lucruri care i s-au spus cu puțin timp în urmă sau evenimente ce au avut loc în ultimele zile?
20. Pacientul uită să facă ceva? (De exemplu, să ia pastile sau să deconecteze aparatele de uz casnic.)

SCORUL

Domeniul 6: Tractul gastrointestinal

21. Pacientul are scurgeri de salivă în timpul zilei?

22. Pacientul are dificultăți în deglutiție?

23. Pacientul suferă de constipație? (Scaune mai puțin de trei ori pe săptămână.)

SCORUL

Domeniul 7: Sistemul urinar

24. Pacientul are dificultăți în menținerea urinei? (Urgențe.)

25. Pacientul simte necesitatea de a se urina în timp de 2 ore după ultima micțiune? (Frecvent.)

26. Pacientul trebuie să se scoale regulat noaptea ca să se urineze? (Nocturia.)

SCORUL

Domeniul 8: Funcția sexuală

27. Pacientul suferă de tulburarea interesului față de sex? (Foarte mult sporit sau scăzut, vă rog subliniați.)

28. Pacientul are dificultăți în a face sex?

SCORUL

Domeniul 9: Diverse

29. Pacientul suferă de durere care nu este explicată de alte stări? (Este legată de administrarea de medicamente și este ameliorată de medicamentele antiparkinsoniene?)
30. Pacientul indică modificarea capacității de a simți gustul sau mirosul?
31. Pacientul raportează despre modificarea recentă a greutateii (care să nu fie legată de cura de slăbire)?
32. Pacientul suferă de transpirații excesive (care nu sunt legate de vremea caldă)?
- SCORUL**
- SCORUL TOTAL**

**CHESTIONARUL DE EVALUARE A CALITĂȚII VIETII
PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON**
(PDQ-39-Parkinson Disease Questionnaire on Quality of Life)
(după Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R., 1995)

Din cauza bolii Parkinson, cât de des ați suferit de următoarele, în timpul ultimei luni?

Marcați în pătrățel pentru fiecare întrebare

Ați suferit de :	Nicio- dată	Ocazi- onal	Une- ori	Dese- ori	Mereu sau nu pot face deloc
1. Dificultăți în activitățile de recreație pe care ați dori să le faceți?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Dificultăți în activitățile de gospodărie, de exemplu ordinea în casă, pregătirea bucatelor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Dificultăți la purtarea greutăților sau la cumpărături?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Dificultăți la mersul pe o distanță de 500 m?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dificultăți la mersul pe o distanță de 100 m?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Dificultăți la deplasarea prin casă pe cât de repede ați dori?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Dificultăți să ieșiți în public?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Necesitatea de a fi însoțit de cineva când ieșiți în public?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ați avut frică sau ați fost îngrijorat de a cădea în public?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ați fost nevoit să stați în casă mai mult decât ați fi dorit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ați avut dificultăți la spălat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ați avut dificultăți la îmbrăcat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ați avut dificultăți la încheiatul nasturilor sau legarea șireturilor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Aveți dificultăți să scrieți lizibil?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Aveți dificultăți să tăiați bucatetele?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 16. Aveți dificultăți să țineți un pahar cu lichid fără a-l vărsa? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Vă simțiți deprimat? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Vă simțiți izolat și singur? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Simțiți că vă vine să plângeți? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Vă simțiți amărât sau supărat? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Vă simțiți anxios sau neliniștit? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Vă simțiți îngrijorat despre viitor? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Vă simțiți că trebuie să ascundeți boala Parkinson de alte persoane? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ați evitat situațiile care implică mâncarea sau băutura în public? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. V-ați simțit rușinat în public din cauza bolii Parkinson? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. V-ați simțit îngrijorat despre reacția altor persoane față de Dvs.? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Ați avut probleme în relații cu persoanele apropiate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. V-a lipsit susținerea de care aveți nevoie de la soț/partener? (Dacă nu aveți soț/partener marcați aici.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. V-a lipsit susținerea de care aveți nevoie din partea familiei sau a prietenilor apropiați? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Ați adormit pe neașteptate în timpul zilei? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Ați avut dificultăți de concentrare, de ex., la lectură sau la vizionarea televizorului? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Ați avut dificultăți de memorie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Ați avut visuri stresante sau halucinații? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Ați avut dificultăți de vorbire? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. Ați simțit dificultăți în comunicarea cu alte persoane? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. V-ați simțit ignorat de alte persoane? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37. Ați avut crampe musculare sau spasme dureroase? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38. Ați avut dureri în articulații sau în corp? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. V-ați simțit neplăcut de fierbinte sau de rece? (Valuri de fierbinte/rece.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

BIBLIOGRAFIE

1. Chaudhuri K.R. et al. The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study. *Mov Disord* 2007, Vol. 22, No. 13:1901-1911
2. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinsons disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153-163
3. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241-8