

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 616.858-008.6-009.7-08

**PAVLIC GABRIELA**

**VARIANTELE CLINICE ȘI UNELE ASPECTE PATOGENICE ALE  
MANIFESTĂRILOR ALGICE ÎN BOALA PARKINSON  
(studiu clinic, fiziologic)**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU 2015**

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

**Moldovanu Ion**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Consultant științific:

**Vovc Victor**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

**Groppa Stanislav**, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, șef Catedra de neurologie și genetică medicală, FECMF, USMF „N.Testemițanu”

**Constantinescu Aurora**, dr. șt. med., conf. univ., Spitalul Clinic de Recuperare Iași, România

Componenta Consiliului științific specializat:

**Gavriliuc Mihail – Președinte**, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră, prorector relații internaționale, Catedra de neurologie, USMF „N.Testemițanu”

**Bodiu Aurel – Secretar științific**, dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra de neurochirurgie, USMF „N.Testemițanu”

**Lacusta Victor** – dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, Om Emerit, șef catedră, Catedra de medicină alternativă și complementară, USMF „N.Testemițanu”

**Pascal Oleg** – dr. hab. șt. med., conf. univ., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

**Pleșca Svetlana** – dr. șt. med., șef laborator Vertebro-neurologie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

**Rotaru Lilia** – dr. șt. med., secretar științific, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

**Puiu Sergiu** – dr. șt. med., IMSP Asociația Medicală Teritorială Botanică

**Saulea Aurel** – dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra de fiziologie, USMF „N.Testemițanu”

Susținerea va avea loc la 11.11.2015, ora 14:00 în ședința Consiliului Științific Specializat DH-50 321.05 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu,, din Republica Moldova, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, etajul 2, sala de conferințe.

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu,, din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și la pagina web a C.N.A.A. ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)). Autoreferatul a fost expediat la ..... 2015.

**Secretar științific**

**al Consiliului științific specializat:**

**Conducător științific:**

**Consultant științific:**

**Autor:**

**Bodiu Aurel**

dr. hab. șt. med., conf. univ.

**Moldovanu Ion**

dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Vovc Victor**

dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Pavlic Gabriela**

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Boala Parkinson (BP) este o maladie cronică neurodegenerativă, caracterizată prin prezența semnelor predominant motorii sub formă de bradikinezie, tremor de repaos, rigiditate și instabilitate posturală, care sunt bine cunoscute și drept criterii obligatorii pentru stabilirea diagnosticului. Deși era considerată inițial o patologie exclusiv motorie, cercetările internaționale din ultimile decenii au arătat că în aspect patogenetic BP nu se limitează doar la afectarea substanței negre, ci implică numeroase alte sisteme de neurotransmițători și structuri cerebrale, care explică variabilitatea tabloului clinic al bolii [12].

**Durerea** a fost descrisă ca un fenomen în boala Parkinson mai mult de o sută de ani în urmă, de însuși James Parkinson, însă caracterul și originea acesteia rămân a fi neclare până în prezent. Cercetările recente clinice, experimentale și imagistice au contribuit la avansarea considerabilă a cunoștințelor despre patogenia bolii în general, dar mecanismele ce stau la baza fenomenelor algice în BP rămân a fi mai puțin definite [19, 20].

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% [19, 20]. Multiple studii indică că durerea în BP, indiferent de originea sa, este adesea insuficient recunoscută și tratată, iar la o parte dintre pacienți simptomele algice devin suficient de severe pentru a umbri chiar semnele motorii ale maladiei.

Rolul durerii în constelația simptomelor non-motorii ale bolii rezidă și în asocierea acesteia cu reducerea calității vieții, fiind evaluată de pacienți pe locul unu după dizabilitate dintre simptomele non-motorii în stadiile inițiale și pe locul șase în stadiile avansate ale bolii [20].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** În era contemporană câteva studii de evaluare a simptomelor algice în BP au creat un cadru pentru cercetarea durerii parkinsoniene [15, 16, 25]. Deși este un simptom important și dizabilitant în boala Parkinson, durerea este deseori nedeclarată de către pacienți, cât și subestimată de medici în cadrul consultației, atenția majoră fiind acordată semnelor motorii ale bolii.

Pacienții suferă de durere cu debut variat în raport cu semnele motorii ale bolii. Unele sindroame algice, de exemplu durerea în umăr, pot precede diagnosticul bolii, durerea distonică se asociază cu prezența complicațiilor tratamentului odată cu evoluția bolii, însă majoritatea formelor de durere non-distonică apar, totuși, după debutul semnelor motorii [19, 20]. În mod ideal, pentru stabilirea unei legături cauzale directe între durere și boala Parkinson ar fi necesare studii prospective care să evalueze pacienții de la etapele presimptomatice până la și după debutul semnelor motorii, dar care lipsesc până la momentul de față.

Studiile internaționale stipulează printre factorii asociați cu durerea în BP genul feminin, gradul de severitate a bolii, depresia și vârsta mai tânără a pacienților [15, 25]. Aceste date nu sunt totuși uniforme, existând și studii care au raportat lipsa acestor asocieri. Mai puțin elucidată în literatură este și asocierea durerii cu formele de boală, cât și corelațiile intensității durerii cu diverși parametri clinici de evaluare a

semnelor motorii și non-motorii ale bolii. Avansarea cunoașterii manifestărilor algice ar fi necesară pentru evaluarea și managementul exhaustiv al acestor pacienți.

În aspect terapeutic durerea este o componentă insuficient recunoscută și nu totdeauna adecvat tratată a BP [19]. De fapt, tratamentul durerii în BP este unul controversat. Levodopa ameliorează durerea la unii, dar nu la toți pacienții în stadiile inițiale ale bolii, la o parte dintre pacienți durerea persistă fără legătură cu starea *on* sau *off*, în pofida unei terapii ajustate [20]. Rezultatele promițătoare de micșorare a durerii după stimularea cerebrală profundă sunt accesibile pentru o minoritate de pacienți din motivul disponibilității reduse a intervenției respective. Astfel, devine evidentă necesitatea de alternative terapeutice accesibile pentru majoritatea pacienților. În acest context cercetările cu utilizarea metodelor de stimulare transcraniană neinvazivă oferă date preliminare despre ameliorarea manifestărilor motorii ale bolii, de exemplu prin stimulare magnetică [17]. Stimularea electrică transcraniană cu curent continuu este o altă modalitate de stimulare cerebrală cu efecte de modulare a excitabilității corticale [17, 27]. Există dovezi că stimularea transcraniană electrică cu curent continuu facilitează recuperarea motorie după ictus, ameliorează durerea în fibromialgie [17, 18, 27] etc. Efectul pozitiv asupra semnelor motorii în BP a fost demonstrat după o singură ședință de stimulare, studiile de tip deschis au raportat despre ameliorarea mersului și bradikineziei în BP, iar cele de tip dublu orb au raportat despre ameliorarea bradikineziei doar în extremitățile superioare [18]. Majoritatea acestor lucrări s-au axat în principal asupra manifestărilor motorii, practic lipsind cercetări despre efectul stimulării electrice cu curent continuu asupra durerii în BP, ceea ce ar necesita o studiere direcționată în acest sens.

Cele expuse mai sus justifică necesitatea unei cercetări sub aspect clinic a durerii cronice în boala Parkinson pentru determinarea legăturii fenomenelor algice cu caracteristicile motorii și non-motorii ale bolii, cât și a efectului stimulării transcraniane electrice cu curent continuu pentru tratamentul durerii în cadrul acestei boli. Astfel, **scopul lucrării** este evidențierea particularităților și corelațiilor între caracteristicile clinice la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică și a efectului tratamentului prin stimulare transcraniană electrică cu curent continuu asupra durerii și semnelor motorii.

#### **Obiectivele studiului:**

1. Determinarea particularităților clinice ale pacienților cu BP și durere cronică comparativ cu pacienții fără sindrom algic.
2. Studiarea corelațiilor dintre caracteristicile durerii și parametrii motorii și non-motorii ai bolii la pacienții respectivi.
3. Studiarea corelațiilor dintre parametrii clinici și indicii de hipercogenitate a substanței negre.
4. Cercetarea particularităților clinice ale fenomenelor algice în dependență de fenotipul bolii.
5. Elucidarea influenței durerii asupra calității vieții la pacienții cu BP și a factorilor predictivi pentru existența durerii la acești pacienți.
6. Studiarea eficienței terapeutice a tratamentului prin stimulare transcraniană electrică cu curent continuu asupra durerii și parametrilor motorii în BP.

**Metodologia cercetării științifice.** Drept suport metodologic și teoretico-științific pentru studiu au servit cercetările fundamentale care au demonstrat că boala Parkinson este o maladie neurodegenerativă complexă, multifocală, motorie și non-motorie, ce afectează substanța neagră doar în stadiile medii, implicând inițial trunchiul cerebral inferior, iar ulterior-structurile subcorticale și cortexul cerebral [12]. Interpretarea rezultatelor a fost ghidată de studiile recente, care expun datele contemporane referitor la rolul ganglionilor bazali în procesul de nocicepție [19, 20]. În cercetarea curentă s-a ținut cont și de conceptul de heterogenitate clinică a bolii, care a fost lansat în baza particularităților clinico-evolutive ale formelor BP [23]. Acest concept a fost confirmat prin studii imagistice, care completează modelele neuropatologice prin argumente despre afectarea diferențiată a subpopulațiilor de neuroni, explicând diversitatea fenotipică observată în BP [23]. Durerea a fost analizată în contextul legăturii cu semnele motorii și simptomele non-motorii ale bolii, iar rezultatele corelațiilor au fost interpretate în baza studiilor clinice, experimentale și imagistice care susțin ipoteza deficitului dopaminergic în patogenia manifestărilor algice în BP și procesarea anormală a informației nociceptive la acești pacienți [12, 19, 20]. Scopul și obiectivele studiului au fost realizate prin aplicarea metodelor clinice, fiziologice și statistice. Înregistrarea rezultatelor s-a realizat atât calitativ, cât și cantitativ, prin aplicarea chestionarului semistrukturat de evaluare a durerii, testelor psihometrice, sugerate pentru cercetare în BP, scalelor de examinare a semnelor motorii și non-motorii și chestionarului de evaluare a calității vieții la pacienții cu BP conform recomandărilor internaționale pentru optimizarea și uniformizarea studiilor din domeniul BP.

#### **Noutatea și originalitatea științifică:**

- S-a efectuat un studiu clinic cu determinarea particularităților manifestărilor algice la pacienții cu boala Parkinson în corelație cu semnele motorii și non-motorii ale bolii.
- S-a stabilit că durerea cronică în BP corelează cu severitatea clinică a bolii: se observă la pacienții de o vârstă mai tânără, cu parametrii motorii și non-motorii mai sever exprimați.
- S-a constatat că printre pacienții cu BP și durere cronică predomină persoanele cu fenotipul akintico-rigid al bolii, care se caracterizează printr-un grad mai avansat de deficit dopaminergic.
- Pentru prima dată s-a stabilit efectul terapeutic pozitiv al stimulării electrice transcraniene cu curent continuu asupra durerii în BP.
- A fost susținută ipoteza unui deficit dopaminergic în patogenia manifestărilor algice în BP.

#### **Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv.**

Problema științifică abordată în teză este analiza subiecților cu boala Parkinson ce prezintă asocierea cu durere cronică și la care s-a demonstrat prezența unor particularități clinice de corelare a durerii cu severitatea semnelor motorii și non-motorii, cu predominare la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid cu un deficit dopaminergic mai avansat. A fost constatată eficacitatea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu pentru ameliorarea sindromului algic în

cadrul bolii Parkinson. Aceste date aprofundează viziunea contemporană referitor la durerea cronică în cadrul bolii Parkinson și permit optimizarea diagnosticului și tratamentului complex al sindroamelor algice în cadrul bolii Parkinson.

**Semnificația teoretică.** Rezultatele acestei cercetări extind și aprofundează cunoștințele existente despre durerea cronică în cadrul tabloului clinic al bolii Parkinson. Studiul a stabilit că pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au prezentat un grad de afectare motorie și corespunzător, de deficit dopaminergic, mai avansat comparativ cu pacienții fără sindrom algic, reflectat prin vârsta mai tânără, inclusiv și la debutul bolii și un scor motor total și subscor A sensibil la levodopa semnificativ mai mari. S-a determinat că durerea cronică prezintă și o asociere pozitivă moderată cu severitatea rigidității și bradikineziei, fiind argumente în favoarea ipotezei dopaminergice în patogenia durerii. De asemenea, s-a confirmat conceptul de heterogenitate clinică prin asocierea variabilelor legate de durere și a parametrilor motorii mai sever exprimați cu fenotipul akinetico-rigid al bolii.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** A fost stabilită importanța examinării și evaluării sistematice, inclusiv în condiții clinice și de ambulatoriu, a pacienților cu boala Parkinson pentru depistarea activă a manifestărilor algice în cadrul acestei maladii. S-a demonstrat că existența la pacienții cu boala Parkinson a unui sindrom algic este asociată cu fenotipul akinetico-rigid al bolii, cu manifestări motorii și non-motorii mai sever exprimate și cu un impact semnificativ asupra calității vieții, dat fiind corelațiile existente ale intensității durerii cu parametrii clinici ai bolii. Au fost evidențiați factorii predictivi pentru existența durerii și respectiv atribuirea unui pacient la grupul cu durere în baza unor variabile clinice definite. Tratamentul aplicat la pacienții cu durere prin metoda stimulării transcraniene electrice cu curent continuu a evidențiat ameliorarea semnificativă a durerii și ar putea fi o metodă suplimentară utilă în managementul complex al acestor pacienți.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Principiile de diagnostic și tratament al pacienților cu boala Parkinson în asociere cu durere cronică au fost implementate în practica medicală a secției Consultativă și a secției Cefalee și Tulburări Vegetative ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova; a Catedrei de neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”; a Clinicii Universitare Neuronova-plus.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele principale ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de specialitate de nivel național și internațional: conferințele științifice ale colaboratorilor și studenților USMF „N. Testemițanu”, Chișinău (2009, 2010, 2011, 2012); simpozioanele XI și XII ale Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău (Iași: 16-18 octombrie 2009; Chișinău: 9-10 iunie 2011); Congresul al XVII Mondial de Parkinsonism și Afecțiuni Înrudite, Amsterdam, Olanda, 9-14 decembrie 2007; Congresul al XVIII Mondial de Parkinsonism și Afecțiuni Înrudite, Miami Beach, SUA, 13-16 decembrie 2009; Congresul al II Mondial consacrat bolii Parkinson, Glasgow, Scoția, 28 septembrie -1 octombrie 2010; Congresul al VII consacrat Manifestărilor Non-motorii în boala Parkinson, Barcelona, Spania, 7-11 decembrie 2010; Congresul al XVI Anual al Societății de Tulburări Extrapiramidale (Movement Disorders Society), Dublin, Irlanda, 16-21 iunie 2012; Congresul al XVII Anual al Societății de Tulburări

Extrapyramidale, Sydney, Australia, 16-20 iunie, 2013; Congresul al XXI Mondial de Neurologie, Viena, Austria, 21-26 septembrie 2013.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința comună a Catedrei de neurologie a USMF „N. Testemițanu” și Laboratorului Neurologie Funcțională a INN din 09.03.2015 (proces verbal nr 7).

**Publicații.** Au fost realizate 20 publicații la tema tezei, inclusiv 1 monografie, 4 articole în reviste de circulație națională, 1 teză a comunicărilor științifice naționale, 14 teze ale comunicărilor științifice internaționale, inclusiv 2 publicații monoautor.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă pe 130 de pagini de text de bază, include 42 de tabele și 29 de figuri. Constă din rezumat în limbile română, rusă, engleză, introducere, 2 capitole de rezultate proprii și discuții, concluzii și recomandări practice, bibliografie din 252 de referințe.

**Cuvinte-cheie:** durere cronică, boala Parkinson, deficit dopaminergic, stimulare transcraniană electrică cu curent continuu.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU

În acest capitol sunt prezentate datele literaturii de specialitate despre boala Parkinson, ipotezele recente în etiopatogenia ei, patogenia parkinsonismului în lumina conceptului actual de funcționare a ganglionilor bazali, manifestările clinice ale bolii și complicațiile tratamentului. De asemenea, sunt prezentate realizările actuale ale studiilor neuroimagistice și electrofiziologice din domeniul neurofiziologiei percepției algice în cadrul bolii Parkinson. Se descriu detaliat: rolul ganglionilor bazali în procesarea nociceptivă, bazele anatomice ale durerii în boala Parkinson, factorii de risc descriși și clasificarea durerii în cadrul bolii, cât și modalitățile existente de tratament al durerii în cadrul acestei afecțiuni.

### 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

A fost preconizat un studiu de tip caz-control, lotul de studiu fiind selectat din pacienți consecutivi, care s-au adresat pentru tratament staționar și ambulator cu diagnosticul de boala Parkinson. Toți pacienții au fost examinați personal, diagnosticul clinic fiind stabilit în baza criteriilor internaționale elaborate de United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank [21]. Lotul de pacienți a fost divizat în două grupuri - de bază (73 cazuri) și de control (67 cazuri) în dependență de prezența fenomenului de durere cronică.

Dintre cei 140 de pacienți cercetați 79 (56.4%) au fost bărbați și 61 (43.6%) - femei, cu un raport bărbați:femei de 1:1.3. Vârsta medie a lor a constituit  $58.4 \pm 0.6$  ani, cu limite cuprinse între 40 și 78 ani. Majoritatea au fost dreptaci (134 sau 95.7%), 4 persoane (2.9%) s-au declarat stângaci și 2 (1.4%) - ambidextri. Hemicorpul mai sever afectat de parkinsonism a fost cel drept în 74 cazuri (53%) și cel stâng în 66 cazuri (47%).

**Design-ul cercetării** a inclus:

- *examinarea primară* pentru stabilirea diagnosticului clinic de boala Parkinson [2, 3, 6]
- *studiul clinic* detaliat al manifestărilor motorii, non-motorii, inclusiv afective și aspectelor legate de calitatea vieții

- *neurosonografia substanței negre* pentru constatarea hiperecogenității acesteia și a corelațiilor ei cu parametrii clinici
- *determinarea pragului la durere prin algometria de presiune* la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică
- *stimularea transcraniană electrică cu curent continuu* la pacienții cu durere cronică în regim placebo și în regim activ

**Criterii de includere în studiu:** (1) Prezența bolii Parkinson idiopatice, (2) prezența durerii cronice, definită conform Asociației Internaționale de Studiu a Durerii și (3) pacienți adulți cooperanți [21, 22].

**Criterii de excludere din studiu** au fost cazurile de parkinsonism atipic conform criteriilor clinice, expunerea la neuroleptice în anamneză sau orice alte dovezi de parkinsonism secundar, demența (definită conform criteriilor reviziei DSM IV -Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cât și după scorul Mini Mental State Examination MMSE  $\leq 26$ ) și pacienți necooperanți [21].

**Criteriile de excludere pentru stimularea electrică** au fost prezența obiectelor metalice sau stimulatorilor cerebrali, tulburări psihiatrice sau somatice grave și pacienți necooperanți.

**Metodele de cercetare utilizate** în studiu au fost următoarele:

-Evaluarea clinică: (1) *Chestionarul semistructurat de evaluare a durerii cronice*, elaborat în conformitate cu definiția Asociației Internaționale de Studiu a Durerii [22]. Intensitatea durerii a fost evaluată de pacient pe baza scalei vizuale analogice. În aspect calitativ, s-a analizat localizarea durerii după regiunile corpului, legătura după debut și localizare a durerii în raport cu semnele bolii, factorii care ameliorează sau agravează durerea, durata fenomenului de durere în general, remediile folosite în combaterea durerii, inclusiv levodopa și efectul lor, cât și prezentarea acuzelor de durere medicilor de familie sau de alte specialități. Pe baza acestei informații în ansamblu cu examinarea clinică, fiecare durere a fost clasificată conform tipurilor clinice după Ford B., care prevede următoarele variante: durere musculo-scheletică, durere distonică, radiculară-neuropată, centrală și disconfortul akatizic [19]. (2) *Analiza parametrilor motorii* a bolii a fost efectuată în conformitate cu scala unificată de evaluare a BP – UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale). Scorul total maximal posibil este de 195 puncte, un scor mai mare reflectând o dizabilitate mai gravă. (3) *Analiza parametrilor non-motorii* a fost efectuată cu scala de evaluare a simptomelor non-motorii, care evaluează simptomele pe parcursul ultimei luni după severitate și frecvență. Chestionarul include 9 domenii: cardiovascular, somnul și oboseala, dispoziția/starea cognitivă, probleme de percepție/halucinații, atenția/memoria, tractul gastrointestinal, sistemul urinar, funcția sexuală și domeniul diverse. Pentru fiecare domeniu este obținut produsul între frecvența și severitatea simptomelor, apoi suma pe domeniul respectiv și suma finală pentru toate domeniile. (4) *Calitatea vieții* din perspectiva pacientului și impactul maladiei asupra funcției fizice, psihologice și sociale a individului au fost evaluate prin intermediul chestionarului bolii Parkinson (PDQ-39-Parkinson Disease Questionnaire-39). Scorul total variază de la 0-100, scorul mai mic indicând o stare de sănătate mai favorabilă, iar scorul mai mare - o stare nefavorabilă. (5) *Testarea psihometrică* cu determinarea



scorului anxietății reactive și de personalitate (testul Spielberger) și depresiei (testul Beck).

- Examinarea pragului de durere la presiune, definit ca presiunea minimală ce produce durere, cu ajutorul algometrului II® Sbmedic Electronics, Solna, Suedia. Algometrul constă dintr-un dinamometru ergonomic prevăzut cu o suprafață bontă de presiune ( $1 \text{ cm}^2$ ) și conectat la un dispozitiv de comandă. Pragul la durere a fost determinat pe următoarele puncte: suprafața dorsală a falangei proximale a degetului II, tenarul, mușchiul brahioradialis, regiunea suboccipitală, tendonul ahilian și regiunea poplitee pe suprafața medială, pe părțile dreaptă și stângă ale corpului, unitățile de măsură fiind  $\text{kPa/cm}^2$ . Algometrul a fost menținut perpendicular cu creșterea constantă a presiunii până la momentul când subiectul indica senzația de durere, adică transformarea senzației de presiune în senzație dureroasă. Procedura a fost repetată de trei ori, cu calcularea mediei pentru fiecare punct.

- Studiul ecogenității substanței negre a fost efectuat cu utilizarea aparatului de sonografie de tip Philips Envisor C. Substanța neagră a fost scanată prin fereastra acustică temporală în plan axial. S-a identificat mezencefalul sub formă de fluture, înconjurat de cisternele bazale ce prezintă semnal înalt ecogen, apoi în cadrul acestei structuri a fost examinată cea mai clară imagine a semnalelor hiperecogene, cu determinarea suprafeței de hiperecogenitate de ambele părți și a sumei acestora (în centimetri pătrați, comparativ cu valoarea normală zero). Metoda a fost efectuată în Centrul Medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM Victor Lacusta.

- Procedura de stimulare electrică a fost efectuată cu o pereche de electrozi de suprafață umeziți cu soluție salină, conectați la un aparat de stimulare electrică cu curent continuu Neuroconn DC Stimulator, Germania, cu intensitatea de ieșire maximală de 5 mA. Pacienții au fost randomizați în două grupuri, cu stimulare activă și inactivă a câte 10 persoane în fiecare grup. Apartenența la grup era cunoscută doar de personalul medical care efectua procedura terapeutică (design simplu orb) și evaluarea după stimulare. La pacienții în grupul activ s-a efectuat stimularea anodică în proiecția cortexului motor primar M1, cu electrodul anodic (activ) situat în poziția C3 (conform sistemului internațional de plasare a electrozilor 10/20) pe stânga, iar catodul (electrodul de referință) - în regiunea supraorbitală contralaterală [5]. Pentru procedura de stimulare au fost incluși pacienții consecutivi pe măsura prezentării în secția de Cefalee și Tulburări Vegetative pentru tratament staționar. Durata ședinței de stimulare a fost de 20 de minute la o intensitate a curentului de 2 mA, cu pacientul fiind relaxat în poziție orizontală. Pentru subiecții din grupul cu stimulare inactivă electrozii au fost plasați identic, dar aparatul a fost programat să se deconecteze după primele 30 de secunde de stimulare, astfel pacientul simțind senzația de prurit sau frigere ușoară inițială. Procedura de stimulare a fost repetată timp de 5 zile consecutive. Toți pacienții au prezentat acordul pentru procedura de stimulare. De asemenea, toți pacienții administrau tratamentul cu levodopa în perioada respectivă. Evaluarea motorie (după scala motorie UPDRS III în faza off) și a durerii (scala vizuală analogică) au fost efectuate inițial (până la stimulare) și după ultima ședință.

La evaluarea finală au fost analizate ameliorarea stării motorii în perioada off și a intensității durerii.

Analiza statistică. Rezultatele evaluărilor au fost analizate statistic prin intermediul programelor SAS, SPSS-16, EXCEL, datele fiind prezentate sub formă de valoarea medie ( $M$ )  $\pm$  eroarea standard de la media seriei de valori ( $SE_M$ ) și frecvență ( $n/\%$ ). Pentru determinarea intensității și a sensului legăturii statistice între variabile au fost utilizați coeficienții de corelare ( $r_{xy}$ ) Pearson (pentru variabilele cu distribuție normală) și Spearman (pentru variabilele fără distribuție normală). Pragul ales al semnificației statistice  $p$  a fost  $<0.05$ . Metoda statistică de analiză discriminantă a fost utilizată pentru analiza legăturii între o variabilă non-metrică dependentă (durerea) și variabile metrice independente. Pentru identificarea factorilor predictivi dintr-o serie de variabile independente s-a preferat analiza discriminantă pe trepte, iar importanța factorilor predictivi s-a bazat pe adăugarea treptată a variabilelor în analiză.

### 3. STUDIUL PARAMETRIILOR CLINICI LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON ȘI DURERE CRONICĂ

#### 3.1. Caracteristica comparativă conform parametrilor clinici la pacienții din grupurile cercetate

La pacienții studiați s-au constatat diferențe semnificative conform criteriului **de vârstă**, pacienții cu durere fiind semnificativ mai tineri ( $57.0 \pm 0.90$  ani vs.  $59.9 \pm 0.91$ , respectiv,  $p < 0.05$ ), cât și conform **vârstei de debut**, aceasta constituind  $52.6 \pm 0.91$  ani pentru grupul I (cu durere) și  $56.4 \pm 0.99$  ani pentru grupul II (fără durere) ( $p < 0.01$ ).

Fiecare semn cardinal (tremorul, rigiditatea, bradikinezia și instabilitatea posturală) a fost analizat detaliat în conformitate cu parametrii pentru evaluarea motorie (UPDRS III). **Tremorul** a fost prezent la 54 de pacienți (74%) din grupul I și la 58 pacienți (86.6%) din grupul II, fără deosebiri statistice referitor la localizare, intensitate și influența în activitatea cotidiană.

**Rigiditatea** a fost constatată la toți pacienții din studiu, localizarea rigidității fiind expusă grafic în figura 3.1.

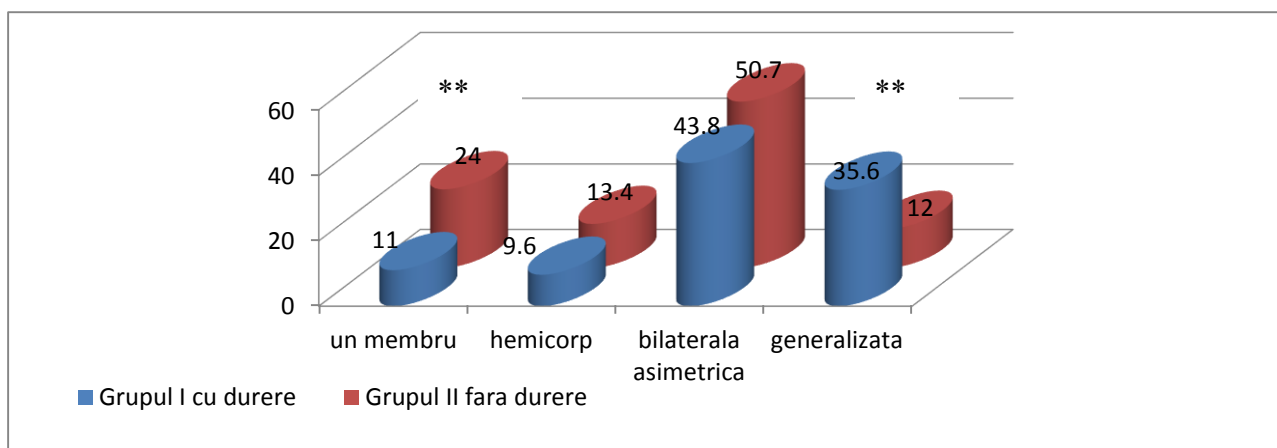


Fig. 3.1 Localizarea rigidității la pacienții din grupurile cercetate

Notă: \*- $p < 0.05$ , \*\*- $p < 0.01$

Severitatea rigidității a predominat la pacienții cu durere, fiind prezentată prin scorul mediu al rigidității și constituind  $6.04 \pm 0.4$  puncte pentru grupul cu durere și  $3.64 \pm 0.22$  pentru grupul fără durere ( $p < 0.001$ ).

Severitatea **bradikineziei** la momentul examinării a fost mai importantă la pacienții cu durere cronică, constituind  $10.8 \pm 0.61$  puncte în grupul I și  $9.1 \pm 0.53$  în grupul II ( $p < 0.05$ ). **Instabilitatea posturală**, caracteristica stadiilor mai avansate ale bolii, a fost mai rar evidențiată în studiul nostru, dar fiind durată relativ scurtă a bolii. Severitatea instabilității posturale a avut valori medii de  $0.57 \pm 0.08$  puncte pentru grupul I și  $0.40 \pm 0.07$ , respectiv, pentru grupul II, fără diferență statistică între grupuri ( $p > 0.05$ ).

Suma valorilor parametrilor din partea II și III a scalei UPDRS (care exprimă influența bolii asupra activităților cotidiene și examinarea motorie propriu-zisă, respectiv) este prezentată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Valorile scorului UPDRS II și III în grupurile cercetate

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, M±m	Grupul fără durere, II, n=67, M±m	p
Scor UPDRS II	$11.21 \pm 0.66$	$7.64 \pm 0.69$	<b>&lt;0.001</b>
Scorul motor (UPDRS III)	$27.65 \pm 1.59$	$22.64 \pm 1.47$	<b>&lt;0.05</b>
Scorul A sensibil la levodopa	$24.39 \pm 1.30$	$20.29 \pm 1.27$	<b>&lt;0.05</b>
Scorul B rezistent la levodopa	$3.26 \pm 0.38$	$2.34 \pm 0.37$	$>0.05$
Scala Schwab și England în off	$83.28 \pm 1.40$	$85.82 \pm 1.20$	$>0.05$

Astfel, pacienții cu sindrom algic cronic au avut activitățile vieții cotidiene semnificativ mai afectate decât pacienții fără durere ( $11.21 \pm 0.66$  puncte vs.  $7.64 \pm 0.69$ , respectiv,  $p < 0.001$ ). De asemenea, pacienții din grupul cu durere cronică au prezentat și un scor motor statistic relevant mai mare comparativ cu cei fără durere, scor care reflectă o severitate globală mai mare a bolii ( $27.65 \pm 1.59$  puncte vs.  $22.64 \pm 1.47$ , respectiv,  $p < 0.05$ ). Scorul A (sensibil la levodopa) a fost semnificativ mai mare în grupul cu durere cronică ( $24.39 \pm 1.30$  puncte) vs. grupul fără sindrom algic ( $20.29 \pm 1.27$ ) ( $p < 0.05$ ), dar nu și scorul rezistent la levodopa (B), care a avut tendința de a predomina la pacienții cu durere ( $3.26 \pm 0.38$  vs.  $2.34 \pm 0.37$ ), dar fără a atinge diferență statistică ( $p > 0.05$ ).

Analiza corelațiilor între intensitatea durerii și parametrii motorii (figurile 3.2 și 3.3) a evidențiat asocierea mai importantă cu intensitatea rigidității ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.001$ ) (figura 3.2) și asocierea minoră cu scorul motor total ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.01$ ) (figura 3.3), cu scorul A sensibil la levodopa ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.01$ ), cu scorul B rezistent la levodopa, ( $r = 0.22$ ,  $p < 0.01$ ), cu scorul de bradikinezie ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ ), dar nu și de tremor ( $r = -0.03$ ,  $p > 0.05$ ). Astfel, corelațiile intensității durerii cu parametrii de severitate ai bolii pot fi privite ca dovezi în favoarea legăturii fenomenului de durere la pacienții cu BP cu o degenerare dopaminergică mai sever exprimată.

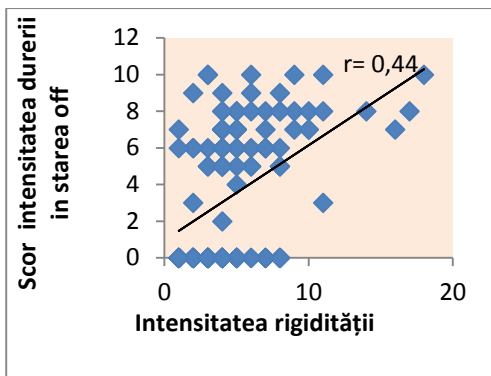


Fig. 3.2. Coeficientul de corelație ( $r_{xy}$ ) al intensității durerii în starea off (axa y) cu intensitatea rigidității (axa x)

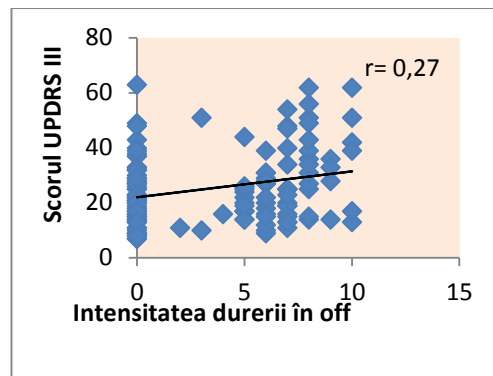


Fig. 3.3. Coeficientul de corelație ( $r_{xy}$ ) al intensității durerii în starea off (axa x) cu scorul motor UPDRS III (axa y)

Compararea pacienților conform **prezenței simptomelor non-motorii** a evidențiat că pacienții din grupul cu durere s-au caracterizat prin existența semnificativ mai frecvent a acuzelor cardiovasculare, acuzelor de somn și oboseală, de dispoziție și starea cognitivă, a acuzelor urinare, sexuale și diverse. La compararea scorurilor simptomelor non-motorii pentru fiecare domeniu separat între cele două grupuri nu au fost obținute diferențe semnificative pentru majoritatea dintre ele, cu excepția domeniului diverse. (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristica grupurilor după prezența și valorile scorurilor simptomelor non-motorii

Parametrul	Grupul I, n=73, (%)	Grupul II, n=67, (%)	$\chi^2$ p	Scorul SNM gr. I	Scorul SNM gr. II
Acuze cardiovasculare	35 (48%)	13 (19.4%)	12.62 <b>&lt;0.001</b>	2.65±0.31	3.15±0.50
Acuze somn/oboseală	66 (90.4%)	51 (76%)	5.2 <b>&lt;0.05</b>	7.75±0.91	7.13±0.75
Acuze dispoziție/starea cognitivă	67 (92%)	41(61%)	18.5 <b>&lt;0.001</b>	8.04±0.86	6.56±0.77
Probleme de percepție	4 (5.5%)	1 (1.5%)	1.6 >0.05	3.31±0.59	4.18±0.58
Probleme de atenție/memorie	35(48%)	27 (40%)	0.8 >0.05	4.61±0.36	4.45±0.43
Acuze gastro-intestinale	51 (70%)	37 (55%)	3.2 >0.05	5.25±0.64	6.78±0.75
Acuze urinare	56(76%)	41 (61%)	3.9 <b>&lt;0.05</b>	3.38±0.53	4.03±0.44
Acuze sexuale	50 (68.5%)	33 (49%)	5.4 <b>&lt;0.05</b>	10.02±0.66 ***	3.86±0.43
Acuze diverse	70 (96%)	30 (45%)	44.7 <b>&lt;0.001</b>	36.83±3.09 ***	22.10±2.19

Notă: \*-p<0.05, \*\*-p<0.01, \*\*\*-p<0.001; SNM-simptome non-motorii

Aceste rezultate indică că pacienții cu boala Parkinson și durere cronică prezintă un număr semnificativ mai mare de simptome non-motorii, deși, în majoritatea cazurilor, de intensitate comparabilă cu pacienții fără durere. Divergența existentă permite sugestia implicării și altor mecanisme, inclusiv psihologice, cum este somatizarea, în afară de cele structurale-neurodegenerative, în explicația acestei discrepante.

Rezultatele analizei **chestionarului de anxietate Spielberger** pentru anxietatea reactivă au arătat că valorile scorului de anxietate reactivă au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BP și sindrom algic, fiind de  $35.73 \pm 0.94$  puncte vs.  $31.77 \pm 0.86$  la pacienții fără sindrom algic ( $p < 0.01$ ). Scorul de anxietate de personalitate, de asemenea, a fost cu mult mai crescut la pacienții din grupul I vs. grupul II, constituind  $52.31 \pm 0.85$  vs.  $48.0 \pm 0.90$  ( $p < 0.001$ ).

Valoarea absolută a **scorului de depresie Beck** a relevat la pacienții cu BP și sindrom algic o cifră medie de  $9.49 \pm 0.64$  puncte, semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără durere- $6.31 \pm 0.51$  ( $p < 0.001$ ). Pentru pacienții cu durere cronică scorul de depresie Beck a prezentat o corelație moderată, dar semnificativă cu intensitatea mai mare a durerii în general, cât și în starea off ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.001$ ). Această corelație sugerează că interpretarea durerii doar ca o experiență senzorială poate fi insuficientă, iar includerea și aspectelor psihologice este necesară în vederea unor opțiuni suplimentare de tratament. Analiza corelațiilor între alți parametri și scorul de depresie a evidențiat existența unei tendințe de corelație pozitivă a acestuia cu o durată mai mare a bolii ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ ) și corelație negativă cu vârsta mai tânără la debutul bolii ( $r = -0.23$ ,  $p < 0.01$ ), iar asocierea moderată între scorul de depresie și scorul motor mai sever exprimat ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ) sugerează că mecanismele depresiei sunt parțial comune cu mecanismele dopaminergice, ce stau la baza semnelor motorii ale bolii.

### **3.2. Particularitățile calității vieții la pacienții cu boala Parkinson asociată cu durere cronică**

Analiza scorurilor obținute de pacienți conform chestionarului PDQ-39 (tabelul 3.3) a evidențiat diferențe statistic relevante pentru majoritatea aspectelor calității vieții (cu excepția stării cognitive și a comunicării), cu valori semnificativ mai mari (și respectiv, o calitate mai redusă a vieții) pentru pacienții cu BP și durere cronică.

Tabelul 3.3. Scorurile aspectelor calității vieții la pacienții din grupurile cercetate

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, M±m	Grupul fără durere II, n=67, M±m	p
Scor total	42±1.6	33±1.5	<0.001
Scor mobilitatea	45±2.7	35±2.5	<0.01
Scor activitățile cotidiene	48,6±2.6	40±2.1	<0.05
Scor bunăstare emoțională	50.6±1.8	44±1.7	<0.01
Scor stigmatizare	49±2.7	39±2.7	<0.05
Scor suportul social	17.6±2.5	8±2.05	<0.01
Scor starea cognitivă	30±2	29±1.6	>0.05
Scor comunicarea	24±2.3	18.5±2.5	>0.05
Scor disconfort corporal	56.5±1.7	25±1.2	<0.001

Pentru pacienții cu durere influența acesteia asupra calității vieții a fost reflectată prin corelația pozitivă moderată, dar semnificativă între scorul sumar al chestionarului PDQ-39 cu intensitatea durerii în general și în starea off ( $r=0.38$ ,  $p<0.001$ ).

### **3.3.Caracteristica clinică a fenomenului de durere cronică la pacienții cu boala Parkinson**

Grupul pacienților cu BP și durere cronică a inclus 73 de cazuri, 42 (57.5%) bărbați și 31 femei (42.5%). Intensitatea durerii în general a avut valori medii de  $6.76\pm 0.19$  puncte, intensitatea durerii în starea off- $6.67\pm 0.22$ , iar în starea on- de  $4.50\pm 0.39$  puncte, cu o durată medie a durerii de  $4.24\pm 0.50$  ani.

Durerea până la apariția semnelor motorii a fost menționată de 27 (37%) dintre pacienți; durerea concomitentă cu debutul semnelor motorii s-a observat la 5 (6.8%) pacienți, iar după apariția lor-în 32 (43.8%) cazuri. O minoritate de pacienți-2 (2.7%) au afirmat despre existența durerii până la apariția semnelor bolii și concomitentă cu acestea, în timp ce 5(6.8%) pacienți au semnalat-o atât până la apariția semnelor bolii, cât și după apariția lor. Durerea legată doar de complicațiile motorii a fost declarată de numai 2 (2.7%) pacienți. Conform legăturii topografice cu semnele parkinsoniene, la 30 (41.1%) pacienți durerea a fost localizată în aceeași regiune cu semnele respective, la 21 (28.8%) a avut localizare în altă regiune decât semnele motorii ale bolii, iar în 22 (30.1%) cazuri-în ambele regiuni.

O singură localizare a durerii a fost menționată de 12 (16.4%) pacienți, localizarea durerii în 2 regiuni ale corpului – de 24 (32.8%) pacienți, în trei regiuni-la 10 (13.7%), 4-5 regiuni-de 14 (19.2%), iar în 6 și mai multe regiuni – de 13 (17.9%) pacienți. Astfel, localizarea durerii în mai mult de 4 regiuni s-a constatat la o proporție importantă dintre pacienți (37.1%).

În cercetarea noastră numărul de dureri nu a corelat cu vârsta, vârsta la debut, durata bolii sau scorul UPDRS total, ci a corelat moderat cu severitatea rigidității ( $r=0.3$ ,  $p<0.001$ ), cu gradul de depresie ( $r=0.33$ ,  $p<0.001$ ) și cu numărul de simptome non-motorii ( $r=0.39$ ,  $p<0.001$ ).

Referitor la remediile pentru tratamentul durerii, 41% pacienți nu au administrat nicio medicație analgezică sau fizioterapie, 33% au folosit o singură metodă de tratament a durerii, 18% - două metode de tratament și numai 8%- trei și mai multe. Printre remediile medicamentoase și non-medicamentoase folosite de pacienții cu durere au fost enumerate următoarele: 33% au administrat antiinflamatoare nesteroidiene oral sau topic, 7% - analgezice simple, 10%-fizioterapie, 22%-masaj, 19%- levodopa, 1% - antidepressive și 8%-alte remedii.

Pentru identificarea factorilor predictivi dintr-o serie de variabile independente care să caracterizeze pacienții cu durere a fost efectuată analiza discriminantă pe trepte, iar importanța factorilor predictivi s-a bazat pe adăugarea treptată a variabilelor în analiză. Aceste variabile au fost de ordin demografic, variabile legate de parametrii motorii-scorul UPDRS total și componentele lui, stadiul Hoehn și Yahr; variabile legate de parametrii non-motorii ai bolii, scorul de depresie, cât și scorurile domeniilor calității vieții conform chestionarului PDQ-39. Astfel, metoda de selectare

a variabilelor pe trepte a identificat șapte variabile care au satisfăcut criteriul de semnificație  $p < 0.05$  și au fost incluse în modelul final (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Variabilele cu semnificație statistică incluse în analiza discriminantă pe trepte

Etapa	Variabile incluse	Variabile excluse	Wilks lambda							
			Statistic	df 1	df 2	df 3	F exact			
							Statistic a	df 1	df 2	p
1	Scor disconfort corporal PDQ 39		0.501	1	1	69	68.772	1	69	<0.001
2	Scor diverse al SNM		0.451	2	1	69	41.413	2	68	<0.001
3	Genul		0.413	3	1	69	31.740	3	67	<0.001
4	Scor dispoziția/starea cognitivă		0.376	4	1	69	27.332	4	66	<0.001
5	Distribuția rigidității		0.349	5	1	69	24.202	5	65	<0.001
6	Stadiul Hoehn și Yahr		0.283	6	1	69	27.010	6	64	<0.001
7	Încordare la debutul bolii		0.262	7	1	69	25.305	7	63	<0.001
8		Genul	0.272	6	1	69	28.575	6	64	<0.001
9	Toleranța la durere		0.256	7	1	69	26.128	7	63	<0.001

Notă: SNM-simptome non-motorii

Aceste variabile au fost următoarele: scorul de disconfort corporal de la chestionarul PDQ-39, scorul pentru domeniul diverse (care include și durerea) din scala de evaluare a simptomelor non-motorii, scorul pentru tulburări cognitive și de

dispoziție din aceeași scală, distribuția (localizarea) rigidității, stadiul Hoehn și Yahr, prezența acuzei de încordare la debutul bolii și toleranța afirmată la durere (pentru toate gradul de semnificație statistică  $p < 0.001$ ).

Coeficientul Wilks lambda indică semnificația funcției discriminante, iar variabilele enumerate în tabel contribuie toate la funcția discriminantă, deoarece toate au semnificație statistică ( $p < 0.001$ ). Astfel, caracteristicile enumerate mai sus au reprezentat factorii predictivi care permit clasificarea unui pacient nou în grupul cu durere cronică.

### **3.4. Caracteristica comparativă a parametrilor clinici conform fenotipului bolii**

Conform fenotipului bolii, pacienții au fost repartizați în trei grupuri: fenotipul cu predominarea tremorului - 30 (21.4%) pacienți (grupul I), fenotipul akinetico-rigid ce a constat din 55 (39.3%) pacienți (grupul II) și 55 pacienți (39.3%) cu forma mixtă a bolii (grupul III).

Grupurile respective s-au deosebit statistic semnificativ după criteriul de **existență a durerii** cronice, aceasta fiind prezentă mai frecvent în cazurile cu forma akinetico-rigidă a bolii (la 11 (37%) pacienți cu forma cu predominarea tremorului, la 36 (65%) pacienți cu forma akinetico-rigidă și la 26 (47%) pacienți cu forma mixtă,  $p < 0.05$ ). Durerea de tip musculo-scheletic a fost caracteristica statistic semnificativ mai frecventă la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii vs. celelalte două forme (fiind prezentă la 10 (33%) pacienți din grupul cu predominarea tremorului, la 31 (56%) cazuri din grupul akinetico-rigid vs. 19 (35%) cazuri din grupul mixt,  $p < 0.05$ ), la fel și durerea de tip distonic (absentă la fenotipurile tremorigen și mixt și prezentă doar la fenotipul akinetico-rigid în 4 cazuri (7%),  $p < 0.05$ ).

Starea off a fost semnificativ mai des menționată drept factor de agravare a durerii de către pacienții cu forma akinetico-rigidă de boală vs. celelalte forme (2 (7%) cazuri în grupul I vs. 15 (27%) în grupul II vs. 6 (11%) în grupul III,  $p < 0.05$ ), la fel și pentru ameliorarea durerii de către levodopa: la 4 (13%) pacienți din grupul cu predominarea tremorului vs. 18 (33%) din grupul akinetico-rigid vs. 7 (13%) din grupul mixt,  $p < 0.05$ .

O deosebire demografică după fenotip s-a observat referitor la **gen**, femeile predominând în grupul cu fenotipul mixt, iar bărbații în grupul cu fenotipul akinetico-rigid al bolii (20 (67%) bărbați și 10 (33%) femei în grupul I, 35 (64%) bărbați și 20 (36%) femei în grupul II și 24 (44%) bărbați și 31 (56%) femei în grupul III,  $p < 0.05$ ), ceea ce ar putea fi explicat prin existența diferențelor în severitatea bolii în dependență de gen.

Analiza parametrilor **motorii** conform părții III a scalei UPDRS în starea off nu a decelat valori semnificativ diferite între cele trei fenotipuri (25.53±2.66 puncte în grupul I vs. 25.94±1.84 în grupul II vs. 24.41±1.45 în grupul III,  $p > 0.05$ ).

**Evaluarea neuropsihică** a pacienților repartizați după fenotip a evidențiat că anxietatea reactivă a fost semnificativ mai mare la grupul cu fenotipul akinetico-rigid comparativ cu fenotipul cu predominarea tremorului și mixt (cu valori de 32.70±1.37 pentru grupul I, 36.56±1.07 pentru grupul II, 31.74±0.95 pentru grupul III,  $p_{1-2} < 0.05$ ,  $p_{1-3} > 0.05$ ,  $p_{2-3} < 0.01$ ) și dimpotrivă, grupurile respective nu s-au deosebit după scorul



anxietății de personalitate ( $48.50 \pm 1.65$  puncte pentru grupul I,  $51.63 \pm 1.03$  pentru grupul II și  $49.81 \pm 0.90$  pentru grupul III, pentru toate  $p > 0.05$ ).

Rezultatele testării psihometrice prin intermediul **chestionarului de depresie Beck** au evidențiat cele mai mari valori în grupul cu forma akinetico-rigidă a bolii, cu cifre de  $9.58 \pm 0.63$  puncte,  $6.90 \pm 1.19$  pentru grupul cu predominarea tremorului și  $6.94 \pm 0.59$  pentru grupul mixt ( $p_{1-2} < 0.05$ ,  $p_{1-3} > 0.05$ ,  $p_{2-3} < 0.01$ ).

Analiza **manifestărilor non-motorii** a arătat că fenotipurile s-au deosebit semnificativ atât după prezența simptomelor non-motorii, cât și după severitatea acestora. Domeniile pentru care au fost observate diferențe relevante au fost: acuze de dispoziție/starea cognitivă, probleme de percepție/halucinații, acuze gastrointestinale și acuze din domeniul diverse. Astfel, acuzele de dispoziție/ starea cognitivă au fost existente la 63% pacienți din grupul I, 89% din grupul II și 72% pacienți din grupul III ( $p < 0.05$ ), cu un scor mediu semnificativ mai mare la grupul II:  $5.31 \pm 0.81$  puncte pentru grupul I,  $9.87 \pm 1.08$  pentru grupul II și  $5.57 \pm 0.74$  pentru grupul III ( $p_{1-2} < 0.01$ ,  $p_{1-3} > 0.05$ ,  $p_{2-3} < 0.01$ ).

Problemele de percepție/halucinații au fost menționate exclusiv de fenotipul akinetico-rigid (0 % în grupul I și III și 9% în grupul II,  $p < 0.05$ ), iar acuzele gastrointestinale au predominat la pacienții din grupul II (prezente la 50% cazuri din grupul I vs. 76% din grupul II vs. 56% din grupul III,  $p < 0.05$ ), dar fără diferențe importante după valoarea scorului respectiv ( $4.60 \pm 0.54$  puncte la grupul I vs.  $4.95 \pm 0.45$  la grupul II vs.  $3.96 \pm 0.41$  la grupul III, pentru toate comparațiile  $p > 0.05$ ). Domeniile de atenție/memorie, simptomele urinare și sexuale s-au caracterizat prin prezența comparabilă la cele trei fenotipuri, cât și după scorul mediu obținut. Acuzele din domeniul diverse (ce include întrebări referitor la tulburări de miros, pierdere ponderală, durere și transpirații) au fost mai des menționate de pacienții cu fenotipul akinetico-rigid (50% din grupul I vs. 87% din grupul II vs. 67% din grupul III,  $p < 0.01$ ), existând și diferențe semnificative după scorul mediu al lor ( $9.53 \pm 1.45$  puncte pentru grupul I vs.  $9.41 \pm 0.87$  pentru grupul II vs.  $6.02 \pm 0.7$  pentru grupul III,  $p_{1-2} > 0.05$ ,  $p_{1-3} < 0.05$ ,  $p_{2-3} < 0.01$ ).

Analiza rezultatelor obținute conform **chestionarului de evaluare a calității vieții PDQ-39** a evidențiat că atât scorul total, cât și majoritatea aspectelor calității vieții sunt semnificativ mai compromise în cazurile cu fenotipul akinetico-rigid al bolii. Scorul total conform chestionarului PDQ-39 la pacienții din grupul I a constituit  $33.43 \pm 3.16$  puncte vs.  $42.61 \pm 1.87$  în grupul II vs.  $34.98 \pm 1.48$  în grupul III ( $p_{1-2} < 0.05$ ,  $p_{1-3} > 0.05$ ,  $p_{2-3} < 0.01$ ), fiind cel mai mare în grupul II. Celelalte diferențe statistice semnificative între grupuri au fost observate în domeniul de mobilitate, bunăstare emoțională, suport social, stare cognitivă, comunicare și disconfort corporal.

### **3.5. Rezultatele sonografiei transcraniene la pacienții cercetați**

În cercetarea curentă sonografia transcraniană a fost efectuată la 76 pacienți, 50 - din grupul cu durere cronică și 26 - din grupul fără durere. Nu au fost determinate diferențe statistice relevante în suprafața totală de hiperecogenitate la pacienții cu și fără sindrom algic cronic, aceasta fiind de  $0.11 \pm 0.014$  cm<sup>2</sup> în grupul I (cu durere) și de  $0.09 \pm 0.015$  cm<sup>2</sup> în grupul II. Suprafața de hiperecogenitate pe dreapta la pacienții cu durere a avut tendința de a fi mai mare decât la pacienții fără sindrom algic, fiind

de  $0.05 \pm 0.007 \text{ cm}^2$  vs.  $0.028 \pm 0.007 \text{ cm}^2$  ( $p=0.05$ ), iar pe stânga, respectiv de  $0.064 \pm 0.011 \text{ cm}^2$  și  $0.069 \pm 0.017 \text{ cm}^2$  ( $p>0.05$ ), ceea ce ar putea fi susținut prin teoria lateralizării emisferice în percepția durerii și localizarea spațială a stimulilor dureroși [14]. Suprafața totală de hiperecogenitate a prezentat o corelație minoră, dar relevantă cu durata bolii ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ), cu scorul motor UPDRS III ( $r=0.27$ ,  $p<0.05$ ), cu scorurile de bradikinezie ( $r=0.23$ ,  $p<0.05$ ) și rigiditate ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ), dar nu și de tremor ( $r=0.14$ ,  $p>0.05$ ).

#### 4. REZULTATELE STIMULĂRII TRANSCRANIENE ELECTRICE CU CURENT CONTINUU LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON ȘI DURERE CRONICĂ

Pacienții care au efectuat stimularea electrică transcraniană cu curent continuu au prezentat fenotipul cu predominarea tremorului în 5 cazuri, în 12 cazuri – fenotipul akinetico-rigid și în 3 cazuri- forma mixtă a bolii. Aceste două grupuri nu s-au deosebit după parametrii demografici, astfel, subiecții din grupul I (cu stimulare activă) au avut vârsta medie de  $58.1 \pm 5.7$  ani vs.  $56.5 \pm 3.5$  ani în grupul II (cu stimulare inactivă) ( $p>0.05$ ), vârsta la debutul bolii-  $53.8 \pm 6.8$  vs.  $53.6 \pm 4.6$  ani, durata bolii-  $4.3 \pm 2$  vs.  $2.9 \pm 2.3$  ani, stadiul Hoehn și Yahr-  $1.7 \pm 0.6$  vs.  $1.8 \pm 0.7$ , doza medie de levodopa -  $585 \pm 186$  mg vs.  $663 \pm 500$  mg și durata medie a tratamentului -  $14.4 \pm 23.8$  luni vs.  $14.5 \pm 25$  luni (pentru toate  $p>0.05$ ).

Conform tipului de durere prezentată pacienții au fost distribuiți astfel: 18 cazuri au avut durere musculo-scheletică, 9 – durere articulară, 5 cazuri-durere cu caracter de frigere, 1 caz de durere distonică și 3 cazuri de cefalee, în medie cu 2.2 tipuri de durere per pacient în grupul cu stimulare activă și 1.7 în grupul cu stimulare inactivă (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Tipurile de durere la pacienții care au efectuat stimularea electrică

Nr.	Tipul de stimulare	Tipul de durere	Nr.	Tipul de stimulare	Tipul de durere
1	Activă	DMS, DR	1	Inactivă	DMS
2	Activă	DMS, DA, DF	2	Inactivă	DMS
3	Activă	DMS	3	Inactivă	DMS
4	Activă	DA	4	Inactivă	DMS
5	Activă	DMS, DA, DF	5	Inactivă	DMS, DA
6	Activă	DMS, DA	6	Inactivă	DMS, DF
7	Activă	DMS, DA	7	Inactivă	DMS, DA
8	Activă	C	8	Inactivă	DMS, DA
9	Activă	DMS, DF, C	9	Inactivă	DMS, DR
10	Activă	DMS, DD, C	10	Inactivă	DMS, DA, DF

Notă: DMS-durere musculo-scheletică, DA-durere articulară, DF-durere cu caracter de frigere, DR-durere de tip radicular, DD-durere distonică, C-cefalee.

La acest grup de pacienți a fost cercetat pragul de durere la presiune cu ajutorul algometrului înainte de stimulare și după ultima ședință. Compararea pragului de durere în dependență de gen nu a evidențiat diferențe statistice semnificative pentru extremitatea superioară, au fost observate deosebiri doar pentru extremitatea

inferioară, cu un prag semnificativ mai mic la femei ( $453 \pm 204$  vs.  $609 \pm 146$  kPa/cm<sup>2</sup> la bărbați,  $p < 0.05$ ).

Analiza pragului la durere până la și după stimularea activă și în regim placebo nu a relevat deosebiri semnificative la extremitatea superioară, ci numai pentru extremitatea inferioară (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Diferențele în pragul la durere în funcție de tipul stimulării la extremitatea inferioară

Pragul de durere	Tendon ahilian dr.	Tendon ahilian st.	Fosa poplitee dr.	Fosa poplitee st.
Până la stimulare, n=20	$634 \pm 159$	$625 \pm 190$	$549 \pm 156$	$565 \pm 171$
După stimulare activă, n=10	$494 \pm 180$ *	$509 \pm 158$ *	$547 \pm 153$	$510 \pm 99$
După stimulare placebo, n=10	$498 \pm 129$ *	$460 \pm 166$ *	$477 \pm 154$	$457 \pm 178$

Notă: \* -  $p < 0.05$

Compararea efectului stimulării anodice a cortexului motor asupra intensității durerii în starea off a evidențiat o ameliorare a acesteia pe scala vizuală analogică ( $7.6 \pm 1.3$  puncte prestimulare vs.  $4.9 \pm 1.1$  poststimulare activă,  $p < 0.001$ ), dar fără efect statistic semnificativ pentru stimularea inactivă ( $7 \pm 1.3$  puncte prestimulare vs.  $6 \pm 1.1$  poststimulare,  $p > 0.05$ ). Astfel, rezultatele studiului curent au arătat un efect de ameliorare a durerii după stimularea transcraniană anodică a cortexului motor la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică, însoțit de scăderea pragului la durerea mecanică, date ce sunt în acord cu rezultatele despre ameliorarea durerii neuropatice și non-neuropatice după stimularea anodică în diferite afecțiuni. Scăderea pragului de durere la presiune observată în studiul curent ar putea reflecta deaferentața periferică, despre care se presupune că este implicată în patogenia manifestărilor algice [17, 25].

În ceea ce privește efectul stimulării transcraniane electrice cu curent continuu asupra semnelor motorii, scorurile de bradikinezie și de rigiditate au prezentat o tendință de ameliorare, dar fără a atinge semnificație statistică (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Evaluarea eficienței tratamentului prin stimulare electrică transcraniană în regim de stimulare activă vs. inactivă a cortexului motor

Parametrul	Evaluarea inițială stimul. activă	Evaluarea finală stimul. activă	Evaluarea inițială stimul. inactivă	Evaluarea finală stimul. inactivă
Intensitatea durerii în off (puncte SVA)	$7.6 \pm 1.3$	$4.9 \pm 1.1$ ***	$7 \pm 1.3$	$6 \pm 1.1$
Bradikinezia (puncte UPDRS III)	$11.6 \pm 6.4$	$10 \pm 4.9$	$10.2 \pm 5.2$	$9.3 \pm 4.3$
Rigiditatea (puncte UPDRS III)	$5.8 \pm 3.5$	$5.1 \pm 2.8$	$6 \pm 4.8$	$5.2 \pm 4.1$

Notă: \*\*\* -  $p < 0.001$ , SVA-scala vizuală analogică

Absența unui efect terapeutic pozitiv semnificativ asupra semnelor motorii observat în studiul nostru ar putea fi explicat prin numărul relativ mic de ședințe, despre care se cunoaște că este direct proporțional cu magnitudinea efectului terapeutic, cât și prin modalitatea de evaluare a bradikineziei (conform descrierilor scalei UPDRS în studiul dat vs. timpul de efectuare a unei serii de mișcări repetate în alte studii) [9, 16].

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### Concluzii:

1. Pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au prezentat legătură temporală și topografică a durerii cu semnele motorii ale bolii, predominarea durerii musculo-scheletice cu localizare în mai multe regiuni (în 37% cazuri) și absența (la 41% pacienți) a tratamentului analgezic. Variantele clinice ale sindroamelor algice au fost reprezentate de durerea de tip musculo-scheletic, durerea de tip radicular, durerea de tip distonic, durerea de frigere și cefaleea.
2. Vârsta tânără (57 ani), vârsta precoce la debutul bolii (53 ani) și un scor motor total și subscor A sensibil la levodopa semnificativ mai mari reflectă un grad de severitate a bolii mai avansat la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică comparativ cu pacienții fără sindrom algic.
3. La pacienții cu boala Parkinson și durere cronică intensitatea durerii a prezentat asocieri statistic veridice cu severitatea rigidității și bradikineziei, cu frecvența și intensitatea depresiei, iar numărul de dureri per pacient a fost asociat cu severitatea rigidității, cu gradul de depresie și cu numărul de simptome non-motorii, ceea ce sugerează implicarea mecanismelor dopaminergice și a fenomenului de somatizare în expresia clinică a acestor manifestări.
4. În studiul nostru pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au prezentat o deteriorare importantă a următoarelor aspecte ale calității vieții: motilitatea, activitățile vieții cotidiene, bunăstarea emoțională, stigmatizarea și suportul social.
5. La pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii a existat o frecvență mai mare a durerii cronice de tip musculo-scheletic și de tip distonic. Acești pacienți au prezentat și un grad de dizabilitate motorie mai avansat, cu predominarea subiecților de gen masculin, o severitate mai mare a simptomelor non-motorii somatice și afective cu o influență mai importantă asupra calității vieții comparativ cu pacienții cu fenotipurile cu predominarea tremorului și mixt ale bolii, ceea ce ar putea reflecta conceptul de heterogenitate clinică a bolii.
6. Studiul parametrilor neurosonografici a determinat o corelație pozitivă a suprafeței totale a hiperecogenității substanței negre cu durata bolii, cu scorul motor, cu scorul de bradikinezie și rigiditate, fiind argumente pentru asocierea hiperecogenității cu gradul de degenerare dopaminergică. La pacienții cu durere s-a observat o hiperecogenitate a substanței mai mare pe partea dreaptă a corpului, ceea ce ar putea reflecta rolul emisferei drepte în percepția stimulilor dureroși.
7. Factorii predictivi pentru existența durerii la pacienții cu boala Parkinson și pentru atribuirea apartenenței la grupul cu durere cronică au fost prezența acuzei de încordare la debutul bolii, distribuția rigidității, stadiul Hoehn și

Yahr, scorul de disconfort corporal din chestionarul PDQ-39, scorul pentru domeniul diverse din scala de evaluare a simptomelor non-motorii, scorul pentru tulburări cognitive și de dispoziție din aceeași scală, și toleranța la durere.

8. În cercetarea noastră în rezultatul stimulării transcraniene electrice cu curent continuu la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică s-a observat ameliorarea statistic semnificativă a intensității durerii și nesemnificativă a bradikineziei și rigidității, însoțite de scăderea pragului la durerea de presiune, care ar putea reflecta rolul deaferentației periferice în patogenia manifestărilor algice.
9. Problema științifică abordată în teză este analiza subiecților ce prezintă asocierea bolii Parkinson cu durere cronică care au demonstrat prezența unor particularități clinice motorii și non-motorii specifice acestor pacienți, ceea ce aprofundează viziunea contemporană referitor la durerea cronică în cadrul bolii Parkinson, permite realizarea diagnosticului diferențiat și tratamentului adecvat și deschide oportunități de studiu detaliat al unor aspecte necunoscute de mecanisme patofiziologice comune cu implicări terapeutice.

#### **Recomandări:**

1. Pentru pacienții cu boala Parkinson este recomandată evaluarea simptomelor non-motorii și a calității vieții cu ajutorul chestionarelor respective, deoarece scorurile acumulate sunt factori predictivi pentru existența durerii la acești pacienți.
2. În cazul prezenței acuzei la încordare musculară și distribuției generalizate a rigidității este recomandată evaluarea pacientului în vederea existenței durerii cronice.
3. Evidențierea faptului că pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au o rată mai mare a unor afecțiuni însoțite de durere cum sunt osteoartroza, osteoporoza și herniile de disc indică importanța evaluării acestor comorbidități la pacientul parkinsonian în contextul maladiei de bază.
4. Managementul durerii cronice la pacienții cu boala Parkinson necesită a fi activ și complex, cu aplicarea metodelor farmacologice (de ajustare a medicației dopaminergice, tratament analgezic și adjuvant, inclusiv cu antidepresive) și non-farmacologice (stimulare transcraniană electrică cu curent continuu) pentru a ameliora sindromul algic, semnele motorii și calitatea vieții.
5. Studiul respectiv sugerează un potențial terapeutic pentru stimularea electrică în vederea ameliorării durerii la pacienții cu BP.
6. Cercetările ulterioare ale durerii în cadrul bolii Parkinson necesită elucidarea atribuției tipului de durere-neuropată vs. nociceptivă și cercetarea efectului terapeutic al stimulării transcraniene electrice directe anodice și catodice asupra lor, cât și pentru semnele motorii pe un lot mai mare de pacienți.

#### **BIBLIOGRAFIE:**

1. Constantinescu A., Popa L., Muresanu D.F., Irimie A., Balanescu N.R. Clinical improvement and cortical adaptations after functional electrical stimulation in

- Parkinson's disease patients. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 2013, 12(2), p.265-273
2. Gavriiliuc M. Examenul neurologic. Editura Tipografia Sirius, 2012, 140 p.
  3. Groppa S. Heredodegenerescențe progresive ale encefalului. Chișinău, 2006, 296 p.
  4. Groppa S. Durerea—o problemă globală, multidisciplinară, actuală. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, nr. 4 (23), 2011, p.86-94
  5. Lacusta V. Stimularea transcraniană directă cu curent continuu. Chișinău, 2011, 203 p.
  6. Lisnic V., Gavriiliuc M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău, 1999. 40 p.
  7. Moldovanu I., Pavlic G. Impactul durerii cronice asupra calității vieții pacienților cu boala Parkinson. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2011, 1(29), p.131-136
  8. 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. Științe medicale*, 2009, nr 3 (22), p. 48-53
  9. Manea O., Pleșca S., Sangheli M. Impactul disfuncției articulației sacroiliace în durerea lombară. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”* 2012, 3(13), p.369-374
  10. Pascal O. Dezvoltarea asistenței de reabilitare neurologică în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2009, 3(22), p. 8-11
  11. Pavlic G. Sonografia transcraniană a substanței negre la pacienții cu boala Parkinson. În: *Medicina alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament* 2012, nr.17, p. 26-30
  12. Pavlic G. Variantele clinice ale sindroamelor algice în cadrul bolii Parkinson. *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, Chișinău, 2010, ediția a XI, vol. 3, p. 500-509
  13. Antal A et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:890–903
  14. Braak H et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:197-211
  15. Brefel-Courbon C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005, 20(12): 1557-1563
  16. Djaldetti R et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004, 62:2171-2175
  17. Fregni F. et al. (a). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2006, 54(12):3988–3998
  18. Fregni F et al (b). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1614-23
  19. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010, 25, Suppl 1, S98-103

20. Ha A, Jankovic J. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2012, 27 (4):485-491
21. Hughes AJ et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–870
22. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; (Suppl. 3):S1–S226
23. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001, 58:1611-1615
24. Kim JY et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1922
25. Negre-Pages L et al. Chronic pain in Parkinson disease: the cross-sectional French DoPaMiP study. *Mov Disord* 2008, 23 (10): 1361-1369
26. Soh SE, Morris M, McGinley J. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011,17:1-9
27. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag* 2009, 2(3): 339–352

## **LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI:**

### **Lucrări științifice**

- **Monografii colective:**

1. Moldovanu I., **Pavlic G.** Boala Parkinson: aspecte diagnostice și de tratament. Chișinău: Editura „Tipografia Centrală”, 2011, 260 p, ISBN 978-9975-78-945-5.

- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorie):**

2. 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. Științe Medicale*. Chișinău, 2009, nr 3 (22), p. 48-53, ISSN 1857-0011. Categoria B.

3. **Pavlic G.** Variantele clinice ale sindroamelor algice în cadrul bolii Parkinson. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2010, ediția a XI, vol. 3, p. 500-509. Categoria C.

4. Moldovanu I., **Pavlic G.** Impactul durerii cronice asupra calitatii vietii pacientilor cu boala Parkinson. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011, vol. 1(29), p.131-136, ISSN 1857-0011. Categoria B.

5. **Pavlic G.** Sonografia transcraniană a substanței negre la pacienții cu boala Parkinson. În: *Medicina alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament*. Chișinău, 2012, nr.17, p. 26-30, ISSN 1857-0844. Categoria B.

- **Articole în culegeri științifice de lucrări ale conferințelor naționale:**

6. **Pavlic G.**, Moldovanu I. Rolul testului acut cu levodopa în diagnosticul pozitiv al bolii Parkinson. În: *Materialele Conferinței Științifico-Practice ”Actualități în acordarea asistenței medicale”*, consacrate aniversării a 140 de ani de la fondarea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 2012, p.184-188.

• **Materiale/ teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):**

7. **Pavlic G.**, Moldovanu I., Odobescu S., Albu S. Mistakes at the beginning of Parkinson disease: report of clinical cases. In: Parkinsonism and Related Disorders. Amsterdam, the Netherlands, 2007, vol.13, suppl. 2, S38.
8. Albu S., Odobescu S., **Pavlic, G.**, Moldovanu I. The origin of pain phenomena in Parkinson disease. In: Parkinsonism and Related Disorders. Amsterdam, the Netherlands, 2007, vol. 13, suppl. 2, S41-42.
9. Albu S., Odobescu S., **Pavlic G.**, Moldovanu I. Pain and depression in Parkinson disease. In: European Journal of Neurology. Brussels, Belgium, 2007, vol. 14, Suppl. 1, p.197.
10. **Pavlic G.** Variantele clinice ale sindroamelor algice în cadrul maladiei Parkinson. În: Materialele Simpozionului XI al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău. Iași, România, 2009, p.28.
11. **Pavlic G.**, Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L., Corcea G. A primary torsion dystonia phenotype with substantia nigra hyperechogenicity. In: Movement Disorders. Paris, France, 2009, vol. 24, Suppl. 1, p. 116.
12. **Pavlic G.**, Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L. A clinical study of pain symptoms in Moldavian Parkinson disease patients. In: Parkinsonism and Related Disorders. Miami Beach, USA, 2009, vol. 15, suppl.2, S69-S70.
13. **Pavlic G.**, Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L., Corcea G. Health related quality of life in Moldavian Parkinson disease patients. In: Movement Disorders. Glasgow, Scotland, 2010, vol. 25, suppl. 3, P29.06, p.703.
14. **Pavlic G.**, Moldovanu I. Could pain be a reason for misdiagnosis of Parkinson disease? In: Movement Disorders. Dublin, Ireland, 2012, vol. 27, Suppl. 1, S 516.
15. Diaconu N., **Pavlic G.** The overall burden of non motor symptoms in Moldavian Parkinson disease patients. In: Movement Disorders. Dublin, Ireland, 2012, vol. 27, Suppl. 1, S 505.
16. Alexeev M., **Pavlic G.**, Moldovanu I. Psychogenic parkinsonism in a general neurology clinic. In: Movement Disorders. Dublin, Ireland, 2012, vol. 27, Suppl. 1, S 372.
17. **Pavlic G.**, Moldovanu S., Odobescu S., Rotaru L. Is persistent tardive dystonia a worth price to pay for? In: Parkinsonism and Related Disorders. Schanghai, China, 2012, vol. 18, suppl. 2, S64.
18. **Pavlic G.**, Moldovanu I., Diaconu N., Grosu O. Is pain more frequent in the akinetic-rigid phenotype of Parkinson disease? In: Movement Disorders. Sydney, Australia, 2013, vol. 28, suppl. S1, S311.
19. Diaconu N., **Pavlic G.**, Moldovanu I., Guranda C., Grosu O. Movement disorders as the setting scene for neurosyphilis. In: Movement Disorders. Sydney, Australia, 2013, vol. 28, suppl. S1, S 256.
20. Alexeev M., **Pavlic G.**, Moldovanu I., Diaconu N. Non motor symptoms differences according to Parkinson's disease phenotype. In: Journal of the Neurological Sciences. Vienna, Austria, 2013, vol. 333, Suppl.1, e93.

**ADNOTARE**

**Gabriela Pavlic**



**“Variantele clinice și unele aspecte patogenice ale manifestărilor algice în boala Parkinson (studiu clinic, fiziologic)”**

**Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015**

Lucrarea conține introducere, două capitole de rezultate proprii și discuții, concluzii și recomandări, bibliografie din 252 titluri, 5 anexe, 131 pagini de text de bază, 29 de figuri și 42 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 20 lucrări științifice.

**Cuvintele-cheie:** durere cronică, boala Parkinson, deficit dopaminergic, stimulare electrică.

**Domeniul de studiu:** neurologie.

**Scopul și obiectivele tezei:** evidențierea particularităților și corelațiilor între caracteristicile clinice la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică și a efectului tratamentului prin stimulare electrică cu curent continuu asupra durerii și semnelor motorii.

**Noutatea și originalitatea lucrării:** S-a stabilit că durerea cronică în BP corelează cu severitatea clinică a bolii; a fost susținută ipoteza deficitului dopaminergic în patogenia durerii și s-a stabilit efectul terapeutic pozitiv al stimulării transcraniene electrice cu curent continuu asupra sindroamelor algice în BP.

**Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv.** Problema științifică abordată în teză este analiza subiecților cu boala Parkinson ce prezintă asocierea cu durere cronică și la care s-a demonstrat prezența unor particularități clinice de corelare a durerii cu severitatea semnelor motorii și non-motorii, cu predominare la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid cu un deficit dopaminergic mai avansat. A fost constatată eficacitatea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu pentru ameliorarea sindromului algic în cadrul bolii Parkinson.

**Semnificația teoretică a studiului.** Rezultatele cercetării extind cunoștințele existente despre durerea cronică în boala Parkinson. Studiul a oferit argumente pentru ipoteza dopaminergică în patogenia durerii; s-a confirmat conceptul de heterogenitate clinică a bolii prin asocierea variabilelor legate de durere și a parametrilor motorii mai sever exprimați cu fenotipul akinetico-rigid al bolii.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** S-a stabilit importanța evaluării sistematice a pacienților cu BP pentru depistarea activă a manifestărilor algice; au fost evidențiați factorii predictivi pentru existența durerii în baza unor variabile clinice definite. Tratamentul aplicat la pacienții cu durere prin stimulare electrică a evidențiat ameliorarea durerii și poate fi o metodă suplimentară utilă în managementul complex al acestor pacienți.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Secția Consultativă, Secția de Cefalee și Tulburări Vegetative a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Catedra de neurologie a USMF „N. Testemițanu”, Clinica Universitară Neuronova-plus.

**АННОТАЦИЯ**

## **Павлик Габриела**

### **Клинические варианты и патогенетические аспекты болевых проявлений при болезни Паркинсона (клиническое, физиологическое исследование)**

**Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинев, 2015**

Работа изложена на 131 страницах печатного текста, состоит из введения, 2 глав собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 248 источников, 5 приложений и включает 42 таблицы, 29 рисунков. Результаты исследования напечатаны в 20 научных работах.

**Ключевые слова:** хроническая боль, болезнь Паркинсона, дофаминергическая недостаточность, транскраниальная электрическая стимуляция.

**Область исследования:** неврология.

**Цель и задачи исследования:** изучение специфики клинических проявлений и корреляций между клиническими параметрами у пациентов с болезнью Паркинсона и хронической болью, также изучение влияния транскраниальной электрической стимуляции на двигательные проявления и на боль.

**Новизна исследования:** хроническая боль при болезни Паркинсона коррелирует с клинической тяжестью болезни, подтверждая дофаминергическую гипотезу в патогенезе боли. Также было установлен положительный терапевтический эффект транскраниальной электрической стимуляции на болевые проявления.

**Решенная научная задача:** исследование определило, что хроническая боль при болезни Паркинсона коррелирует с тяжестью двигательных и недвигательных проявлений, преобладает при акинетико-ригидной форме, с более выраженном дофаминергическом дефицитом.

**Теоретическое значение:** результаты исследования расширяют существующие знания о хронической боли при болезни Паркинсона в согласии с дофаминергической теорией и концепцией гетерогенности форм заболевания.

**Прикладное значение:** была установлена значимость систематической оценки пациентов с болезнью Паркинсона на предмет хронической боли. Транскраниальная электрическая стимуляция показала улучшение интенсивности боли и может быть использована при комплексном лечении этих пациентов.

**Внедрение научных результатов:** Институт Неврологии и Нейрохирургии, кафедра неврологии ГУМФ „Н. Тестемицану”, Университетская Клиника Неуронова-Плюс.

**SUMMARY**  
**Gabriela Pavlic**

## **“Clinical variants and pathogenic aspects of pain manifestations in Parkinson s disease (clinical, physiological study)”**

**Thesis for PhD degree in medical sciences.** Chisinau, 2015

The work consists of introduction, two chapters of personal results and discussions, conclusions and recommendations, 248 references, 5 attachments, 131 pages of main text, 29 figures, and 42 tables. Research results' have been published in 20 scientific works.

**Key-words:** chronic pain, Parkinson disease, dopaminergic deficit, transcranial electrical direct current stimulation.

**Field of study:** neurology.

**Aim and objectives of the study:** to determine characteristics and correlations of clinical parameters in Parkinson disease (PD) patients' with chronic pain and the effect of transcranial direct current stimulation on pain and motor signs.

**Novelty and originality of the study:** it has been shown that chronic pain in PD is associated with clinical disease severity; the dopaminergic hypothesis was confirmed in the pathogeny of pain in this disorder; the positive therapeutic effect of transcranial direct current stimulation on pain in Parkinson disease has been proved for the first time.

**The scientific problem solved in the field.** The study results determined the correlation of pain with the severity of motor and non-motor disease's features, with predominance for the akynetic-rigid phenotype, with more advanced dopaminergic deficit.

**Theoretical significance.** The data presented in this study expand and offer a deeper understanding of chronic pain in Parkinson disease. The study offered arguments in favor of dopaminergic deficit for pain origin; the concept of clinical heterogeneity, based on association of pain variables with more severe motor features for the akynetic-rigid phenotype, has been confirmed.

**The practical value** consisted in determining the importance of active pain assessment in PD; there were also established the predictive factors for pain existence based on a defined set of clinical variables. The method of transcranial direct current stimulation was shown to be effective for pain improvement and might be an alternative treatment option in the complex management of this disorder.

**Implementation of scientific results:** Institute of Neurology and Neurosurgery, Chair of Neurology at State Medical and Pharmaceutical University „N. Testemițanu”, University Clinic Neuronova-plus.

## **LISTA ABREVIERILOR**

**AP** - anxietate de personalitate  
**AR** - anxietate reactivă  
**BP** - boala Parkinson  
**DA** - durerea articulară  
**DD** - durerea de tip distonic  
**DF** - durerea cu caracter de frigere  
**DMS** - durerea musculo-scheletică  
**DR** - durerea radiculară  
**Fenotip AR** – fenotip akinetico-rigid  
**Fenotip T** – fenotipul cu predominarea tremorului  
**IRM** – imagerie prin rezonanță magnetică  
**L-dopa** – levodopa  
**MMSE** – scala de examinare a statusului mintal (din engl. Mini Mental State Examination)  
**MPTP** - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridine  
**PDQ-39** - Chestionarul de evaluare a calității vieții -39 (din engl. Parkinson Disease Questionnaire 39)  
**SESNM** - scala de evaluare a simptomelor non-motorii  
**SN** - substanța neagră  
**SNM** - simptome non-motorii  
**SPECT** – tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni (din engl. single photon emission computed tomography)  
**Starea off** - perioada în care predomină simptomatologia parkinsoniană de bază  
**Starea on** - perioada de efect benefic al levodopei, care domină semnele parkinsoniene  
**SVA** - scala vizuală analogică  
**TEP** - tomografie prin emisie de pozitroni  
**UPDRS** – scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (din engl. Unified Parkinson Disease Rating Scale)

**GABRIELA PAVLIC**

**VARIANTELE CLINICE ȘI UNELE ASPECTE PATOGENICE ALE  
MANIFESTĂRILOR ALGICE ÎN BOALA PARKINSON  
(studiu clinic, fiziologic)**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 00.00.0000

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: ...

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj ... ex...

Comanda nr. ....

---

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit autoreferatul