

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific	_____	Ion Moldovanu doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Consultant științific	_____	Vovc Victor doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Autor:	_____	

CHIȘINĂU 2015

© Pavlic Gabriela, 2015

CUPRINS	
ADNOTARE (în limbile română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	9
1. ABORDĂRI MODERNE ÎN DOMENIUL BOLII PARKINSON	16
1.1. Concepte actuale în etiologia, patogenia și diagnosticul bolii Parkinson.....	16
1.2. Patogenia parkinsonismului conform modelului de funcționare al ganglionilor bazali.....	22
1.3. Semnele motorii ale bolii Parkinson și complicațiile tratamentului.....	23
1.4. Evaluarea clinică și imagistică a pacienților cu boala Parkinson.....	27
1.5. Durerea cronică – un aspect important al manifestărilor non-motorii în boala Parkinson..	29
1.6. Premisele pentru utilizarea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu.....	38
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	40
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU.....	42
2.1. Caracteristica generală a grupurilor de studiu	42
2.2. Metodele de cercetare.....	43
2.3. Concluzii la capitolul 2.....	52
3. STUDIUL PARAMETRILOR CLINICI LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON ȘI DURERE CRONICĂ.....	53
3.1 Caracteristica comparativă a grupurilor cercetate conform parametrilor socio-demografici..	53
3.2. Caracteristica comparativă conform parametrilor clinici la pacienții din grupurile cercetate.	55
3.3. Caracteristica clinică a fenomenului de durere cronică la pacienții cu boala Parkinson.....	73
3.4. Particularitățile comorbidităților la pacienții cu boala Parkinson și sindrom algic.....	88
3.5. Rezultatele analizei discriminante.....	91
3.6. Caracteristica comparativă a parametrilor clinici conform fenotipului bolii.....	94
3.7. Caracteristica comparativă a parametrilor clinici la pacienții repartizați în funcție de gen.	113
3.8. Rezultatele sonografiei transcraniene la pacienții cercetați.....	117
3.9. Concluzii la capitolul 3.....	119
4. REZULTATELE STIMULĂRII TRANSCRANIENE ELECTRICE CU CURENT CONTINUU LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON ȘI DURERE CRONICĂ.....	121
4.1. Caracteristica pacienților care au efectuat procedura de stimulare.....	121
4.2. Efectul stimulării electrice asupra durerii și semnelor motorii.....	123

4.3. Concluzii la capitolul 4.....	127
CONCLUZII GENERALE Ș I RECOMANDĂRI.....	128
BIBLIOGRAFIA.....	131
Anexa 1.Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson – UPDRS.....	147
Anexa 2.Scala de evaluare a simptomelor non-motorii în boala Parkinson.....	157
Anexa 3.Chestionarul de evaluare a calității vieții în boala Parkinson- PDQ-39.....	162
Anexa 4.Caracteristici demografice ale pacienților cu boala Parkinson.....	164
Anexa 5. Acte de implementare în practică ale rezultatelor științifice	165
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	168
CV-ul AUTORULUI.....	169

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 transcraniană 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. Analiza subiecților cu boala Parkinson și durere cronică 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.

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 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 252 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, 252 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)

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Boala Parkinson este o maladie cronică neurodegenerativă, caracterizată prin prezența semnelor predominant motorii (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 [182]. O viziune inovativă asupra mecanismelor patogenetice ale bolii a apărut în literatură datorită ipotezei lui Braak și coautorilor săi, conform căreia procesul patologic debutează extranigral la nivelul nucleelor trunchiului cerebral și se extinde progresiv până la substanța neagră, structurile limbice subcorticale și cortexul cerebral în stadiile finale ale bolii, această evoluție ascendentă și multisistemică explicând și manifestările non-motorii ale maladiei [24, 26]. Simptomele non-motorii sunt prezente practic la toți pacienții cu BP, indiferent de vârstă, stadiul bolii și durata ei [10, 139]. Odată cu progresarea maladiei, acestea devin de o importanță clinică majoră, fiind determinantele principale de dizabilitate și scăderea calității vieții [10].

Durerea a fost descrisă ca un fenomen în boala Parkinson de însuși James Parkinson, cât și de succesorii săi, însă caracterul și originea acesteia rămân a fi neclare până în prezent. Cercetările recente clinice, experimentale și imagistice au avansat considerabil cunoștințele despre patogenia bolii în general, dar mecanismele ce stau la baza fenomenelor algice în BP rămân a fi mai puțin bine definite [160, 161]. Ganglionii bazali au fost suspectați de mult timp de a fi implicați în mecanismele algice, deoarece este clar că semnalele nociceptive aferente ajung la mai multe componente ale acestui masiv complex nuclear. Încă din 1995 Chudler și Dong au conchis că există dovezi pentru un rol posibil al ganglionilor bazali în mai multe dimensiuni ale fenomenului de durere, în particular senzitiv-discriminativă, afectivă, cognitivă și în modularea informației nociceptive [41]. Studiile in vivo au sugerat o segregare funcțională a ganglionilor bazali în procesarea durerii, cu implicarea striatului ventral în aspectele emoționale ale procesării algice și a striatului dorsolateral - în aspectele senzitiv-discriminative [19, 201]. Argumentele despre rolul dopaminei – mediatorul major al ganglionilor bazali - în fenomenul durerii au fost prezentate și de studiile despre disfuncția acestui sistem în diverse stări algice, cum sunt sindromul gurii arzânde, fibromialgia și sindromul picioarelor neliniștite [243]. În literatură există rapoarte și despre efectul analgetic al levodopei în alte cauze de durere, de exemplu în polineuropatia diabetică dureroasă, efectul antinociceptiv al acesteia fiind presupus a fi mediat de receptori de tip D₂ [56, 220].

Importanța fenomenului algic în tabloul clinic al maladiei este determinată, în primul rând, de frecvența înaltă a durerii în populația acestor pacienți, cu cifre variind de la 46% la 83% [13, 79], dar și de faptul că simptomele inițiale de debut ale bolii pot fi prezentate exclusiv în termeni non-motorii, cele mai frecvente fiind durerea (15%), tulburările urinare (3.9%) și anxietatea sau depresia (2.5%) [159].

Multiple studii indică că durerea în BP, indiferent de originea sa, este adesea insuficient recunoscută și tratată. Într-un studiu recent 85% dintre 123 de pacienți sufereau de durere în săptămâna precedentă și 50% au raportat că durerea a fost moderată sau chiar a dominat ziua întreagă, iar la o parte dintre acești indivizi simptomele algice devin suficient de severe pentru a umbri chiar semnele motorii ale maladiei [121].

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 [72, 176]. Totuși, durerea rămâne deseori nerecunoscută, chiar și de medicii cu experiență, fiind estimat că rămâne nedeclarată de 40.5% dintre pacienți [37]. Chiar și în ghidurile de tratament recente elaborate de Academia Americană de Neurologie și în revista literaturii despre tratamentele simptomelor non-motorii bazate pe dovezi, elaborată de Societatea de Tulburări Extrapiramidale, durerea nu a fost nici menționată în aspect de tratament [203, 251].

Debutul durerii la pacienții cu boala Parkinson poate fi variabil: 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 [46, 215, 225]. 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.

Printre factorii asociați cu durerea în BP au fost enumerați genul feminin, gradul de severitate a bolii, depresia și vârsta mai tânără a pacienților [13, 52, 248]. Aceste date nu sunt totuși uniforme, existând și studii care au raportat lipsa asocierii între durere și vârstă, gen, durata bolii, stadializarea Hoehn și Yahr, depresie și anxietate [121, 128]. 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 de tratament durerea este o componentă insuficient recunoscută și nu totdeauna adecvat tratată a BP [151]. Studiile de prevalență a durerii au arătat că până la 50% dintre pacienți nu primesc niciun tratament pentru durere, fie medicamentos sau prin metode fizice [13]. De fapt, tratamentul durerii în BP este încă unul controversat. Levodopa ameliorează durerea la unii, dar nu la toți pacienții în stadiile inițiale ale bolii [49]. La o parte dintre pacienți durerea persistă fără legătură cu starea on sau off, în pofida unei terapii ajustate. Rezultatele promițătoare de micșorare a durerii după stimularea cerebrală profundă sunt accesibile pentru o minoritate de pacienți din motivul disponibilității reduse a intervenției respective [76, 133]. 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 [53, 70]. Stimularea transcraniană cu curent continuu este o altă modalitate de stimulare cerebrală cu efecte de modulare a excitabilității corticale [155]. Există dovezi că stimularea transcraniană electrică cu curent continuu facilitează recuperarea motorie după ictus, ameliorează durerea în fibromialgie [67] 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 [15, 69, 134]. 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 în contextul mecanismelor patogenetice existente.

Astfel, **scopul studiului** respectiv 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.

3. Studiarea corelațiilor dintre parametrii clinici și indicii de hiperecogenitate 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. Drept suport metodologic și teoretico-științific pentru studiul dat 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 în final - structurile subcorticale și cortexul cerebral [24]. Interpretarea rezultatelor a fost ghidată de studiile recente care expun datele contemporane referitor la rolul ganglionilor bazali în procesul de nocicepție [19, 29, 41, 230]. 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 [103, 104]. 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 [51, 212]. 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 recente care susțin ipoteza deficitului dopaminergic în patogenia manifestărilor algice în BP și procesarea anormală a informației nociceptive la acești pacienți [29, 88, 111, 151, 192]. 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 semistructurat 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 [58, 62, 122, 139, 196].

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 gravitatea clinică a bolii: se observă la pacienții de vârstă tânără, cu parametrii motorii și non-motorii sever exprimați.

- S-a constatat că printre pacienții cu BP și durere cronică predomină persoanele cu fenotipul akinetico-rigid al bolii, care se caracterizează printr-un grad avansat de severitate a bolii.
- Pentru prima dată s-a stabilit efectul terapeutic pozitiv al stimulării transcraniene electrice 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 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 corelare 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 fost stabilită importanța 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. 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 electrice transcraniene 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 în practică. Principiile de diagnostic și tratament ale pacienților cu boala Parkinson în asociere cu durere cronică au fost implementate în practica medicală a secției Consultativă și secției Cefalee și Tulburări Vegetative ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova; a Catedrei Neurologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”; a Clinicii Universitare Neuronova-plus (anexa 5).

Aprobarea rezultatelor studiului. 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 „Nicolae 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 9-14.12.2007; Congresul al XVIII Mondial de Parkinsonism și Afecțiuni Înrudite, Miami Beach, SUA, 13-16.12.2009, Congresul al II Mondial consacrat bolii Parkinson, Glasgow, Scoția, 28.09-1.10.2010; Congresul al VII consacrat Manifestărilor Non-motorii în boala Parkinson, Barcelona, Spania, 7-11.12.2010; Congresul al XVI Anual al Societății de Tulburări Extrapiramidale (Movement Disorders Society), Dublin, Irlanda, 16-21.06.2012, Congresul al XVII Anual al Societății de Tulburări Extrapiramidale, Sydney, Australia, 16-20 iunie, 2013; Congresul al XXI Mondial de Neurologie, Viena, Austria, 21-26 septembrie 2013.

Publicații la tema tezei. 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.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 131 pagini 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.

Capitolul 1. Analiza situației în domeniul de cercetare. În acest capitol sunt prezentate datele literaturii de specialitate despre boala Parkinson, ipotezele recente în etiopatogenia ei, patogenia parkinsonismului în lumina conceptului nou 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, rezultatele

cercetărilor despre neurofiziologia percepției algice în boala Parkinson, factorii de risc și clasificarea durerii în cadrul bolii, cât și tratamentul durerii în cadrul acestei afecțiuni.

Capitolul 2. Materiale și metode de studiu. În acest capitol se descrie eșantionul de studiu, perioada și instituția în care a avut loc cercetarea. Se stipulează criteriile de includere și excludere din studiu. Se expune detaliat metodologia cercetării și parametrii evaluați.

Capitolul 3. Studiul parametrilor clinici la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică. În acest capitol sunt prezentate rezultatele analizei comparative la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică conform parametrilor socio-demografici, clinici și paraclinici. Sunt expuse datele parametrilor motorii și non-motorii și particularitățile calității vieții la acești pacienți, repartizați în funcție de prezența durerii, în funcție de fenotip și de gen. De asemenea, sunt relatate caracteristica generală a fenomenului de durere la pacienții cu BP și caracteristica separată a variantelor clinice de durere cronică, particularitățile comorbidităților evaluate, sunt expuse rezultatele analizei discriminante pentru evidențierea factorilor asociați cu prezența durerii. Acest capitol demonstrează că prezența durerii cronice corelează cu un deficit dopaminergic mai pronunțat, evidențiat prin severitatea semnelor motorii și a parametrilor non-motorii, inclusiv neuropsihici. De asemenea, durerea cronică este asociată cu fenotipul akinetico-rigid al bolii și are un impact considerabil asupra calității vieții.

Capitolul 4. Rezultatele stimulării electrice transcraniene cu curent continuu la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică. În acest capitol sunt expuse rezultatele stimulării la un grup de 20 de pacienți cu sindrom algic, dintre care 10 pacienți cu stimulare anodică activă a cortexului motor primar și 10 pacienți în regim placebo. În cercetarea curentă a fost observată eficacitatea metodei de stimulare transcraniană electrică anodică cu curent continuu a cortexului motor asupra durerii la pacienții cu boala Parkinson, însoțită de scăderea pragului de durere mecanică la extremitatea inferioară. Ameliorarea semnelor motorii sub acțiunea stimulării electrice nu a atins semnificație statistic. Studiul respectiv sugerează un potențial terapeutic pentru stimularea electrică în vederea ameliorării durerii la pacienții cu BP.

1. ABORDĂRI MODERNE ÎN DOMENIUL BOLII PARKINSON

1.1. Concepte actuale în etiologia, patogenia și diagnosticul bolii Parkinson

Definiția sindromului parkinsonian și a bolii. Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă cronică progresivă cu un debut treptat, caracterizată prin prezența simptomatologiei predominant motorii (bradikinezie, tremor de repaos, rigiditate și instabilitate posturală). Tulburările motorii tardive cum sunt căderile, blocurile motorii, dificultățile de vorbire și de deglutiție, în asociere cu numeroase simptome non-motorii, reprezintă una dintre cele mai dificile provocări pentru medicul curant. Prognosticul rezervat al acestei maladii în aspect de dizabilitate pe termen lung este argumentat de datele recente ale unor studii prospective de observare de durată îndelungată (14 -15 ani) care prezintă informații importante despre evoluția maladiei. În stadiile finale ale bolii morbiditatea semnificativă este condiționată în principal de căderi, de tulburări vegetative, disfagie, demență și halucinații, toate fiind mai puțin sensibile la tratamentul existent [94].

Primele informații despre maladia Parkinson pot fi găsite la civilizația 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 septagenarul rege Nestor. Descrierea formală a bolii îi aparține lui James Parkinson, medic londonez care în 1817 a publicat anamneza și tabloul clinic al bolii ce îi poartă acum numele. Un aport considerabil îi revine și lui Jean Martin Charcot, părintele neurologiei, care a adăugat la descrierea maladiei expresia feței ca de mască, deformarea articulațiilor (care îi poartă acum numele), a deosebit formele akinetico-rigide ale bolii și a introdus tratamentul cu alcaloidul hioscina (sau scopolamina), care a fost utilizat până la introducerea levodopei. Modificările biochimice ce stau la baza maladiei au fost identificate în anii 1950-1960, în mare parte datorită lucrărilor savantului suedez Arvid Carlsson, care a demonstrat că dopamina este un neurotransmițător cerebral, devenind în 2000 împreună cu Eric Kandel și Paul Greengard laureați ai Premiului Nobel.

O realizare majoră în înțelegerea conceptului de parkinsonism a fost și identificarea substratului lezional cerebral, datorită eminentului savant rus Constantin Tretiakoff, subiectul tezei sale de doctor în științe fiind descrierea degenerării substanței negre a lui Sommering în cazurile de parkinsonism. Un aport considerabil în progresul cunoștințelor științifice despre această maladie l-au adus iluștri cercetători ca Hornykiewicz O., primul care a introdus levodopa în tratament, Hoehn, Yahr, Fahn S, Lees A, Rascol O, Olanow CW, Goetz C, B. Л. Голубев, А. Вейн, Я. И. Левин ș.a. Realizările științifice din ultimile patru decenii, cum sunt recunoașterea numeroaselor verigi patogenetice, identificarea formelor cu transmitere genetică și a unui număr

mare de gene implicate, introducerea levodopei în tratamentul bolii au contribuit la avansarea considerabilă a cunoștințelor științifice în acest domeniu.

Însă în practica generală medicinei deseori se confruntă cu dificultăți în constatarea și examinarea pacienților cu sindroame parkinsoniene. Pentru depășirea acestora un prim pas este respectarea definiției unanim acceptate a termenului de *parkinsonism*, care prevede prezența obligatorie a *bradikineziei* și cel puțin una dintre următoarele:

- rigiditate
- tremor de repaos
- și instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări vestibulare, cerebeloase, vizuale sau proprioceptive [97].

Sindromul parkinsonian are trei grupuri de cauze în etiologia sa, pe prim plan fiind BP idiopatică (rata parkinsonismului idiopatic fiind considerată cea mai prevalentă în populație, până la 84% din toate cazurile), cauze secundare (iatrogene, vasculare, posttraumatice, postencefalitice, toxice, metabolice și alte cauze rare) și parkinsonismul “plus” sau atipic, când este prezentă asocierea cu alte sindroame neurologice de tip piramidal, cerebelos, cognitiv, distonie, dereglări ale motilității oculare ș. a. (de exemplu, atrofia multisistemică, paralizia supranucleară progresivă, boala cu corpi Lewy, degenerescența cortico-bazală, maladia Alzheimer în stadiile tardive etc.) [97].

Cu toate că diagnosticul clinic al BP pare a fi simplu la prima vedere, cunoașterea și respectarea criteriilor de diagnostic care se bazează pe studii clinico-morfologice importante permite evitarea erorilor în managementul acestor pacienți [97, 98]. Aceste criterii sunt importante și prin faptul că permit medicului practician să excludă boala Parkinson idiopatică în prezența semnelor de alertă, cum sunt apariția demenței sau a tulburărilor posturale precoce, căderile în primii 3 ani de evoluție, dereglările motilității oculare cu paralizia supranucleară a privirii, semne piramidale sau cerebeloase, semne de insuficiență vegetativă periferică precoce și lipsa răspunsului la terapia cu levodopa.

În practica cotidiană există, însă, numeroase situații clinice când diagnosticul corect nu este recunoscut sau este determinat eronat: vârsta avansată, prezența tulburărilor cognitive, tulburări motorii de origine ortopedică, reumatologică sau neurologică, depresie severă, tremor familial ș.a. Studiile populaționale care au inclus pacienți ce administrau medicamente antiparkinsoniene au arătat printre cauzele cele mai frecvente de diagnostic eronat tremorul esențial, maladia Alzheimer și parkinsonismul vascular [123]. Odată cu introducerea și respectarea acestor criterii conform Băncii de Date a Societății de boala Parkinson din Marea

Britanie (United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank Criteria), acuratețea diagnostică a crescut de la 80% până la 98.5% în clinicile specializate de tulburări extrapiramidale [97, 98].

Epidemiologia bolii Parkinson. Datele epidemiologice, conform diferitor studii din domeniu, relevă că BP se întâlnește la circa 0.3% din populația generală, având o tendință de creștere odată cu avansarea în vârstă: 1.5% în populația de peste 65 de ani și 3.5% în populația de peste 85 de ani [181]. Numărul pacienților cu BP în 2005 în țările Europei de Vest a fost de 4.1-4.6 milioane persoane și va atinge 8.7-9.3 milioane către anul 2030 [55]. În Republica Moldova nu au fost efectuate studii epidemiologice la acest subiect, dar conform datelor din registrul de statistică națională, în anul 2014 au fost înregistrate 187 de cazuri noi corespunzătoare codului G20 și G21 (boala Parkinson și sindrom parkinsonian secundar, respectiv) conform clasificării internaționale a maladiilor, ediția a X (CIM-10) cu o prevalență de 1236 de cazuri (în cifre absolute) și de 34.75 la 100.000 de populație. Problema în cauză este una actuală și din motivul estimării costurilor serviciilor medicale și a necesității de programe de tratament compensat de stat pentru acest grup de pacienți.

Deși este considerată o maladie sporadică, sunt cunoscuți relativ puțini factori ai mediului ambiant care să fie incriminați în etiologia bolii. Persoanele care nu au fumat niciodată au șanse de două ori mai mari de a avea boala Parkinson, iar bărbații și femeile de vârstă postmenopauzală care nu primesc substituție hormonală și care consumă în cantități foarte mici sau nu consumă deloc cafeaua par să aibă un risc cu 25 % mai mare de a face maladia [55]. Această legătură între consumul de nicotină și de cafea ar putea fi explicată prin mai multe ipoteze: comportamentale, legate de rolul dopaminei în mecanismele de recompensă și de trăsăturile de personalitate de tip impulsiv reduse la acești pacienți; biochimice: nicotina și cafeina cresc eliberarea dopaminei în striat, iar enzima monoaminoxidaza care poate accentua stresul oxidativ, este inhibată în creierul fumătorilor [55, 222].

În aspect epidemiologic au fost raportate și asocieri slabe între boala Parkinson și traumatismele craniocerebrale, locuința în mediu rural, obezitatea la vârstă medie, lipsa activității fizice, consumul de apă din fântâni și expunerea la ierbicide și pesticide [55, 222].

În același context epidemiologic sunt de menționat și factorii asociați cu un risc mai redus de BP, printre care se enumeră anamneza de gută (acidul uric este un antioxidant puternic) la bărbați, dar nu și la femei, precum și tabagismul, ultimul fiind cel mai des studiat în literatura de specialitate [55]. Analiza relației temporale între abandonarea fumatului și BP a arătat că participanții cu vârstă mai avansată la momentul abandonării fumatului și cu mai puțin timp trecut de la abandonare au un risc mai mic de boala Parkinson [222]. Alți factori importanți

pentru epidemiologia bolii sunt factorii hormonal. Incidența BP este mai mare la bărbați comparativ cu femeile, una dintre explicații pentru creșterea riscului de parkinsonism fiind stările care cauzează o reducere bruscă în estrogenii endogeni [55].

Pe de altă parte, avansarea științelor genetice de la prima descoperire genetică (mutațiile α -sinucleinei) a condus la identificarea în timp de un deceniu a peste zece locusuri și gene, mutațiile cărora sunt incriminate în etiologia formelor familiale ale bolii [123]. Modificările cele mai frecvent întâlnite (la cele 10% din cazurile de parkinsonism cu istoric familial) sunt depistate în genele α -sinucleinei, parkin, progranulin, DJ-1, LRRK-2 ș. a. În linii generale, afecțiunea poate fi considerată rezultatul unei combinații dintre susceptibilitatea genetică la factorii toxici ai mediului ambiant împreună cu expunerea la aceștia [123]. Această sugestie este confirmată și de datele despre distribuția neomogenă în populație, cu variații geografice și cu incidența aparent variabilă în timp. Este remarcabil și faptul că maladia a fost descrisă numai la începutul revoluției industriale din secolulul XIX, deși manifestările clinice, îndeosebi în stadiile tardive ale bolii, sunt destul de evidente și ușor de deosebit.

Aspecte etio-patogenetice moderne ale bolii Parkinson. Una dintre ipotezele recente în evoluția cunoștințelor despre etiologia BP, cât și a altor maladii însoțite de sindrom parkinsonian, este noțiunea că unii indivizi se nasc constitutiv 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 [8]. Dezvoltarea neuronilor dopaminergici mezencefalici este dirijată de numeroși factori de transcripție și orice deviere în aceștia poate predispute 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 etiologia multifactorială a bolii [8].

În aspect patogenetic, verigile lanțului patologic care conduce în final la degenerare, abia încep să fie cunoscute. În ultimii ani atenția cercetătorilor s-a concentrat asupra mecanismului de stres oxidativ, care interacționează cu disfuncția mitocondrială, excitotoxicitatea, dereglarea mecanismului de degradare a proteinelor neuronale (prin sistemul ubiquitină-proteasom), metabolismul α -sinucleinei, inflamația și activarea microgliei.

În aspect morfologic, degenerarea și moartea neuronală în BP cuprinde 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 [135]. Formarea incluziunilor intraneuronale-corpi Lewy în neuroni și neurite Lewy în prelungirile acestora-este patognomonică pentru tabloul morfopatologic al bolii.

Datele imagistice ale sistemului nigrostriat și calcularea postmortem a numărului de neuroni dopaminergici din SN sugerează că debutul morții neuronale dopaminergice precede diagnosticul clinic cu 4-6 ani [138]. În această perioadă de timp se pierde mai mult de jumătate dintre proiecțiile nigrostriate dopaminergice, iar modificările patologice din mezencefal sunt întotdeauna însoțite și de patologie extranigrală [24, 182]. 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) [24, 26] (figura 1.1).

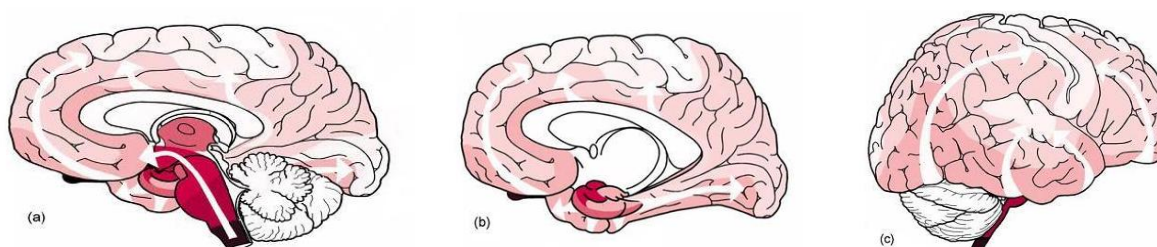


Fig. 1.1. Evoluția modificărilor patologice cu corpi Lewy în boala Parkinson are loc în etape previzibile după Braak [24].

Aplicând această stadializare, la prima etapă majoritatea pacienților cu BP suferă de hiposmie sau de tulburări vegetative multiple care preced apariția semnelor motorii [26, 27]. Originalitatea conceptului lui Braak și a colegilor săi constă în presupunerea că BP poate debuta în afara sistemului nervos central [24]. După părerea lor, un agent patogen încă neidentificat ar putea traversa bariera mucoasă a tractului gastro-intestinal și ar pătrunde în sistemul nervos central prin transport retrograd axonal și transneuronal prin neuronii pre- și postganglionari. În publicațiile mai recente autorii respectivi accentuează și implicarea foarte precoce în procesul patologic a sistemului nervos enteric și a structurilor olfactive [27]. Astfel, Braak și Hawkes propun ipoteza „unui dublu asalt” care postulează că agentul patologic, probabil un virus neurotrop, pătrunde în creier prin cavitatea nazală, apoi se răspândește pe cale anterogradă în lobul temporal [93]. 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 susține ipoteza și unui mecanism de tip prionic care ar putea fi implicat în patogeneza bolii [130].

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 [27]. Într-adevăr, durerea unilaterală (umăr-mână) în același hemicorp deseori precede primele semne parkinsoniene motorii, iar depresia este semnificativ asociată cu incidența BP [77]. Durerea spontană legată de BP poate fi atribuită și disfuncției sistemului medial al durerii, inclusiv complexului locus coeruleus [25]. 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 care modulează dispoziția și afectivitatea.

Numai peste câțiva ani după ce modificările patologice au atins substanța neagră (în stadiul Braak 3), patologia nigrală atinge pragul clinic [237]. În această perioadă modificările patologice suplimentare din stadiile Braak 3 și 4 se pot manifesta prin semne clinice diferite, în dependență de pragul clinic și de progresarea locală a maladiei. Astfel, deteriorarea cognitivă ulterioară poate fi datorată implicării ariei tegmentale ventrale (cu proiecții dopaminergice spre lobii frontali) și a nucleului pedunculo-pontin, precum și datorită degenerării sinucleinopatiei 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 latero-bazale 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 [241].

Astfel, grație lucrărilor lui Braak și colegiilor 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 neurotransmițători cerebrali corelează cu simptomele non-motorii ale maladiei [182].

1.2. Patogenia parkinsonismului conform modelului de funcționare a ganglionilor bazali

În literatura contemporană cel mai acceptat model de funcționare a ganglionilor bazali este modelul circuitelor paralele. Acesta prevede existența unor circuite motorii, asociative și limbice, cu originea în diferite arii corticale și care prin intermediul ganglionilor bazali și a talamusului se proiectează înapoi spre cortex [111, 160].

Această organizare anatomică menține funcțiile cum sunt atenția, procesul de învățare explicită și implicită, comportamentul legat de recompensă, formarea obișnuințelor și a automatismelor motorii, care depind de activarea circuitelor corticale prin nucleul caudat, putamenul anterior și posterior și corpul striat ventral [111] (figura. 1.2).

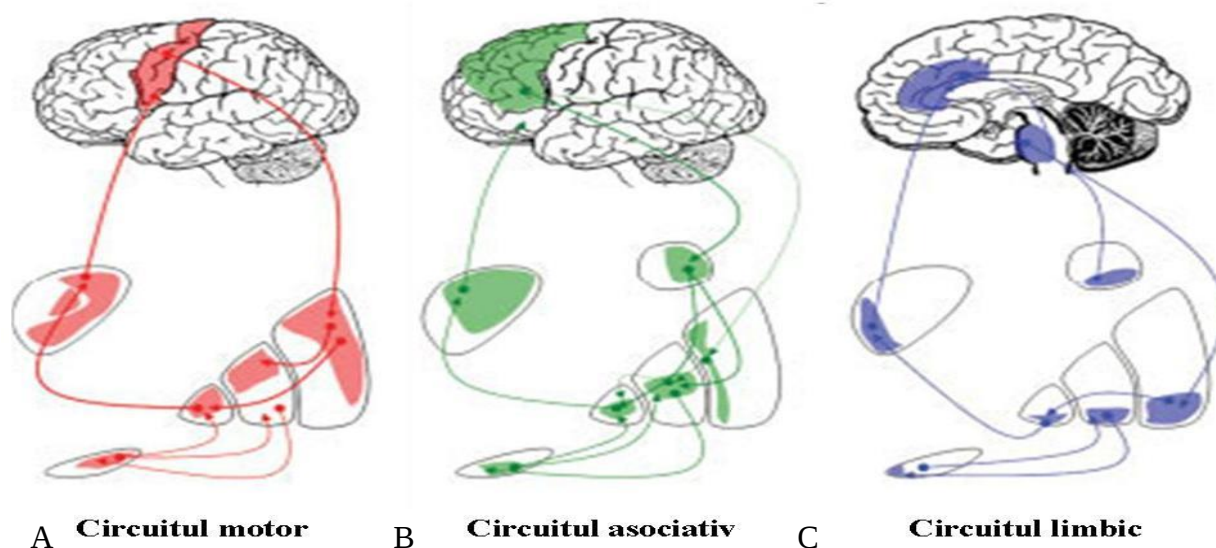


Fig.1.2. Diviziunile funcționale principale ale ganglionilor bazali.

A.Circuitul motor B.Circuitul asociativ. C. Circuitul limbic [160].

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. Între circuitele motor, asociativ și limbic există numeroase interacțiuni, astfel încât acestea nu sunt strict separate în sens funcțional; în aspectul actual al ganglionilor bazali striatul și nucleul subtalamic sunt două căi de acces de la cortex, iar globul palid intern este punctul de ieșire (prin intermediul talamusului) către cortex [160, 161]. O astfel de aranjare asigură diferite nivele de viteză și accesibilitate către ganglionii bazali. De exemplu, calea cortico-subtalamică “hiperdirectă” este

de importanță majoră în oprirea deciziilor deja luate sau a mișcărilor până la debutul lor, o funcție care are o perioadă limitată de timp [130].

Neuronii mezencefalici dopaminergici modulează circuitul motor al ganglionilor bazali prin două sisteme majore: proiecții dense dopaminergice nigrostriate și proiecții extrastriate către globul palid extern, globul palid intern (GPi) și nucleul subthalamic. Există numeroase argumente experimentale care indică că dopamina exercită o acțiune dublă în corpul striat: de neurotransmițător eliberat prin potențiale de acțiune și acționând în sinapse și de neuromodulator, eliberat în spațiul extrasinaptic extracelular și inducând un răspuns lent, de durată și o acțiune răspândită care influențează regiuni striatale întinse [111]. Astfel, acțiunea dublă a dopaminei asigură o activitate continuă, deși nici constantă, nici omogenă a striatului. În starea de parkinsonism există o pierdere extinsă în toate sistemele dopaminergice, mai pronunțată în sistemul nigrostriat. Aceasta, la rândul său, conduce la creșterea activității neuronale în neuronii structurilor de ieșire a ganglionilor bazali (nucleul subthalamic și GPi/substanța neagră pars reticulata) și, respectiv, la inhibiția excesivă talamocorticală și a nucleelor motorii din trunchiul cerebral, responsabili de manifestările motorii ale bolii [111]. Deși administrarea medicamentelor dopaminergice induce o ameliorare evidentă a semnelor parkinsoniene motorii și o reducere a hiperactivității structurilor de ieșire a ganglionilor bazali, acțiunea și efectul lor nu sunt asemănătoare caracteristicilor fiziologice a stimulării dopaminergice. Utilizarea levodopei pune striatul și nucleele extrastriate în fața unei concentrații mari de dopamină într-un mod pulsatil, ceea ce conduce la o serie de tulburări în biomarkerii striatului și a altor structuri împreună cu dezvoltarea complicațiilor motorii (fluctuații motorii și diskinezii).

1.3.Semnele motorii ale bolii Parkinson și complicațiile tratamentului

După cum a fost menționat anterior, diagnosticul BP până în prezent este unul pur clinic și se bazează pe constelația de semne motorii, adică prezența bradikineziei, a rigidității, tremorului de repaos și instabilității posturale.

Bradikinezia este cel mai important semn al disfuncției ganglionilor bazali și este definită ca o lentoare în inițierea mișcărilor voluntare și a mișcărilor repetate cu *reducerea progresivă a vitezei și amplitudinii* [123, 241]. Manifestările specifice ale acesteia includ întârzierea inițierii, întreruperea, lentoarea executării și imposibilitatea de a efectua mișcări simultane și/sau alternative. La 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 sau un ceas). Bradikinezia este simptomul cel mai invalidizant al bolii și corelează cel mai bine cu gradul de deficit dopaminic [135]. Bradikinezia poate varia în funcție de dispoziție, de altfel ca și alte semne parkinsoniene, iar în situații emoționale extreme pot fi observate uneori mișcări paradoxale rapide și adaptate adecvat (kinezii paradoxale). În general, kineziile paradoxale rămân o enigmă în fiziopatologia bolii, deși unele studii moderne propun ipoteza că kineziile paradoxale nu sunt un derivat al funcționării anormale a ganglionilor bazali, ci o proprietate generală a sistemului motor [6, 193].

Hipokinezia se caracterizează prin micșorarea cantității de mișcări, cât și prin alterarea structurii lor calitative: mișcările au durată, amplitudine 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” [123].

Rigiditatea este definită ca o formă particulară de hipertonie musculară, care conduce la creșterea rezistenței (hipertonus plastic), iar în combinație cu tremorul de repaos în timpul flexiei/extensiei pasive poartă denumirea de *fenomenul roții dințate* (simptomul Negro). Hipertonusul plastic se caracterizează prin rezistență uniformă pe tot parcursul mișcării, cu afectarea în aceeași măsură a mușchilor agoniști și antagoniști. 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). 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 „distonică” 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. Când în tabloul clinic al maladiei prevalează rigiditatea și bradikinezia, se vorbește despre *forma akinetico-rigidă* a maladiei care se întâlnește în circa 40% cazuri, iar în cazul unei combinații a tremorului, rigidității și bradikineziei se vorbește despre *forma mixtă a maladiei*.

Tremorul, definit ca o mișcare involuntară, ritmică, repetată, cu frecvență regulată și amplitudine variabilă în una sau mai multe părți ale corpului, este simptomul cel mai bine recunoscut al parkinsonismului. Tremorul este raportat la 60-70 % dintre pacienți, 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 [123]. 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 chiar (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 de evoluție. Această stare de hemi-tremor poate persista câțiva ani până la implicarea părții contralaterale.

Pacienții cu boala Parkinson sunt în general heterogeni în termeni de caracteristici clinice și progresare a maladiei. Impresia clinică generală că pacienții cu forma cu predominarea tremorului au o evoluție mai benignă comparativ cu grupul cu forma akinetico-rigidă a fost confirmată de studiile de supraveghere care au arătat că forma cu predominarea tremorului are o progresare mai lentă [103]. Această variabilitate în evoluție a fost atribuită diferitor mecanisme biochimice sau degenerative care stau la baza procesului patologic. Cercetările clinice efectuate anterior în Republica Moldova au susținut acest concept al heterogenității bolii prin raportarea despre afectarea difuză, multisistemică a sistemului nervos vegetativ la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii comparativ cu forma cu predominarea tremorului [227]. Însă în literatura de specialitate sunt cercetări insuficiente referitor la asocierea dintre durerea cronică și fenotip, ceea ce argumentează necesitatea studierii particularităților clinice a fenomenelor algice în dependență de forma bolii.

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. 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 cu pași mici, de parcă pacientul aleargă după propriul centru de greutate) și freezing-ul (blocaje motorii sau imposibilitatea de a se mișca, îndeosebi la începutul mersului sau la pășirea pragurilor), de asemenea, sunt fenomene caracteristice. Instabilitatea posturală în ansamblu cu blocajele motorii este cauza cea mai frecventă a căderilor și contribuie semnificativ la riscul de fracturi femurale [238].

Dacă la început tremorul și, într-o măsură mai mică, rigiditatea, pot fi relativ bine controlate de tratament, bradikinezia se agravează tot mai mult 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. În combinație cu aceste manifestări motorii predominant axiale se prezintă și complicațiile tratamentului dopaminergic, o povară considerabilă în primul rând pentru pacienți, dar și pentru medici prin dificultățile de management pe care le determină.

Complicațiile motorii reprezintă una dintre provocările dificile pentru medicul curant care își fac apariția, în medie, peste 2-5 ani de la debutul tratamentului și pot fi grupate în două tipuri: fluctuații motorii și diskinezii [123].

Fluctuațiile motorii 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 durata 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 căreia efect este instalat mai târziu (*delayed on* sau *on întârziat*) [123]. 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. Primul semn de pierdere a controlului simptomelor, care apare, de obicei, peste câțiva ani de tratament, este *akinezia de sfârșit de doză* („*wearing off*”) cu durata efectului clinic al fiecărei doze de levodopa mai mică de 4 ore [141, 142]. La creșterea intervalului dintre doze, îndeosebi dintre ultima doză de seară și prima de dimineață, se poate manifesta *akinezia nocturnă* sau de dimineață devreme. 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 [141]. Uneori pacienții trebuie să aștepte chiar 45-90 minute până când doza are un oarecare efect, iar în cazul fenomenului de

„on” absent, doza nu are niciun efect [142]. 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 (*fluctuații imprevizibile*). 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. În general, 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.

Diskineziile, la rândul lor, se clasifică în diskinezii de vârf de doză, diskinezii bifazice și distonie off [123]. *Diskinezia de „vârf de doză”* este cea mai frecventă formă și se produce la momentul efectului maximal al L-dopei, localizându-se cel mai frecvent la nivelul capului, trunchiului și membrilor superioare. Mișcările involuntare pot fi de tip coreic, distonic sau mioclonic. Diskineziile de „*debut și sfârșit de doză*” se produc la începutul și sfârșitul acțiunii levodopei, acestea fiind mai prelungite și invalidante în perioadele sfârșitului de doză, deseori sunt sub forma unor mișcări stereotipice sau bizare. *Distonia off* se manifestă prin posturi distonice statice, ce apar de obicei în picioare, mai rar în mușchii trunchiului și mâinilor, de obicei dimineața, când are loc epuizarea preparatului dopaminergic, fiind însoțită de durere. Uneori la pacientul parkinsonian pot fi observate și mioclonii nocturne ale membrilor inferioare fără a avea legătură cu tratamentul, precum și *akatzia* - o combinație între un fenomen senzitiv (neliniște interioară și necesitatea de mișcare) și unul motor (mișcări stereotipice), în mod tipic prezentă în timpul perioadelor „off” [180, 181]. Aceste fenomene senzitive și comportamentale sunt deseori foarte incomode pentru pacient, determinând abuzul și dependența de levodopa.

Frecvența complicațiilor motorii asociate cu tratamentul cu L-dopa depinde de o serie de factori, cum sunt vârsta la debutul maladiei și la inițierea tratamentului, durata tratamentului, doza zilnică totală și alții [105]. Fluctuațiile motorii sunt agravate de asocierea fluctuațiilor non-motorii (vegetative, senzitive, neuropsihice), brutale în fazele tardive ale maladiei și care duc la o deteriorare semnificativă a calității vieții acestor bolnavi [214].

1.4. Evaluarea clinică și imagistică a pacienților cu boala Parkinson

În aspect clinic, evaluarea longitudinală a pacienților cu BP se face pe baza unei scale clinice unanim acceptate - UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale - scala unificată de

evaluare a bolii Parkinson), care cuprinde șase compartimente de evaluare: activități psihice, activități cotidiene, scorul motor, complicațiile tratamentului, stadiul evolutiv și gradul de independență funcțională [58]. Fiecare dintre aceste compartimente poate fi utilizat separat și permite o evaluare aprofundată și obiectivă a diverselor aspecte ale bolii. Trebuie de menționat că în aspect diagnostic cea mai importantă este secțiunea III sau motorie care permite aprecierea răspunsului la levodopa. Deoarece unul dintre criteriile clinice în favoarea diagnosticului de BP idiopatică este răspunsul excelent la levodopa, calcularea exactă a ameliorării performanțelor motorii este necesară pentru afirmarea sensibilității la tratament. Astfel, o ameliorare a scorului motor de cel puțin 30% comparativ cu evaluarea inițială permite constatarea eficacității tratamentului. În ultimii ani au apărut studii noi despre răspunsul precoce la levodopa la pacienții diagnosticați în etapele inițiale ale bolii care nu au avut tratament anterior. Aceste studii prezintă că la circa 17% dintre pacienții tratați cu doze de la 300 la 600 mg de levodopa/zi timp de 24 de săptămâni s-a constatat lipsa unei ameliorări evidente sau chiar o agravare a simptomatologiei motorii comparativ cu evaluarea inițială [92]. Datele respective nu infirmă deloc utilitatea testului clinic de răspuns la levodopa, ci din contra, susțin indirect necesitatea de oferire a unei încercări terapeutice suficiente în timp și ca doză. Conform ghidului internațional din 2001 referitor la testul acut cu levodopa, este recomandată utilizarea unei doze de până la 1000 mg de levodopa timp de cel puțin 3 luni pentru afirmarea lipsei sensibilității la levodopa [1].

În concluzie, diagnosticul pozitiv al BP idiopatice este la momentul actual unul pur clinic [97, 217]. Însă caracterul simptomatologiei poate fi uneori dificil de evaluat, ceea ce impune în cazurile dubioase recurgerea la examene suplimentare. Tehnicile de neuroimagnostică de rutină, cum sunt tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară au ca scop deosebirea cauzelor secundare de parkinsonism și, în esență, sunt normale în cazul bolii Parkinson idiopatice sau prezintă semne de o atrofie cortico-subcorticală moderată și nespecifică [32]. Totuși, rolul IRM este mai important comparativ cu tomografia, aceasta permițând în unele cazuri deosebirea unor semne tipice pentru sindroamele de parkinsonism atipic (atrofia ponto-cerebeloasă în caz de atrofie multisistemică, atrofia mezencefalului în paralizia supranucleară progresivă etc).

Tehnici neuroimagistice în diagnosticul bolii Parkinson. Utilizarea tehnicilor imagistice cu radioliganzi este în mare măsură limitată de costul lor înalt și disponibilitatea redusă. În particular, imagistica sistemului nigrostriat prin tomografie cu emisie unică de fotoni (sau SPECT) este aprobată de autorități în țările europene pentru diferențierea în cazurile dificile, îndeosebi la debut, a BP idiopatice de tremorul esențial sau parkinsonismul de alte etiologii (vascular sau indus medicamentos) [191]. Pierderea terminațiilor dopaminergice striatale este

o caracteristică a parkinsonismului degenerativ și este în legătură strânsă cu scăderea densității transportatorului dopaminic (DAT). Utilizarea acestei metode facilitează diagnosticul diferențial la pacienții cu tremor izolat care nu corespund criteriilor clinice pentru BP sau tremorul esențial, pentru diferențierea parkinsonismului vascular, medicamentos sau psihogen. În așa mod, neuroimageria în BP la moment se utilizează în scopul excluderii unor posibile cauze secundare sau în cazul manifestărilor clinice atipice. Deosebirea BP de alte sindroame parkinsoniene este importantă prin permiterea stabilirii corecte a diagnosticului, a tacticii de tratament conservativ sau chirurgical, cât și a prognosticului bolii.

Sonografia transcraniană în ultimii ani a devenit o modalitate alternativă de diagnostic prin utilizarea unui principiu distinct de imaginerie. Studiile prospective au raportat despre o sensibilitate și specificitate de 91% și 82%, respectiv, în diagnosticul diferențial al bolii [16]. În aspect patogenetic, hiperecogenitatea substanței negre, determinată prin sonografia transcraniană, este considerată mai mult o trăsătură stabilă a parkinsonismului idiopatic, reflectând depunerile de fier în mezencefal [16]. Comparativ cu alte tehnici de neuroimagistică, sonografia are avantajele unui procedeu neinvaziv, puțin costisitor, cu susceptibilitate redusă la artefacte de mișcare și eventual repetabil, dar cu unele neajunsuri legate de dependența de calitatea ferestrei temporale (cu vizualizare insuficientă la circa 5-10 % dintre subiecții de rasă albă) [235]. Utilizarea acestei metode de diagnostic oferă suport în diagnosticul pozitiv al bolii, iar în ultimii ani în literatura de specialitate se menționează tot mai mult și despre rolul sonografiei transcraniene în corelație cu mai multe simptome non-motorii, cum sunt depresia, demența, psihoza sau tulburările urinare [236]. Însă nu au fost publicate studii referitor la corelațiile hiperecogenității SN cu manifestările algice ale bolii, ceea ce ar necesita o cercetare direcționată în acest sens.

1.5. Durerea cronică – un aspect important al manifestărilor non-motorii în boala Parkinson

Durerea a fost descrisă ca un fenomen în boala Parkinson mai mult de o sută de ani în urmă, de înșiși James Parkinson, cât și de Charcot și Wilson, însă caracterul și originea acesteia rămân a fi neclare până în prezent. James Parkinson scria în faimoasa sa monografie că simptomele algice pot fi primul semn al maladiei, iar detalii despre senzațiile algice pot fi găsite în fiecare descriere timpurie a bolii [167]. În era contemporană câteva studii de evaluare a simptomelor algice în BP au creat un cadru pentru cercetarea și tratamentul durerii parkinsoniene [66, 79, 121, 225]. Deși este un simptom important și dizabilant în boala Parkinson, care se întâlnește la 46-83% dintre pacienți, durerea este deseori nedeclarată de aceștia, cât și

subestimată de medici în cadrul consultației, atenția majoră fiind acordată semnelor motorii ale bolii [13, 37, 46, 121, 151].

Durerea ca fenomen general, definită ca o experiență senzitivă sau emoțională neplăcută cu afectare tisulară actuală sau potențială sau descrisă în termenii unei asemenea afectări, include mai multe componente: senzitiv-discriminativ, afectiv, cognitiv și motor [100, 143]. Aceste componente influențează mecanismele motorii și contribuie la comportamentele care indică durerea.

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, iar dimensiunea cognitivă presupune controlul voluntar al aspectelor senzitiv-discriminative și motivațional-afective. Sistemele cognitive, de asemenea, reglează mecanismele atenționale care influențează modul cum organismele răspund prin mișcare la stimulii nocivi [41].

Rolul ganglionilor bazali în procesarea nociceptivă. Studiile electrofiziologice, metabolice și ale circulației cerebrale au demonstrat că ganglionii bazali procesează informația somatosenzitivă nociceptivă și non-nociceptivă. Cercetările experimentale arată că stimularea substanței negre activează neuronii din lamina V a măduvei spinării, ceea ce rezultă cu inhibiția răspunsului la stimuli nociceptivi [41]. Calea descendentă inhibitorie a durerii este parțial dopaminergică, iar activarea grupului de neuroni dopaminergici ai sistemului mezolimbic (o parte componentă a sistemului de inhibiție a durerii cu originea din aria tegmentală ventrală și proiecții orientate către striatul ventral/nucleul accumbens), de asemenea, contribuie la inhibiția durerii cronice [242].

Argumente suplimentare în favoarea implicării sistemului dopaminergic în modularea durerii la subiecții umani au fost oferite și prin studii de imagistică care au demonstrat că receptorii dopaminergici D₂ pot avea un rol semnificativ în reglarea tonică și dinamică a durerii, iar creșterea eliminării de dopamină în nucleul accumbens a fost asociată cu majorarea afectului negativ și a fricii în timpul stimulării algice [90, 199]. Astfel, striatul ventral pare a fi implicat în răspunsul anticipator și în aspectele emoționale ale procesării durerii la subiecții umani. Totodată, striatul ventral este o parte componentă a sistemului de inhibiție a durerii și prezența degenerării neuronale în aria tegmentală ventrală la pacienții cu BP și ar putea contribui la reducerea eficacității în supresia nocicepției și ar putea explica scăderea pragului și toleranței la durere observată la pacienții cu BP, fiind unul dintre mecanismele la baza durerii legate de BP [132]. Pe de altă parte, în timpul stimulării dureroase a fost depistată și creșterea dopaminei în striatul dorsolateral, dar acest răspuns a corelat mai mult cu percepția subiectivă a intensității

durerii și nu cu componenta emoțională, susținând astfel reprezentarea diferențială a nocicepției în striat [19, 199].

Alte dovezi în favoarea rolului dopaminei în modularea durerii derivă și din studiile care au arătat disfuncția sistemului dopaminergic în alte stări de durere cronică, cum sunt fibromialgia, sindromul picioarelor neliniștite, sindromul gurii arzânde (care coexistă uneori cu BP) [102, 243]. Reducerea presinaptică a captării de levodopa (care reflectă funcția dopaminergică a terminațiilor presinaptice a neuronilor de proiecție nigrostriati) la pacienții cu sindromul gurii arzânde a fost similară, dar mai puțin pronunțată decât reducerea captării la pacienții cu BP [102]. Diverse studii au raportat și despre efectul analgezic al levodopei în alte cauze de durere, cum sunt durerea post herpes zoster sau polineuropatia diabetică, iar ameliorarea durerii și dizesteziei prin tratamentul cu stimulare cerebrală profundă la pacienții cu BP este încă un argument în favoarea acestei interacțiuni între ganglionii bazali și sistemul nociceptiv [56, 133].

Pe de altă parte, însăși modelul contemporan de funcționare a ganglionilor bazali acceptat în prezent în literatura de specialitate este invocat de unii autori pentru a explica legătura dintre ganglionii bazali și nocicepție [111, 160]. Fenomenele de durere în cadrul BP pot fi privite drept o consecință a dereglării proceselor de selecție - funcția principală a ganglionilor bazali, care se referă atât la mișcările simple și acțiunile complexe, dar și la comportamentul adecvat și exprimarea emoțiilor [181]. Proiecțiile nigrostriate dopaminergice au un rol fundamental în această acțiune de filtrare, prin modularea pre- și postsinaptică a terminațiilor glutamatergice aferente la neuronii striatali medii spinoși [111]. Astfel, durerea spontană care nu este asociată cu rigiditatea musculară sau cu postura distonică, cât și alte manifestări senzitive din BP pot fi privite ca o tulburare a selecției aferențelor senzitive în corpul striat din cauza activității dopaminergice reduce [111].

Bazele anatomice ale durerii în cadrul bolii Parkinson. În aspect anatomic, căile care mediază în general percepția durerii sunt aranjate în două sisteme distincte: sistemul lateral și medial al durerii [189]. Din punct de vedere structural, de la nivel caudal spre nivel rostral, *sistemul medial al durerii* constă dintr-o serie de nuclee ale trunchiului cerebral (nucleul parabrahial și locus coeruleus, substanța cenușie periapeductală, nuclei talamici), precum și insula, operculul parietal, cortexul secundar somatosenzitiv, cortexul cingulat anterior, amigdala, hipocampus și nuclee hipotalamice (în particular, nucleul tuberomamilar histaminergic și nucleul paraventricular) [185, 188]. Acest sistem este implicat în aspectele motivațional-afective ale durerii, cognitiv-evaluative, în memoria pentru durere și răspunsul vegetativ la durere [189]. *Sistemul lateral al durerii*, la rândul său, include tractul spinotalamic, talamusul lateral, aria

somatosenzitivă primară, operculul parietal și insula și este un sistem de conducere rapidă, fiind important pentru procesarea aspectelor senzitiv-discriminative ale durerii [189].

În încercarea de a explica fenomenele de durere la pacienții cu BP, studiile morfologice din ultimul deceniu au oferit dovezi convingătoare despre modificările neuropatologice care se petrec în diverse structuri ce participă în procesarea durerii. Cele mai importante modificări, și anume prezența corpilor Lewy și pierderea neuronală, au fost determinate în substanța cenușie periapeductală, în nucleul parabrahial și în regiunea locus coeruleus [24, 25]. Incluziunile patologice caracteristice BP au fost în majoritatea cazurilor descrise în structurile ce aparțin sistemului medial al durerii, pe când sistemul lateral prezintă o afectare relativ minoră, ceea ce ar putea explica unele aspecte ale durerii în BP [189]. Teoretic, prezența corpilor Lewy în structurile sistemului medial al durerii ar putea produce o scădere în răspunsul motivațional-afectiv, cognitiv-evaluativ și vegetativ la durere [189]. Modificările patologice care se extind și la nucleul gigantocelular și la nucleele rafeului, chiar și în stadiile preclinice ale bolii ar putea explica fenomenele algice prezente până la debutul simptomelor motorii [24]. Aceste arii cerebrale împreună cu substanța cenușie periapeductală și nucleul parabrahial au un rol important în modularea transmisiei nociceptive spinale, adică inhibiția stimulilor nociceptivi la nivelul cornului spinal posterior [107]. 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, amigdală) pot fi intacte sau încă posedă un anumit grad de plasticitate (locus coeruleus) [189]. De asemenea, leziunile în sistemul nucleului tuberomamilar ar putea să contribuie la creșterea experienței de durere [25].

În BP ariile sistemului lateral al durerii sunt fie relativ intacte (talamusul lateral), sau pot fi activate pentru a compensa scăderea activității în emisfera contralaterală [186, 189]. Talamusul lateral are un rol important în secvența evenimentelor care conduc la durere centrală: denervarea sistemului nigrostriat crește activitatea nucleului subthalmic, a globului palid intern și a substanței negre pars reticulata [134]. Hiperactivitatea regiunilor menționate, care conduce la inhibiția puternică a regiunii talamice laterale, poate influența durerea prin reducerea unuia dintre aspectele senzitiv-discriminative ale durerii și anume localizarea. Această ultimă sugestie este susținută și de observația că pacienții cu BP cu durere centrală au dificultăți în localizarea durerii, iar alte aspecte senzitiv-discriminative pot deveni și mai sensibile la stimuli senzoriali [189].

Neurofiziologia percepției algice în boala Parkinson. La capitolul despre neurofiziologia percepției algice în boala Parkinson datele literaturii prezintă informații deseori contradictorii și nu pe deplin elucidate până în prezent. Studiile experimentale care au utilizat

metode variate, inclusiv măsurarea subiectivă și obiectivă a pragului la durere, potențialele evocate cu laser, dar și studiile de neuroimagistică, au raportat numeroase alterări la diferite nivele ale căilor nociceptive.

Diverse studii au examinat pacienții cu BP prin metode electrofiziologice pentru a testa pragul la durere și variațiile acestuia în dependența de prezența sau absența durerii, în dependență de fluctuațiile motorii și de administrarea de levodopa [29, 75, 133, 209]. Aceste cercetări au prezentat în mare parte rezultate variabile, care sunt parțial determinate și de populațiile de pacienți incluși, și de metodele diferite utilizate pentru studierea pragului dureros, de la metode fizice cum sunt pragul de durere la imersiune în apă rece sau testul de ischemie cu garou, metode bazate pe algometrie cu presiune, studii pe baza testării senzitive cantitative, pe baza reflexului nociceptiv de flexie sau potențiale evocate cu laser [29, 132, 192, 223, 225, 234].

Unul din primele rapoarte care a evaluat pragul la durere la pacienții cu BP a fost cel al lui Guieu R. și coautorii, care au analizat reflexul de flexie nociceptiv și la 8 cazuri din 10 pragul la durere a fost mai mare la pacienții cu boala Parkinson comparativ cu grupul de control de aceeași vârstă [86]. Rezultate asemănătoare, adică creșterea pragului la durerea mecanică, la atingere, la cald și la rece, au fost obținute în cercetările recente și prin alte metode, în particular prin testarea senzitivă cantitativă [157]. În afară de testarea senzitivă cantitativă autorii respectivi au evaluat și terminațiunile nervoase prin intermediul biopsiei cutanate și au prezentat pentru prima dată argumente morfologice in vivo pentru o denervare cutanată (manifestată prin pierderea terminațiunilor nervoase epidermale libere și incapsulate, mai evidentă pe partea mai afectată de semne motorii). Astfel, a fost propus rolul modificărilor de denervare cutanată în mecanismele tulburărilor senzitive în boala Parkinson, posibil în contextul unei axonopatii generalizate distale (împreună cu denervarea cardiacă vegetativă și cutanată demonstrată anterior) [157].

Studiile ulterioare au utilizat metode și grupuri de pacienți variate fără a determina diferențe statistice în pragul la durere între grupurile de pacienți cu BP și grupul de control [140, 234]. Astfel, Massetani R și coautorii au investigat pragul la durere și pragul componentelor polisinaptice (R2, R3) a reflexului de clipire la subiecții de control și la pacienții cu BP, iar datele lor au indicat că pragul la durere la pacienții cu și fără tratament cu levodopa nu diferă semnificativ de subiecții de control [140]. Vela L. și coautorii au analizat pragul de durere la presiune (prin algometrie) la pacienții cu BP și diskinezii comparativ cu grupul de pacienți cu BP fără diskinezii și cu grupul de control și nu au stabilit diferențe între grupurile respective, doar femeile din toate grupurile au avut un prag de durere la presiune mai mic decât bărbații [234].

Este interesant și faptul că printre informațiile mai recente există, de asemenea, studii despre lipsa diferenței în pragurile la durerea termică și mecanică cercetate prin metoda testării senzitive cantitative la pacienții care au suportat intervenția de stimulare cerebrală profundă subtalamică [76]. Astfel, autorii au constatat că nici levodopa, nici stimularea cerebrală nu au modificat pragul la durere, deși stimularea cerebrală a ameliorat simptomele senzitive în general și cele algice în particular la grupul respectiv de pacienți. Explicația propusă de autori a constat în predominarea durerii de tip nociceptiv, iar ameliorarea simptomelor algice - prin ameliorarea controlului simptomatice motorii obținută postoperator [76].

Cercetările de mai departe au prezentat în majoritate rezultate contradictorii celor expuse mai sus prin oferirea dovezilor despre un prag scăzut la durere la pacienții cu BP, în câteva cazuri cu creșterea acestuia după administrarea de levodopa [29, 49, 75, 150, 209]. Astfel, unele studii au stabilit o scădere a pragului la durere la pacienții cu BP la stimularea termică semnificativ mai mult decât la subiecții de control, de asemenea o scădere a pragului la pacienții cu BP cu durere comparativ cu grupul fără durere, precum și în membrul mai afectat de semne parkinsoniene indiferent de prezența durerii, dar fără diferențe între perioadele de „on” sau „off” la pacienții cu fluctuații motorii [49]. Una dintre explicațiile invocate de autori pentru scăderea pragului de durere la stimularea termică a fost faptul că durerea mai mare cauzează o sensibilitate majorată fie prin senzitivizarea dinamică a sistemului nervos central, fie prin hipersenzitivizarea căilor nociceptive de la ganglionii bazali spre cortex [49].

Există și rapoarte cu utilizarea aceluiași metode de testare a pragului de durere prin stimulare termică care au prezentat rezultate asemănătoare: cu scăderea pragului la durere la pacienții cu BP în faza off și creșterea acestuia în faza on, adică după levodopa [150, 209]. Scăderea pragului la durere la pacienții cu BP comparativ cu grupul de control observată la stimulare termică și electrică a fost determinată și prin metoda reflexului nociceptiv de flexie [150]. Un alt studiu care a utilizat reflexul nociceptiv de flexie pentru investigarea obiectivă a pragului la durere a fost cel al lui Gerdolat-Mas A. și coautorii, care au analizat un grup de 13 pacienți cu BP fără durere și 10 subiecți sănătoși și au demonstrat că levodopa mărește semnificativ pragul obiectiv la durere la pacienții cu BP, dar nu și la subiecții sănătoși, iar pacienții cu BP au avut un prag obiectiv la durere mai mic decât subiecții de control [75].

Referitor la metodele fizice de determinare a pragului dureros, au fost raportate două studii care au utilizat testul de imersiune în apă rece la pacienții cu BP [29, 133]. Unul dintre acestea a mai inclus și un examen neuroimagic prin tomografie cu emisie de pozitroni pentru evidențierea activării cerebrale induse de durere [29]. Rezultatele studiului respectiv au arătat că pragul la durere a fost mai mic la pacienții cu BP fără levodopa comparativ cu subiecții de

control și a revenit la limite normale după administrarea de levodopa. Tipul de activare cerebrală indus de durere la pacienții cu BP în starea off a arătat o activare mai puternică în regiunea cortexului prefrontal ipsilateral, a insulei ipsilaterale și a regiunii cingulate anterioare comparativ cu subiecții de control. Pe baza acestor date autorii au presupus că în BP există o activare anormală indusă de durere în regiunile implicate în aspectele senzitiv-discriminative, cât și motivațional-afective de procesare a durerii, cum sunt cortexul cingulat anterior și cortexul prefrontal, iar levodopa a redus activarea indusă de durere în aceste arii hiperactive la pacienții cu BP. A fost sugerată și ideea că levodopa reduce activarea anormală și 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 o explicație pentru existența simptomelor algice din BP [29].

Un alt studiu mai recent cu utilizarea metodelor fizice de testare a pragului la durere, de asemenea, a confirmat că pacienții cu BP în starea off sunt mai sensibili la durere comparativ cu subiecții de control [133]. De fapt, scopul principal al cercetării respective a fost compararea sensibilității la durere între pacienții cu BP cu răspuns stabil la levodopa, cu fluctuații motorii fără diskinezii și cu diskinezii comparativ cu subiecți sănătoși. După administrarea de levodopa pacienții cu diskinezii au raportat o creștere considerabilă în pragul la durere la rece și în toleranța la durere, ceea ce nu s-a observat la pacienții cu răspuns stabil la levodopa fără fluctuații motorii, astfel sugerând un mecanism posibil comun la nivelul sistemului mezolimbic (care, în afară de rolul în medierea durerii, participă și în medierea fenomenelor de recompensă și motivare) pentru durere și diskinezii. Conform opiniei autorilor, creșterea pragului la durere și a toleranței la durere la pacienții cu diskinezii în starea on ar putea reflecta existența unui proces de senzitivizare la efectele analgezic și motivațional al levodopei [133].

Cercetările prin metoda potențialelor evocate cu laser sunt reprezentate de studiile experimentale care au analizat pacienți cu BP cu afectare unilaterală, pacienții cu BP cu durere musculară și cu durere centrală și au prezentat rezultate variabile, atât cu scăderea amplitudinii potențialului evocat N2/P2, cât și cu creșterea amplitudinii acestui potențial [192, 223, 225, 226]. De asemenea, au fost raportate date care sugerează ideea unui efect patologic al impulsurilor algice asupra centrilor vegetativi (pe baza habituării reduse a răspunsului sudomotor cutanat cu laser la pacienții cu BP cu durere centrală) [192]. Rezultatele discrepante ar putea fi explicate prin diferențe tehnice în metodologie (cum sunt intervalul între stimuli sau numărul de potențiale analizate), cât și prin grupurile diferite de pacienți incluși în studiu (cu sau fără durere, tipuri de durere diferite). Concluziile principale ale acestor studii sunt despre procesarea nociceptivă

anormală în boala Parkinson, independentă de expresia clinică a semnelor motorii și care poate fi mai pronunțată în prezența durerii [225, 226].

Generalizând datele studiilor expuse mai sus, se poate conchide despre existența argumentelor electrofiziologice și neuroimagistice de modulare anormală a durerii în cadrul bolii Parkinson. Complexitatea acestor procese, însă, este determinată și de rolul eventual al altor mecanisme non-dopaminergice care pot contribui la prezența simptomelor algice în BP, presupuse din cercetările cu utilizarea apomorfinei (agonist dopaminergic cu acțiune postsinaptică) care nu au demonstrat niciun efect asupra pragului la durere și nici asupra activării cerebrale [47]. Alți mediatori, cum sunt serotonina și norepinefrina, se presupune a fi implicați în calitate de modulatori ai durerii în contextul depresiei, considerându-se că influențează căile descendente ale durerii [88]. Rolul acestor amine biologice active a fost susținut și de studiile de prevalență care au arătat o asociere semnificativă între durere și depresie la pacienții cu BP, cât și de studiile clinice care au utilizat cu succes duloxetina, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și norepinefrinei, în tratamentul durerii centrale în BP [49, 52].

Premisele utilizării algometriei de presiune pentru evaluarea pragului la durere.

Algometria de presiune este o metodă de evaluare neurofiziologică a sistemului nervos, care prevede aplicarea graduală a presiunii pe un sector de piele și mușchi, în majoritatea cazurilor cu un pendul bont pentru a reduce acțiunea nociceptivă asupra pielii. Senzația de durere indusă este datorată excitării terminațiilor polimodale activate de presiunea transmisă prin intermediul țesutului muscular, pielii și țesutului adipos, de aceea grosimea țesutului adipos și încordarea musculară pot afecta presiunea transmisă către nociceptori [80, 81]. Deși sunt enumerați și alți factori care pot influența rezultatele algometriei (sensibilitatea pielii, diferența în timpul de reacție între examinatori, expectanța examinatorului și a subiectului examinat), metoda este una ușor de efectuat, are un coeficient de încredere a repetabilității măsurării la același examinator sau între diferiți examinatori foarte bun și permite o evaluare mai exactă a proceselor legate de durerea musculo-scheletică [40, 80, 234]. În literatură există studii unice care au examinat pragul la durerea de presiune prin algometrie la pacienții cu boala Parkinson cu și fără diskinezii, fără a determina diferențe între aceștia, dar nu au fost examinați și pacienții cu durere cronică, fapt care ar necesita o cercetare direcționată în acest sens.

Factorii de risc asociați cu durerea și clasificarea durerii în boala Parkinson. Datele literaturii prezintă informații deseori controversate despre factorii de risc pentru prezența durerii în cadrul bolii Parkinson. Unele studii au relevat despre asocierea acesteia cu genul feminin, severitatea bolii, depresia și vârsta mai tânără a pacienților, dar există și rapoarte negative în privința asocierii acelorlași variabile - vârsta, genul, durata bolii, stadiu Hoehn și Yahr, prezența

depresiei și anxietății - cu durerea [13, 52, 121, 128, 151, 248]. Explicațiile pentru existența acestor discrepanțe rezidă în diferențele în metodologia studiului, inclusiv volumul eșantionului, cercetarea populațiilor selective și colectarea datelor pe baza informației evaluate de pacient. Existența fluctuațiilor motorii a fost un alt factor raportat în câteva rânduri a fi asociat cu prezența durerii în boala Parkinson [132, 225]. La pacienții cu diskinezii a fost determinată atât creșterea semnificativă a pragului la durere la rece și a toleranței la durere după administrarea L-dopei, cât și absența diferențelor în pragul dureros [132, 234].

Pentru clasificarea durerii în BP au fost făcute mai multe încercări bazate pe diferite criterii. Au existat studii care au accentuat legătura durerii cu tratamentul dopaminergic, alți cercetători au separat durerea legată direct și indirect de BP sau durerea legată de BP și nelegată de aceasta [38, 151, 178]. Utilizarea acestor clasificări nu este totdeauna simplă din cauza lipsei unor măsuri obiective și a înțelegerii nu totdeauna clare a mecanismului durerii [88]. Ameliorarea durerii la administrarea tratamentului dopaminergic sugerează legătura acesteia cu boala, deși există informații controversate [49, 66]. Clasificarea cea mai pe larg folosită în literatură este, totuși, cea clinică, care separă durerea în următoarele categorii: durerea musculo-scheletică, radiculară, durerea distonică, centrală și disconfortul akatizic [66]. Cele mai frecvent observate tipuri sunt durerea musculo-scheletică (până la 70%) și durerea distonică (până la 40%) [13].

Durerea musculo-scheletică se manifestă sub formă de durere surdă, crampe, umăr înghețat sau durere lombară și poate fi rezultatul unei serii de factori cum sunt rigiditatea, deformările scheletice sau factori mecanici legați de postura încorectă. Crampele musculare în mod tipic afectează mușchii cervicali, ai brațului sau paraspinali, cu tendința de a se agrava în perioadele off, iar durerea articulară apare cel mai des în articulațiile umărului, șoldului, genunchilor și gleznelor [65]. Deși majoritatea cercetărilor confirmă predominarea durerii de tip musculo-scheletic la pacienții cu boala Parkinson, sunt doar studii unice care au folosit algometria de presiune la acești subiecți, doar că în raport cu grupul de control și cu pacienții cu diskinezii, nu și cu durere cronică, ceea ce ar necesita o cercetare orientată în acest sens [65, 234].

Durerea radiculară este localizată în teritoriul unei radicule sau a unui nerv și este însoțită de parestezii sau deficit motor în același teritoriu. Prezența acestui tip de durere trebuie să conducă la excluderea altor cauze de afecțiune nervoasă periferică înainte de atribuirea acesteia originii parkinsoniene.

Durerea distonică implică în mod tipic membrul inferior la nivel distal și cel mai des se prezintă ca o complicație a tratamentului, deși poate fi și un semn de debut al bolii, îndeosebi la

pacienții tineri cu mutații ale genei parkin. Durerea distonică se poate prezenta la diferite faze ale ciclului medicamentos, în mod tipic de dimineața devreme (distonie off), la circa 15% dintre pacienții cu fluctuații, dar poate fi și la vârf de doză sau interdoze [88].

Durerea de tip central este descrisă ca fiind greu localizată, cu caracter constant, obsesional și care nu este limitată la un dermatom, fără a fi explicată de cauze periferice. Are o localizare deseori neobișnuită, implicând fața, capul, faringele sau abdomenul, la unii pacienți având tendința de a fluctua cu regimul de dozare al medicamentelor [65].

Akatizia este o acuză potențial dizabilitantă și este definită ca o senzație de neliniște internă însoțită de intoleranță la repaos, cu necesitatea constantă de a se mișca sau de a schimba poziția. S-a sugerat că akatizia este un rezultat al deficitului dopaminergic care implică calea mezocorticală, cu originea în aria tegmentală ventrală și care este afectată în cadrul BP [65].

Tratamentul durerii în cadrul bolii Parkinson. Cercetările clinice, experimentale și neuroimagistice au contribuit la avansarea cunoștințelor despre cauzele și mecanismele durerii în boala Parkinson, dar tratamentul acesteia rămâne deseori o provocare pentru medicii practicieni. Managementul acestor pacienți depinde atât de o evaluare exhaustivă, cât și de o abordare multidisciplinară [88]. Kinetoterapia și metodele fizice se pot folosi pentru menținerea mobilității și prevenirea contracturilor, iar tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene poate ameliora tulburările comorbide articulare asociate. Ajustarea tratamentului dopaminergic prin adaptarea dozelor, timpului de administrare și utilizarea preparatelor cu acțiune prelungită conduce la reducerea durerii distonice legate de existența fluctuațiilor motorii și diskineziilor. Majoritatea studiilor care au analizat tratamentul durerii raportează, însă, despre insuficiența acestuia în BP, motivele invocate fiind legate sau de ineficacitatea medicației analgezice, sau de înțelegerea încă insuficientă a originii acestor dureri [13, 30, 31, 151].

Intervenția de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic și globului palid poate ameliora atât fenomenele distonice, cât și senzațiile de durere și dizestezii și este, de fapt, ultima opțiune de corijare a tulburărilor motorii și fluctuațiilor care nu cedează la tratamentul conservator [133]. Dezavantajele acestei proceduri constau, în primul rând, în disponibilitatea limitată, costurile mari, accesibilitatea pentru un număr redus de pacienți, conform unor criterii de selecție riguroase și nu în ultimul rând, complicațiile chirurgicale și neuropsihiatrice. Astfel, există necesitatea unor alternative de tratament necostisitoare și accesibile care să influențeze pozitiv durerea, semnele motorii și corespunzător, calitatea vieții la acești pacienți.

1.6. Premisele pentru utilizarea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu

În ultimul deceniu au fost publicate studii pilot cu aplicarea tehnicilor de stimulare corticală neinvazivă (reprezentate de stimularea magnetică repetitivă și stimularea transcraniană electrică cu curent continuu) în vederea ameliorării semnelor motorii în BP. Cercetătorii au raportat despre rezultate promițătoare în tratamentul BP, iar două meta-analize au conchis despre stimularea magnetică că are un efect moderat pentru ameliorarea performanțelor motorii, dar practic lipsesc cercetări a acestor tehnici în vederea ameliorării durerii în cadrul acestei afecțiuni [53, 70].

Stimularea transcraniană cu curent continuu este o modalitate de stimulare cerebrală cu efecte de modulare a excitabilității corticale, care, față de stimularea magnetică, are avantajele unui procedeu puțin costisitor, sigur și simplu în utilizare, cât și cu posibilitatea de creare a condițiilor pentru stimularea inactivă în cadrul trialurilor clinice [73, 155]. Un studiu de tip deschis a raportat că stimularea transcraniană electrică cu curent continuu ameliorează mersul și bradikinezia în BP, iar studiile de tip încrucișat au prezentat argumente despre ameliorarea motorie ce a urmat imediat după o singură ședință de stimulare [69, 134]. Această metodă a fost orientată, în primul rând, spre analiza efectelor asupra semnelor motorii ale bolii și mai puțin asupra aspectelor non-motorii, inclusiv durerea.

În timpul stimulării electrice transcraniene cu curent continuu are loc transmiterea spre creier a unui curent de intensitate slabă timp de câteva minute, care rezultă cu modularea activității cerebrale dependentă de polaritate. Cercetările la subiecții umani au arătat că stimularea cortexului motor influențează excitabilitatea corticală, astfel încât stimularea anodică crește excitabilitatea, iar cea catodică - o reduce, iar direcția de polarizare depinde de orientarea axonilor și dendritelor în câmpul electric indus [153, 154, 247]. Spre deosebire de acțiunea pulsatilă în cadrul stimulării magnetice, stimularea electrică asigură un curent continuu care modulează excitabilitatea membranelor și induce o depolarizare rapidă, dar suficientă pentru a produce un potențial de acțiune, chiar și atunci când este aplicată pentru câteva minute [153, 155]. Rezultatele mai multor studii au arătat că stimularea cortexului motor cu electrozi epidurali este eficientă pentru ameliorarea durerii la pacienții cu durere centrală refractară la tratament, având o rată de răspuns de 40-90% [67, 114]. În cercetările de design dublu-orb a fost demonstrată eficacitatea stimulării transcraniene electrice cu curent continuu a cortexului motor M1 la pacienții cu durere neuropată de etiologie variată, cum este traumatismul vertebro-medular, scleroza multiplă și fibromialgia [174].

Deși rata de răspuns la stimularea transcraniană electrică cu curent continuu este mai mică decât pentru stimularea magnetică repetitivă, reducerea medie a durerii este mai mare după 5 zile de ședințe de stimulare electrică versus 5 zile de ședințe de stimulare magnetică (45% vs.

20%, respectiv). Protocoalele de tratament mai îndelungat generează un efect cumulativ mai important în ședințele consecutive, cu păstrarea beneficiilor pe o durată de până la 60 de zile [174].

O meta-analiză recentă a evaluat rezultatele trialurilor cu stimulare transcraniană electrică cu curent continuu și efectul acesteia asupra durerii induse experimental și asupra durerii clinice [136]. Referitor la durerea experimentală la subiecții sănătoși, stimularea catodică a cortexului somatosenzitiv S1 a micșorat durerea experimentală și a redus intensitatea laserului necesară pentru a induce o senzație ușoară de durere, precum și a redus pragul la durere mecanică la aplicarea asupra cortexului motor M1. Stimularea anodică a cortexului motor M1 a fost însoțită de creșterea pragului senzitiv și de durere, rezultate care nu au fost reproduse de toți autorii. Din cauza variabilității locurilor de aplicare a stimulării și a parametrilor examinați, la fel și a variabilelor de evaluare finală (de exemplu, pragul la durere, disconfortul emoțional și intensitatea durerii), a fost dificilă elaborarea unei concluzii definitive din trialurile experimentale. Stimularea anodică a indus modificări în disconfortul emoțional și a crescut pragul la durerea electrică, la durerea mecanică, dar nu și termică. Trei trialuri au raportat că stimularea anodică nu a avut niciun efect sau efect negativ, evocând idea că voluntarii sănătoși ar putea răspunde în mod diferit de pacienții cu durere cronică la stimularea anodică. Aceasta sugerează că procesarea centrală a durerii poate implica procese diferite la pacienții cu durere cronică versus participanți sănătoși [136].

Referitor la mecanismele de acțiune a stimulării transcraniene electrice cu curent continuu în tratamentul durerii cronice, majoritatea autorilor sunt de acord despre natura lor speculativă. Astfel, se presupune că la stimularea următoarelor structuri se inițiază mecanisme unice de modulare a durerii: (1) prin intermediul substanței cenușii periapeductale - țintă a stimulării cerebrale profunde invazive și care este implicată în mod tradițional în antinocicepția mediată de opioizi; (2) prin intermediul nucleelor talamice – de asemenea, țintă a stimulării cerebrale profunde, care acționează prin inhibiția hiperactivității căilor senzitive primare. Alte mecanisme speculative ar fi mediate de (3) cortexul motor (care influențează diviziunea GABA-ergică a căilor talamo-corticale, inhibă nucleele talamice hiperactive și astfel blochează senzațiile somatice și nocicepția), influențând aspectul senzitiv-discriminativ al durerii sau de (4) cortexul dorsolateral prefrontal, stimularea căruia acționează prin intermediul sistemului medial al durerii (controlând emoțiile și comportamentul prin intermediul ansei cortico-striato-talamo-corticale) și astfel modulând componentul afectiv al durerii cronice (senzația de neplăcere și disconfortul emoțional) [174].

Astfel, premisele expuse mai sus – avantajele stimulării transcraniene electrice cu curent continuu, rezultatele studiilor clinice și a meta-analizelor despre eficacitatea acestei stimulări în ameliorarea durerii cronice, necesitatea alternativelor terapeutice pentru tratamentul durerii la pacienții cu boala Parkinson și lipsa studiilor la acest capitol au reprezentat cadrul pentru efectuarea unei cercetări ce ar viza în mod specific efectul stimulării transcraniene electrice cu curent continuu asupra durerii și semnelor motorii în BP.

1.6. Concluzii la capitolul 1

Boala Parkinson este o patologie neurodegenerativă multisistemică ce determină o afectare cerebrală extinsă a unor sisteme variate de neurotransmițători (dopaminergice și non-dopaminergice) și decurge într-o stadializare topografică ascendentă bine definită. Pacienții cu boala Parkinson prezintă o heterogenitate clinico-fenotipică și evolutivă la baza căreia stau diferențe în mecanismele biochimice și structurale ale bolii, dar sunt cercetări insuficiente referitor la asocierea dintre durerea cronică și fenotip.

Durerea în boala Parkinson este un simptom întâlnit la cel puțin jumătate dintre pacienți, descris în diferite categorii clinice, de origine încă neelucidată pe deplin și cu un impact semnificativ asupra calității vieții. Tratamentul insuficient al durerii este o trăsătură caracteristică la acești pacienți, fiind necesare alternative terapeutice pentru ameliorarea suferinței lor. Deși studiile clinice au raportat despre eficacitatea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu pentru ameliorarea durerii cronice în diferite afecțiuni, nu au fost publicate încă studii referitor la eficacitatea metodei respective la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică.

Astfel, **scopul cercetării** curente a fost 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. (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.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

2.1 Caracteristica generală a grupurilor de studiu

Studiul a fost realizat în perioada 2009 – 2012, în cadrul secțiilor Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, sub conducerea profesorului universitar, doctor habilitat în științe medicale Ion Moldovanu.

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 [98]. Aceste criterii prevăd, în primul rând, definiția unanim acceptată a termenului de parkinsonism, cu prezența obligatorie a bradikineziei și cel puțin unuia dintre următoarele semne: rigiditate, tremor de repaos și instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări vestibulare, cerebeloase, vizuale sau proprioceptive [97, 98]. Respectarea acestor criterii permite obținerea unei acuratețe diagnostice de 90 % comparativ cu standardul de aur - examinarea morfologică [97]. A doua etapă a diagnosticului clinic este absența tuturor semnelor de excludere, cum sunt apariția demenței sau a tulburărilor posturale precoce, căderile în primii trei ani de evoluție, dereglările motilității oculare, semnele piramidale sau cerebeloase, semnele de insuficiență vegetativă periferică precoce, lipsa răspunsului la terapia cu levodopa, expunerea la neuroleptice, traume craniocerebrale repetate sau encefalită în anamneză ș.a. De asemenea, criterii de susținere în favoarea diagnosticului au fost debutul asimetric, răspunsul pozitiv la levodopa și diskineziile induse de levodopa. Corespunzător celor descrise mai sus, **criteriile de includere** în cercetarea noastră au fost următoarele:

1. Prezența bolii Parkinson idiopatice [98]
2. Prezența durerii cronice, definită conform Asociației Internaționale de Studiu a Durerii [100, 145]
3. Pacienți adulți cooperanți.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

1. Parkinsonismul atipic conform criteriilor clinice după Hughes [98]
2. Expunerea la neuroleptice în anamneză sau orice alte dovezi de parkinsonism secundar
3. Demența, definită conform criteriilor reviziei DSM - IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), cât și după scorul Mini Mental State Examination $MMSE \leq 26$ [64]
4. Pacienți necooperanți.

Criteriile de excludere pentru stimularea electrică au fost:

1. prezența obiectelor metalice sau stimulatoarelor cerebrale
2. tulburări psihiatrice sau somatice grave
3. pacienți necooperanți.

Reeșind din faptul că maladia are o prevalență de 2.5-3.5 % în populația de peste 60 ani, volumul eșantionului a fost determinat pe baza numărului mediu de pacienți cu boala Parkinson internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie între anii 2009-2012 (în medie 60 pe an, circa o jumătate dintre ei fiind internați în mod repetat). Lotul de pacienți a fost divizat în două grupuri - de bază (I) și de control (II) - 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 ± 0.6 ani, cu limite cuprinse între 40 și 78 ani, 49 (35%) au avut domiciliu în mediu urban și 91 (65%)- în mediu rural. Repartizarea subiecților conform stării familiale a arătat că majoritatea subiecților au fost căsătoriți - 120 (85.7%), 6 (4.3%) - divorțați și 14 (10%) - văduvi. Circa o treime dintre pacienți au declarat că au studii primare - 44 (31.4%), 64 (45.7%) - studii medii și 32 (22.9%) - studii universitare, despre condițiile de trai 79 (56.4%) pacienți au afirmat că sunt bune și 61 (43.6%) - că condițiile de trai sunt medii. Referitor la mâna dominantă, majoritatea au fost dreptaci (134 sau 95.7%), și numai 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 studiului este prezentat în figura 2.1.

2.2. Metodele de cercetare

2.2.1. Criteriile de clasificare a pacienților conform fenotipului și severității bolii

Pacienții au fost clasificați conform fenotipului sau formei bolii în 3 grupuri: forma cu predominarea tremorului, forma akinetico-rigidă (sau instabilitate posturală și tulburări de mers, din engleza - postural instability and gait disorders - PIGD) și forma mixtă a bolii. Această divizare a formelor BP a fost efectuată în conformitate cu valorile obținute în rezultatul raportului dintre valorile scorului mediu al tremorului către valorile scorului mediu axial. Obținerea unui scor de 1.50 și mai mult a fost în favoarea *formei cu predominarea tremorului*, 1.0 și mai puțin – în favoarea *formei akinetico-rigide*, iar un scor între cele două limite 1.0-1.5 a corespuns *formei mixte* a BP [104]. Treizeci de pacienți au prezentat fenotipul cu predominarea tremorului, 55 pacienți - forma akinetico-rigidă și 55 pacienți - forma mixtă a bolii.

Pentru evaluarea severității maladii a fost utilizată stadializarea Hoehn și Yahr (inclusă ca partea V a scalei UPDRS), care permite o evaluare globală în BP, clasificând-o într-o evoluție

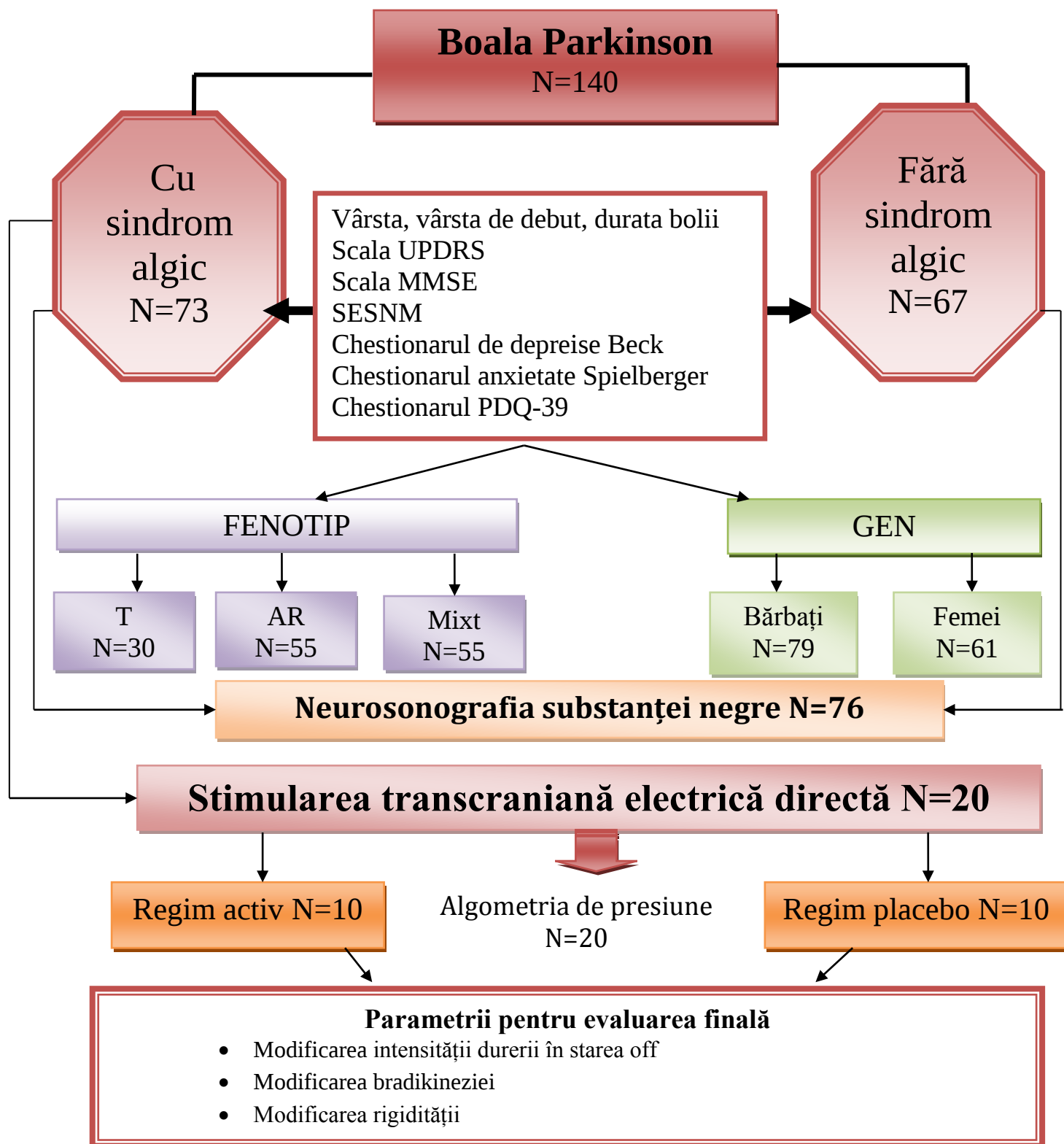


Fig. 2.1. Design-ul studiului

de la stadiul 1 la 5 [95]. Această stadializare oferă 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 tulburarea mersului/posturii. Astfel, tulburarea motorie parkinsoniană poate fi evaluată progresiv 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). Conform stadializării după Hoehn și Yahr, o treime de pacienți - 49 (35%) au fost clasificați în stadiul I, 73 (52%) - în stadiul II și 18 (13%) - în stadiul III.

2.2.2. Clasificarea pacienților după tipurile de durere prezentate

Durerea cronică a fost definită conform Asociației Internaționale de Studiu a Durerii ca fiind o experiență senzitivă sau emoțională neplăcută cu afectare tisulară actuală sau potențială sau descrisă în termenii unei asemenea afectări și cu durată mai mare de 3 luni și a fost analizată folosind instrumente cantitative și calitative [100]. Intensitatea durerii a fost evaluată de pacient pe baza scalei vizuale analogice, una dintre cele mai simple utilizate și bine validate măsurări ale durerii [99]. Această scală prevede indicarea absenței durerii cu 0 puncte pe partea stângă a scalei, iar pe partea dreaptă cu maximum de 10 puncte - cea mai puternică durere posibilă. În aspect calitativ, a fost utilizat un chestionar semistrukturat referitor la localizarea durerii după regiunile corpului, legătura în timp și după localizare cu semnele parkinsoniene, debutul, variabilitatea diurnă, 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. De asemenea, acest chestionar a inclus și aspectul economic al tratamentului bolii Parkinson, de asemenea întrebări referitor la toleranța la durere în general și diagnosticul oferit pacientului până la momentul includerii în studiu. Pe baza acestei informații în ansamblu cu examinarea clinică, fiecare durere a fost clasificată conform tipurilor clinice descrise de Ford B., care prevede următoarele variante: durere musculo-scheletică, durere distonică, radiculară - neuropată, centrală și disconfortul akatizic [66]. Această clasificare clinică nu include însă cefaleea, de aceea în cazurile prezentării acesteia, cefaleea a fost evaluată conform criteriilor de diagnostic stipulate de Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalgice, ediția a doua și atribuită tipului migrenos sau tensional [101].

Durerea musculo-scheletică este descrisă cu caracter de crampe, artralгии, mialгии, durere surdă în articulații care apare la mișcare și după repaos îndelungat, durere în mușchi, ce poate fi asociată cu încordare musculară, modificări articulare de tip artroză, deformări scheletice, limitarea mobilității articulare și tulburări posturale. Durerea musculo-scheletică poate fi agravată de rigiditatea parkinsoniană și imobilizare și ameliorată de mișcare și de administrarea de levodopa.

Durerea distonică implică o extremitate sau musculatura facială și poate fi printre cele mai intense experiențe dureroase la un pacient parkinsonian [65]. Spasmele distonice pot fi paroxismale, spontane sau induse de mișcare, cu durată variabilă de la minute până la ore și cu răspuns variabil la tratamentul dopaminergic. Durerea distonică poate fi exprimată sub formă de fluctuații ale răspunsului la tratament și poate apărea ca distonie de dimineața devreme, distonie de perioadă off, cât și diskinezii bifazice de început și de sfârșit de doză.

Durerea de tip radicular-neuropatic poate avea caracter de amorțeli/parestezii, este localizată în teritoriul unei rădăcini sau a unui nerv periferic și poate fi asociată cu semne motorii și/sau senzitive de afectare a acestora.

Durerea de tip presupus central este descrisă ca o durere greu localizabilă, difuză, constantă, care nu este limitată la un dermatom și nu este explicată de cauze periferice, are un caracter de frigere, furnicături, amorțeli sau bizar și poate varia în dependență de doza de medicație sub formă de fluctuații non-motorii. Această durere poate avea și un caracter vegetativ, cu senzații viscerale și dispnee și nu este explicată de rigiditate, distonie, leziuni musculo-scheletice sau ale organelor interne. Deoarece în studiul nostru pacienții atribuiți grupului cu durere de tip presupus central nu au corespuns tuturor criteriilor pentru aceasta, în continuare pentru acest grup a fost folosit termenul de descriere a calității durerii -“durere cu caracter de frigere”.

Disconfortul akatizic este definit drept o senzație internă de neliniște care produce intoleranța la starea de repaos și se manifestă printr-o necesitate de mișcare permanentă sau de schimbare a poziției. În majoritatea cazurilor, disconfortul akatizic fluctuează în raport cu levodopa și poate fi ameliorat de suplimentarea tratamentului dopaminergic.

2.2.3. Metodele de examinare clinice

Au fost utilizate următoarele metode de cercetare clinice:

Studiu general al pacienților cu elucidarea detaliată a aspectelor neurologice care a cuprins: examenul neurologic obiectiv și în context clinic investigații suplimentare (tomografia computerizată cerebrală (TC), imagistică prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM), examene de laborator) pentru excluderea unei cauze de parkinsonism simptomatic sau parkinsonism atipic [74].

Determinarea pragului la durere prin algometrie de presiune

Datorită prevalenței înalte a durerii musculo-scheletice - până la 70 % după datele literaturii, a fost selectată metoda de examinare a pragului de durere la presiune cu ajutorul algometrului. A fost utilizat algometrul de tip II® Sbmedic Electronics, Solna, Suedia [13, 65,

215]. Pragul de durere la presiune este definit drept presiunea minimală ce produce durere. Măsurarea pragului de durere la presiune permite o evaluare mai exactă a proceselor legate de durerea musculo-scheletică comparativ cu alte metode de inducere a durerii [234]. Algometrul constă dintr-un dinamometru ergonomic prevăzut cu o suprafață bontă de presiune (1 cm²) și este conectat la un dispozitiv de comandă (figura 2.2.).



Fig. 2.2 Algometrul de presiune utilizat pentru testarea pragului de durere la presiune

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 kPa/cm². 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.

Analiza parametrilor motorii a bolii și estimarea cantitativă a rezultatelor dizabilității motorii a fost efectuată în conformitate cu scala unificată de evaluare a BP – UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [58]. Avantajul acestei scări constă în faptul că pacientul este evaluat la un anumit moment, scorul obținut fiind o reflectare a poverii maladiei asupra pacientului și este utilă atât în descrierea evoluției bolii, cât și a răspunsului la tratament. Scorul total maximal posibil este de 195 puncte, un scor mai mare reflectând o dizabilitate mai gravă (anexa 1).

Scala UPDRS include câteva secțiuni cu privire la activitatea mentală, comportament și dispoziție, activitățile vieții cotidiene, performanțele motorii și complicațiile terapiei.

Partea I a scalei UPDRS constă din 4 itemuri care evaluează simptomele cognitive, dispoziția, motivația și prezența tulburărilor psihice, cu un scor maximal posibil de 16 puncte.

Partea II a scalei constă din 13 itemuri care descriu dificultățile întâlnite de pacient în efectuarea activităților vieții cotidiene, cum sunt igiena, îmbrăcatul, alimentarea, deglutiția, precum și interferarea funcționării zilnice din cauza tulburărilor de mers, tremorului sau simptomelor senzoriale. Scorul maximal posibil este de 52 puncte, fiind evaluat în perioadele “on” și “off”.

Partea III se referă la evaluarea funcției motorii în perioadele “on” și “off” și prevede 14 întrebări, care evaluează aspectul motor prin măsurarea bradikineziei, rigidității, tremorului și a semnelor axiale, cu un scor maximal posibil de 108 puncte. Scorul motor a fost împărțit în 2 componente: A și B [129]. Scorul A a inclus întrebările referitor la expresia facială (19), tremor, (20,21), rigiditate (22) și bradikinezie (23,24,25,26,31). Acest subscor variază de la 0-88 puncte și reprezintă semnele motorii care răspund la tratamentul cu levodopa (scorul sensibil la levodopa). Scorul B, la rândul său, are valori între 0-20 puncte și cuprinde întrebările referitor la vorbire (18) și la tulburările axiale (ridicarea de pe scaun-27, postura-28, mersul-29 și instabilitatea posturală-30). Acesta reprezintă semnele motorii ale bolii cu un răspuns mai redus la tratamentul cu levodopa (scorul B rezistent la levodopa).

Partea IV cuprinde evaluarea complicațiilor tratamentului dopaminergic: fluctuațiile motorii previzibile și imprevizibile, durata și severitatea lor, diskineziile și influența lor, cât și prezența sau absența anorexiei, tulburărilor de somn sau hipotensiunii ortostatice, având un scor maximal posibil de 23 puncte.

Activitățile vieții cotidiene au fost evaluate prin intermediul scalei **Schwab și England**, o parte componentă a scalei UPDRS care estimează 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 decât 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.

Scala MMSE (din engl. Mini Mental State Examination - examinarea minimă a statusului mintal), adaptată de către Folstein, a fost utilizată pentru aprecierea funcțiilor cognitive prin evaluarea orientării temporo-spațiale, atenției, limbajului și praxisului constructiv [64]. Suma maximală posibilă este de 30 puncte și indică o funcție cognitivă normală, iar un scor mai mic de 26 puncte indică prezența demenței și a reprezentat un criteriu de excludere din studiu.

Analiza parametrilor non-motorii a fost efectuată cu ajutorul **Scalei de evaluare a simptomelor non-motorii** (anexa 2), care a fost propusă și validată de un grup de studiu internațional [37]. Avantajele unei asemenea scale specifice includ posibilitatea de a identifica

exact simptomele non-motorii la pacienții cu BP, urmărirea evoluției lor odată cu progresarea maladiei, cât și posibilitatea de a determina răspunsul la tratament. Simptomele sunt evaluate pe parcursul ultimei luni, fiecare simptom fiind apreciat în raport cu severitatea și frecvența. În dependență de severitate simptomele sunt evaluate astfel: 0=absent, 1=ușor exprimat-simptomele sunt prezente, dar nu cauzează dereglări pentru pacient; 2=moderat exprimat-simptomele cauzează unele dereglări pentru pacient; 3=sever exprimat-sursă de dereglări majore pentru pacient. În raport cu frecvența manifestării simptomele non-motorii sunt evaluate astfel: 1=Rar (<1/săptămână); 2=Adeseori (1/săptămână); 3=Frecvent (de câteva ori pe săptămână); 4=Foarte frecvent (zilnic sau tot timpul). Chestionarul include 9 domenii, în particular domeniul cardiovascular (inclusiv căderile din cauza sincopei), somnul și oboseala, dispoziția/starea cognitivă, probleme de percepție/halucinații, atenția/memoria, tractul gastrointestinal, sistemul urinar, funcția sexuală și diverse. Fiecare domeniu este evaluat diferențial, fiind obținut produsul între frecvența și severitatea simptomelor, apoi suma pe domeniul respectiv și suma finală pentru toate domeniile.

Evaluarea tulburărilor afective, în particular **a depresiei și anxietății**, a fost efectuată cu ajutorul chestionarelor de depresie Beck și de anxietate reactivă și personalitate Spielberger, ambele fiind enumerate printre instrumentele sugerate de grupurile de experți internaționali pentru evaluarea depresiei și anxietății la pacienții cu BP [122, 196].

Chestionarul Spielberger este constituit din două părți și apreciază anxietatea reactivă (afirmațiile 1-20, nivelul de anxietate în prezent) și anxietatea de personalitate (afirmațiile 21-40, ca o particularitate stabilă caracteristică individului) [213]. Ambele părți sunt evaluate separat conform punctajului următor: anxietate în limite normale-< 30 de puncte, anxietate moderată-31- 45 puncte, anxietate înaltă-> 45 de puncte.

Chestionarul de depresie Beck (versiunea II) include 13 itemuri, fiecare a câte 4 opțiuni și evaluează starea de dispoziție pentru ultimele 2 săptămâni [216]. Un scor de 0-3 puncte indică absența depresiei, 4-7 puncte-o depresie ușoară, 8-15 puncte-o depresie moderată și ≥ 16 – o depresie severă. Pentru pacienții cu BP este recomandat un scor limită de 9 puncte cu scop de screening și de 13 puncte pentru diagnostic de depresie [196].

Calitatea vieții din perspectiva pacientului și impactul maladiei asupra funcției fizice, psihologice și sociale a individului a fost evaluată prin intermediul chestionarului bolii Parkinson ce constă din 39 întrebări (PDQ-39-Parkinson Disease Questionnaire - 39) [62]. Aceste 39 de întrebări se referă la opt aspecte ale calității vieții, în particular: mobilitatea (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 la 0-100, scorul mai mic indicând o stare de sănătate mai favorabilă, iar scorul mai mare - o stare nefavorabilă. Scorul pentru fiecare întrebare variază de la 0 la 4: niciodată=0, ocazional=1, uneori=2, deseori=3, mereu sau totdeauna=4. Acest chestionar s-a dovedit a fi sensibil la schimbările importante pentru pacienți, dar care nu sunt ținta principală în evaluarea clinică [62]. În plan **farmacoeconomic**, a fost calculat costul lunar al tratamentului apreciat de sine stătător de către pacient drept suma (în lei) cheltuită pentru tratamentul bolii Parkinson pe parcursul ultimei luni.

2.2.4.Descrierea metodei de stimulare transcraniană electrică cu curent continuu

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 2 mA (fig. 2.3).

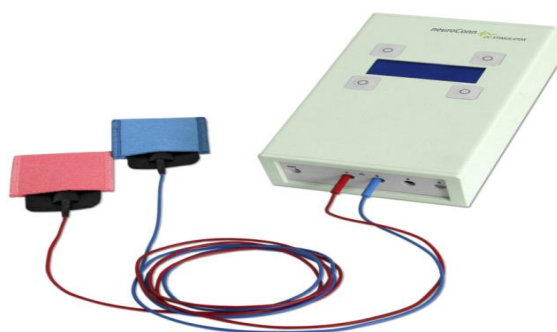


Fig. 2.3 Aparatul de tip Neuroconn utilizat pentru stimularea transcraniană electrică cu curent continuu

Pacienții au fost randomizați în două grupuri a câte 10 persoane în grupul cu stimulare activă și 10 persoane în grupul cu stimulare inactivă. 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 [117]. Anodul (electrod activ) a fost situat în poziția C3 (conform sistemului internațional de plasare a electrozilor 10/20) pe stânga, iar catodul (electrodul referință) - în regiunea supraorbitală contralaterală. Preferința pentru alegerea cortexului motor primar ca țintă pentru stimulare s-a bazat pe studiile care demonstrează că stimularea acestei regiuni este asociată cu ameliorarea durerii și a semnelor parkinsoniene [15, 114]. Durata ședinței de stimulare a fost de 20 de minute, la intensitatea curentului de 2 mA, 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, pacientul simțind senzația de prurit sau frigere ușoară inițială. Procedura a fost repetată timp

de 5 zile consecutive. Numărul de ședințe a fost ales în baza studiilor din literatură care prezintă în medie un număr de 5 stimulări pentru ameliorarea durerii, cât și din motive legate de durata medie a internării în secțiile din staționar. Pentru procedura de stimulare au fost incluși pacienții consecutivi cu BP și durere cronică pe măsura prezentării în secția de Cefalee și Tulburări Vegetative pentru tratament staționar. Toți pacienții au prezentat acordul pentru procedura de stimulare. De asemenea, toți pacienții administrau tratamentul cu levodopa în perioada respectivă. Evaluarea motorie (scala motorie UPDRS III în faza off) și a durerii (scala vizuală analogică) au fost efectuate inițial (până la stimulare) și după ultima ședință. Parametrii pentru evaluarea finală au fost ameliorarea stării motorii în perioada off și a intensității durerii.

2.2.5 Metode de examinare paraclinice

Scanarea ultrasonoră a substanței negre a fost efectuată în Centrul Medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM Victor Lacusta. Ecogenicitatea substanței negre a fost examinată prin fereastra acustică temporală, cu utilizarea aparatului de sonografie de tip Philips Envisor C. Substanța neagră a fost scanată în plan axial, s-a identificat mezencefalul care are formă de fluture și este înconjurat de cisternele bazale, ce prezintă semnal înalt ecogen. În cadrul acestei structuri a fost examinată cea mai clară imagine a semnalelor hiperecogene din regiunea resectivă. O structură se consideră hiperecogenă dacă intensitatea semnalului ultrasonor este mai mare decât a structurii de referință, de obicei substanța albă adiacentă. Semnalele ecogene au fost marcate manual cu ajutorul cursorului și a fost determinată suprafața de hiperecogenicitate din ambele părți (dreaptă și stângă) și suma acestora (în centimetri pătrați, comparativ cu valoarea normală zero).

2.2.6. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Pentru procesarea statistică a materialului au fost elaborate fișe cu codificarea datelor examenului clinic și a rezultatelor examenelor suplimentare. Analiza datelor a fost realizată utilizând programele SAS, SPSS-16, EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică a permis calcularea frecvențelor și valorilor medii. Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Dinamica parametrilor de grup s-a evaluat prin criteriul t de selecții coerente. Datele tabelelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2).

Pentru determinarea gradului și sensului legăturii statistice dintre parametri a fost utilizat indicatorul de corelație, care a permis stabilirea diferitor grade de corelație. Analiza de corelație între variabilele continui s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când

variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu erau normal distribuite sau erau de ordine). Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene au fost utilizate următoarele criterii: valoarea coeficientului de corelație de ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene, valorile cuprinse între ± 0.99 și ± 0.70 - corelație puternică, între ± 0.69 și ± 0.30 - corelație medie între fenomene, între ± 0.0 și ± 0.29 exprimă existența unei corelații slabe între fenomene, iar valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene este inexistentă și cele două fenomene evoluează independent unul de altul. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabele, grafice și diagrame.

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 efectuat analiza discriminantă pe trepte, iar importanța factorilor predictivi s-a bazat pe adăugarea treptată a variabilelor în analiză. Utilitatea modelului discriminant a fost evaluată prin rata de exactitate sau capacitatea de a prezice apartenența cunoscută de grup în categoriile variabilei dependente. O metodă alternativă de evaluare a utilității modelului discriminant a fost exactitatea de clasificare care a comparat apartenența de grup prezisă pe baza modelului discriminant cu apartenența actuală cunoscută după valoarea variabilei dependente. Limita considerată acceptabilă este o exactitate ce depășește cu 25% rata de exactitate obținută aleator.

Scopul analizei discriminante a fost de a cerceta diferențele între grupuri pe baza atributelor (variabilelor) ce caracterizează cazurile, indicând care din ele contribuie cel mai mult la separarea grupurilor. Scopul predictiv al analizei discriminante a fost de atribuire a cazurilor noi către grupurile existente. Testele de semnificație statistică prin metoda χ^2 au permis de a evalua dacă funcția discriminantă separă adecvat grupurile formate.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Examenul clinic detaliat a permis excluderea din studiu a pacienților cu parkinsonism secundar și atipic.
2. Studiul chestionarelor semistructurate pentru analiza durerii a permis evidențierea particularităților clinice ale durerii cronice la pacienții cu boala Parkinson.
3. Metoda de analiză statistică discriminantă pe trepte a permis identificarea factorilor predictivi pentru existența durerii la pacienții cu boala Parkinson.

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

3.1. Caracteristica comparativă a grupurilor cercetate conform parametrilor socio-demografici

Analiza indicatorilor socio-demografici ai pacienților cu BP cu și fără sindrom algic (tabelul 1, anexa 4) a determinat că pacienții respectivi nu s-au deosebit statistic după criteriul de gen, domiciliu, starea familială sau educație. În ambele grupuri studiate majoritatea au fost bărbați (57.5% în grupul I și 55.2% în grupul II), cu domiciliul în mediul rural (63% în grupul I și 67.2% în grupul II) și căsătoriți (82.2% în grupul I vs. 89.5% în grupul II). Circa o treime dintre pacienți din ambele grupuri au avut studii primare (29 % în grupul I vs. 34.3 % în grupul II), studii medii au prezentat câte 48 % și 43.3% respectiv și numai 23 % în grupul I și 22.4% în grupul II au avut studii superioare. Majoritatea pacienților au fost nefumători (94.5% în grupul I vs. 95.5% în grupul II).

Grupurile de studiu nu s-au deosebit statistic după partea dominantă (majoritatea fiind dreptaci- 91.8% în grupul I și 100% în grupul II) și nici după hemisfera mai sever afectată de parkinsonism (hemisfera dreaptă mai sever afectată în 53.4% în grupul I și 52.2% în grupul II). Deosebirea statistică a fost evidențiată în anamneza eredocolaterală, fiind raportate antecedente familiale de boala Parkinson sau alte forme de tremor la 4.1% cazuri din grupul I vs. 13.4% dintre pacienții din grupul II ($p < 0.05$). Datele literaturii prezintă cifre variabile de la 16% la 19% de anamneză familială pozitivă pentru boala Parkinson, deși există dovezi care sugerează că indivizii cu BP au tendința de a supraestima BP printre rudele lor [54, 103].

Conform criteriului **de vârstă**, grupurile de pacienți cu BP cu durere și fără sindrom algic s-au deosebit statistic, pacienții cu durere fiind semnificativ mai tineri (57.0 ± 0.90 ani vs. 59.9 ± 0.91 , respectiv, $p < 0.05$) (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Vârsta medie în grupurile de studiu și vârsta la debutul bolii

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, M±m	Grupul fără durere, II, n=67, M±m	P
Vârsta, ani	57.0±0.90	59.9±0.91	<0.05
Vârsta la debutul bolii, ani	52.6±0.91	56.4±0.99	<0.01

Repartizarea pe grupuri de vârstă (până la 55 de ani, 55-65 ani și peste 65 ani) a evidențiat că printre pacienții cu durere cronică au predominat persoanele până la 55 ani (37% în grupul I vs. 21% în grupul II, $p < 0.05$). Repartizarea pe grupuri de vârstă este redată grafic în figura 3.1.

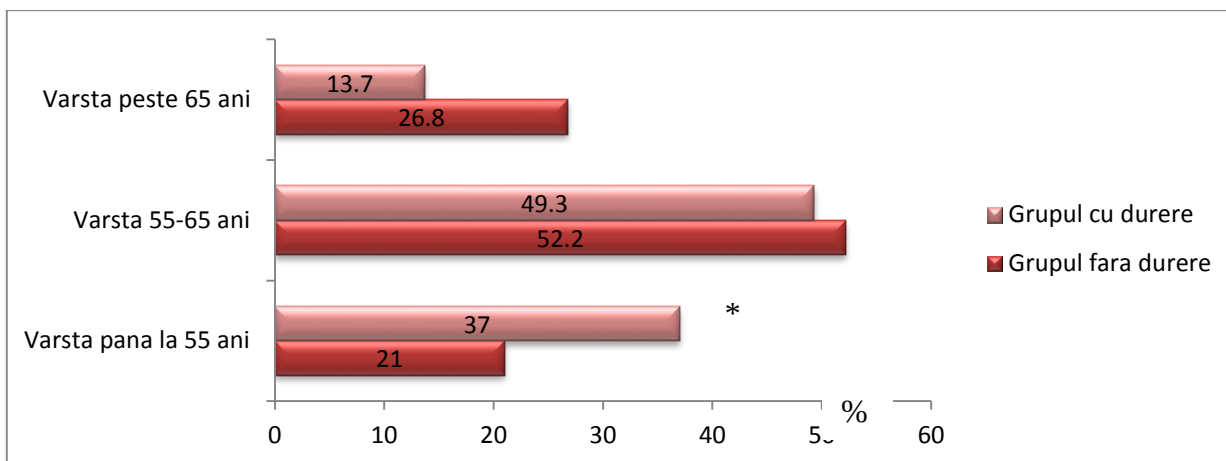


Fig. 3.1. Repartizarea lotului de studiu pe grupuri de vârstă

Notă : *-p<0.05

În lotul general (n=140), circa o treime dintre pacienți (29.2%) au avut până la 55 ani, iar 71 (50.7%) între 55-65 ani, ceea ce indică o incidență mai mare a bolii Parkinson printre persoanele de vârstă tânără și medie, la o vârstă încă aptă de muncă, de altfel.

Grupurile de pacienți s-au distins statistic și conform criteriului **vârstei de debut a bolii**, aceasta constituind 52.6 ± 0.91 ani pentru grupul I și 56.4 ± 0.99 ani pentru grupul II ($p < 0.01$) (tabelul 3.1). Analiza structurii loturilor de pacienți conform vârstei de debut a evidențiat pentru grupul cu durere debutul bolii până la 55 ani la 47 pacienți (64.4%) vs. 23 (34.3%) pacienți din grupul fără durere ($p < 0.001$) (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Repartizarea pacienților din studiu conform vârstei de debut a bolii

Parametrul	Grupul cu durere I n=73, (%)	Grupul fără durere II n=67, (%)	χ^2 p
Vârsta la debutul bolii			
Până la 55 ani	47 (64.4%)	23 (34.3%)	12.6
După 55 ani	26 (35.6 %)	44 (65.7%)	<0.001

Analiza corelațiilor cu intensitatea durerii nu a determinat asocieri pozitive pentru vârstă ($r = -0.15$, $p > 0.05$) și nici pentru durata bolii ($r = 0.19$, $p < 0.05$), dar s-a observat o corelație negativă minoră a intensității durerii cu vârsta la debutul bolii ($r = -0.22$, $p < 0.01$).

Datele literaturii prezintă informații variabile la aspectul de vârstă, fiind raportate studii care nu au determinat asocieri semnificative între durere și vârstă cu așa parametri, cum sunt stadiul bolii, durata bolii, scorul cognitiv sau de depresie, cât și studii cu asocieri pozitive între aceste variabile [123]. Valorile obținute în cercetarea noastră sunt în acord cu unul dintre studiile inițiale ale durerii în boala Parkinson, care prezintă că pacienții cu durere atribuită bolii Parkinson au fost semnificativ mai tineri decât pacienții fără manifestări algice, pe când genul,

durata bolii, durata tratamentului și gradul de dizabilitate nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri [79]. Cercetările mai recente de tip caz-control, de asemenea, au raportat că pacienții cu durere direct atribuită BP au fost de o vârstă mai tânără, inclusiv la debutul bolii, având și indici de boală mai sever exprimați [151].

Prin urmare, pacienții cu boala Parkinson asociată cu sindrom algic cronic s-au dovedit a fi mai tineri în general, cât și cu o vârstă mai tânără la debutul bolii comparativ cu pacienții fără durere cronică. Intensitatea durerii a prezentat o corelație negativă minimală cu vârsta la debutul bolii.

3.2. Caracteristica comparativă conform parametrilor clinici la pacienții din grupurile cercetate

3.2.1 Particularitățile clinice ale parametrilor motorii la pacienții cu boala Parkinson cu sindrom algic

Fiecare semn cardinal (tremorul, rigiditatea, bradikinezia și instabilitatea posturală) a fost supus unei analize detaliate în conformitate cu parametrii destinați pentru evaluarea motorie după partea III a scalei unificate de evaluare a BP (UPDRS).

Tremorul a fost unul din semnele principale ale bolii, fiind prezent la 54 pacienți (74%) din grupul I și la 58 pacienți (86.6%) din grupul II, fără deosebiri statistice între cele două grupuri referitor la localizarea tremorului, intensitatea lui și influența în activitatea cotidiană. Scorul mediu al tremorului în grupul I a fost de 3.9 ± 0.43 puncte vs. 4.1 ± 0.42 în grupul II ($p > 0.05$). Analiza tremorului în calitate de **semn de debut** al bolii a arătat că nu au fost diferențe importante între grupurile cercetate referitor la prezența tremorului în extremitatea dreaptă sau stânga a corpului. Din contra, tremorul în calitate de **acuză principală la momentul internării** a fost exprimat mai des de pacienții fără durere – 49 (67%) pacienți din grupul I vs. 55 (82%) din grupul II, $p < 0.05$, ceea ce poate fi explicat prin predominarea în studiul nostru a fenotipului tremorigen la pacienții fără sindrom algic cronic. Localizarea tremorului la un singur membru a fost la 13 (17.8%) pacienți din grupul I și la 16 (23.9%) pacienți din grupul II; localizarea în hemicorp – la 9 (12.3%) din grupul I și 5 (7.5%) pacienți din grupul II; la ambele mâini – 14 (19.2%) și 23 (34.3%) pacienți din grupele I și II; generalizat – la 18 (24.7%) și 14 (20.9%) pacienți cu și fără durere, respectiv. Localizarea tremorului la nivelul bărbiei și/sau a țesuturilor moi a feței a fost observată la 10 (13.7%) din grupul I și la 5 (7.5%) pacienți din grupul II.

Conform influenței tremorului în activitatea cotidiană, o lipsă a acesteia a fost remarcată la 19 (26%) pacienți din grupul I și la 9 (13.4%) pacienți din grupul II; o influență ușoară a fost menționată de 13 (17.8%) pacienți din grupul I versus 15 (22.4%) pacienți din grupul II;

influența moderată în activitatea cotidiană a fost observată de 36 (49.3%) și 40 (59.7%) pacienți din cele două grupuri, respectiv; pe când o influență gravă și, în ultimul rând, pronunțată, au constatat numai o minoritate dintre pacienți, respectiv 5 (6.9%) și 3 (4.5%) din grupurile I și II.

Rigiditatea a fost constatată la toți pacienții din studiu, localizarea rigidității fiind expusă grafic în fig.3.2.

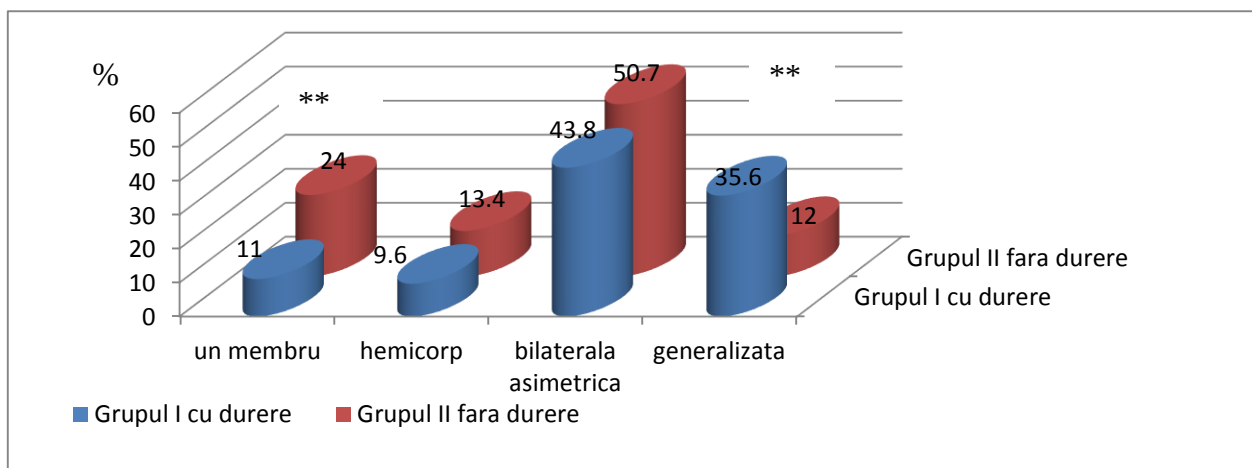


Fig. 3.2 . Localizarea rigidității la pacienții din grupurile cercetate

Notă: *-p<0.05, **-p<0.01

Ca **semn de debut** rigiditatea a fost prezentă la 6 (8%) pacienți din grupul I versus 4 (6%) din grupul II, fără diferență statistică conform acestui parametru. La momentul examinării clinice a pacientului rigiditatea într-un singur membru a fost determinată mai frecvent la pacienții din grupul fără durere cronică - 24% vs. 11% cu durere cronică (p<0.01), iar o generalizare a rigidității a fost evidențiată mai des la pacienții cu durere - 26 (35.6%) în grupul I și la 8 (12%) în grupul II (p<0.01).

Severitatea rigidității a predominat la pacienții cu durere cronică, scorul mediu al rigidității constituind 6.04±0.4 puncte pentru grupul cu durere și 3.64±0.22 pentru grupul fără durere (p<0.001) (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica rigidității la pacienții studiați

Parametrul	Grupul cu durere I n=73, (%)	Grupul fără durere II n=67, (%)	χ^2 p
Încordare la debutul bolii	6 (8%)	4 (6%)	0.27 >0.05
Scorul mediu al rigidității, M±m	6.04±0.4	3.64 ±0.22	<0.001

Prin urmare, cele două grupuri s-au deosebit semnificativ conform criteriului de localizare a rigidității, la pacienții cu durere fiind mai des observată rigiditatea generalizată și un scor al rigidității semnificativ mai mare vs. cei fără durere cronică.

Bradikinezia este deficitul motor cardinal în BP și sursa principală de dizabilitate pentru o mare parte din evoluția bolii. Bradikinezia corelează cu pierderea celulară nigrală, iar studiile prin TEP arată că deficitul striatal de dopamină corelează cu măsurările pentru bradikinezie efectuate cu scala UPDRS partea III [83, 120]. Bradikinezia în studiul dat a fost prezentă prin definiție la toți pacienții, cu diferență statistică relevantă între grupuri conform acestui parametru. La debutul bolii lentoarea a fost menționată de 19 (26%) din grupul I și de 15 (22.4%) pacienți din grupul II ($p>0.05$). **Severitatea** bradikineziei la momentul examinării a fost apreciată prin scorul mediu al bradikineziei și a fost mai importantă la pacienții cu durere cronică, constituind 10.8 ± 0.61 puncte în grupul I și 9.1 ± 0.53 în grupul II ($p<0.05$).

Instabilitatea posturală, fiind caracteristica stadiilor mai avansate ale bolii, a fost mai rar evidențiată în studiul nostru, dar fiind durată relativ scurtă a bolii. Astfel, majoritatea pacienților din ambele grupuri au prezentat un răspuns normal la testul de retropulsie (42 (57.5%) din grupul I și 45 (67.2%) din grupul II), câte 20 (27.4%) și 17 (25.4%) respectiv, au prezentat retropulsie și numai 11 (15 %) și 5 (7.5%) s-au caracterizat prin absența reacției posturale (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Caracteristica stabilității posturale la pacienții studiați

Parametrul	Grupul cu durere I n=73, (%)	Grupul fără durere II n=67	χ^2 p
Acuză la instabilitate la mers, tulburarea mersului la debutul bolii	15 (20.5%)	4 (6%)	6.33 < 0.05
Stabilitatea posturală			
Normală	42 (57.5%)	45 (67.1%)	
Retropulsie	20 (27.4%)	17 (25.4%)	2.34
Absența reacției posturale	11 (15.1%)	5 (7.5%)	>0.05

Severitatea instabilității posturale a fost exprimată prin scorul mediu, constituind 0.57 ± 0.08 puncte și 0.40 ± 0.07 , respectiv, fără diferență statistică ($p>0.05$) între grupuri. În schimb, pacienții cu durere s-au deosebit semnificativ prin menționarea acuzei la senzația de instabilitate la mers și/sau tulburarea mersului la debutul bolii, prezentă la 15 (20.5%) din grupul I și la 4 (6%) persoane din grupul II ($p<0.05$).

În general, instabilitatea posturală tinde să-și facă apariția în medie peste 7-10 ani de evoluție a bolii sau mai mult chiar, iar în grupurile din cercetarea noastră durata medie a bolii a fost de 4.49 ± 0.35 ani vs. 3.61 ± 0.41 , respectiv, cu o tendință de durată mai mare pentru pacienții cu durere, deși fără semnificație statistică ($p > 0.05$). Acest fapt este confirmat și de repartizarea pacienților conform stadializării Hoehn și Yahr, prezentată în tabelul de mai jos (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Stadializarea după Hoehn și Yahr

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, (%)	Grupul fără durere II, n=67, (%)	χ^2 p
Stadiul 1	27 (37%)	22 (32.8%)	4.3 >0.05
Stadiul 2	34 (46.6%)	39 (58.2%)	
Stadiul 3	12 (16.4%)	6 (9%)	

După cum reiese din acest tabel, majoritatea pacienților din ambele loturi sunt în stadiile inițiale ale bolii (83.6%, și 91%, respectiv) și numai 12 pacienți (16.4%) din grupul I și 6 din grupul II (9%) au fost apreciați ca fiind în stadiul III, care și este piatra de căpătâi ce definește existența instabilității posturale [94].

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 3.6.

Tabelul 3.6. Valorile scorului UPDRS în grupurile cercetate

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, M $\pm$ m	Grupul fără durere, II, n=67, M $\pm$ m	p
Scor UPDRS II	11.21 $\pm$ 0.66	7.64 $\pm$ 0.69	<0.001
Scor UPDRS III	27.65 $\pm$ 1.59	22.64 $\pm$ 1.47	<0.05
Scorul sensibil la levodopa	24.39 $\pm$ 1.30	20.29 $\pm$ 1.27	<0.05
Scorul 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, conform valorilor părții II a UPDRS, 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 (partea III UPDRS) 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 pacienților cu durere cronică (24.39 ± 1.30 puncte) vs. pacienții fără sindrom algic (20.29 ± 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 ± 0.38 vs. 2.34 ± 0.37), dar fără a atinge diferență statistică. Datele obținute sunt în acord cu studiile din literatură, care, de asemenea, au prezentat valori ale scorului motor semnificativ mai mari la pacienții cu durere cronică [151, 248].

Analiza corelațiilor între intensitatea durerii și parametrii motorii a evidențiat asocierea pozitivă mai importantă cu intensitatea rigidității ($r = 0.44$, $p < 0.001$) (figura 3.3) și asocierea minoră cu scorul motor total ($r = 0.27$, $p < 0.01$) (figura 3.4), 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 ($r = -0.03$, $p > 0.05$).

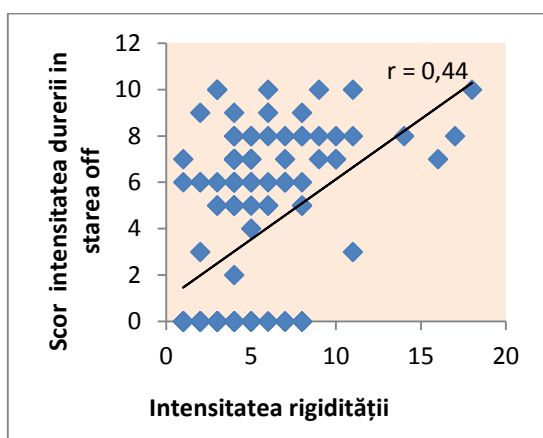


Fig. 3.3. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al intensității durerii în starea off (axa y) cu intensitatea rigidității (axa x)

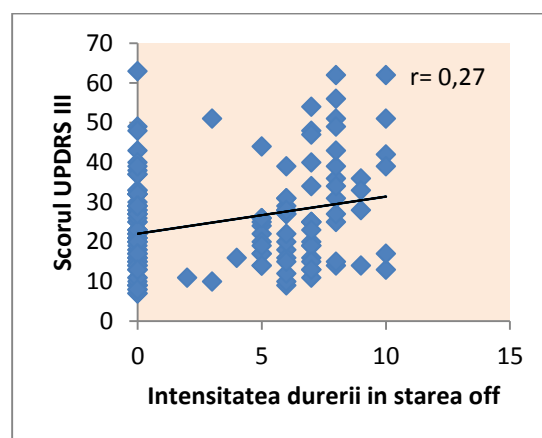


Fig. 3.4. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al intensității durerii în starea off (axa x) cu scorul motor UPDRS III (axa y)

Aceste tendințe de corelare a intensității durerii cu parametrii de severitate a bolii pot fi privite ca dovezi în favoarea legăturii fenomenului de durere la pacienții cu BP cu o degenerare dopaminergică mai sever exprimată.

Agravarea în general a maladiei pe parcursul timpului a fost confirmată prin corelația duratei bolii cu scorul motor total atât la pacienții cu durere, cât și la cei fără durere cronică. Astfel, valorile UPDRS III total au corelat cu durata bolii ($r = 0.59$, $p < 0.001$) (figura 3.5) și cu durata tratamentului ($r = 0.50$, $p < 0.001$), la fel și subscorurile A (cu durata bolii $r = 0.52$, $p < 0.001$, cu durata tratamentului $r = 0.41$, $p < 0.001$) și B ($r = 0.68$, $p < 0.001$ și $r = 0.68$, $p < 0.001$, respectiv) ale acestuia.

Pentru scorul activităților cotidiene UPDRS II a fost observată aceeași tendință firească de progresare pe măsura timpului (corelația cu durata bolii $r=0.67$, $p<0.001$) (figura 3.6).

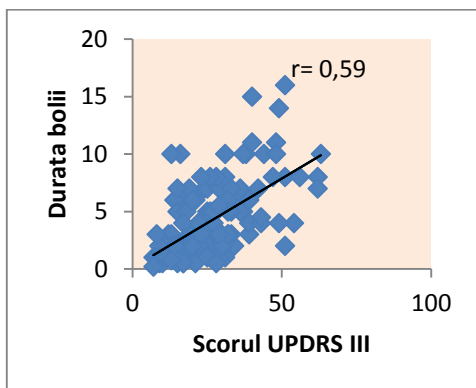


Fig. 3.5. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al scorului UPDRS III (axa x) cu durata bolii (axa y)

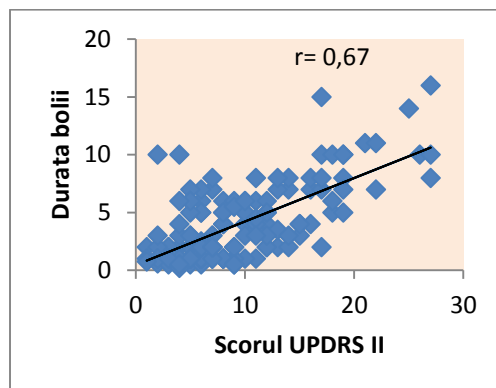


Fig. 3.6. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al scorului UPDRS II (axa x) cu durata bolii (axa y)

De asemenea, s-a determinat o corelație minimală, dar semnificativă între vârstă și subscorul B rezistent la levodopa ($r=0.3$, $p<0.001$), dar nu și cu subscorul A sensibil la levodopa ($r=0.04$, $p>0.05$). Această din urmă tendință este în acord cu datele literaturii din studiile clinico - morfologice, care au indicat că odată cu avansarea în vârstă, scorul semnelor axiale rezistente la tratament se agravează progresiv [94, 180].

Analiza aspectelor legate de tratament a evidențiat că doza medie de levodopa a fost semnificativ mai mare la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică, fiind de 543.8 ± 48.3 mg în grupul I vs. 421.5 ± 37.5 mg în grupul II ($p<0.05$). Durata dopaterapiei în cele două grupuri a avut tendința de a fi mai îndelungată la pacienții cu durere, dar nu a atins semnificație statistică (22.30 ± 4.07 luni vs. 14.85 ± 3.44 luni, respectiv, $p>0.05$), același fapt fiind valabil și pentru prezența complicațiilor motorii (prezente la 15 (21%) din grupul I vs. 8 (12%) din grupul II, $p>0.05$).

Studiile de tip caz - control, din contra, au demonstrat asocierea durerii în boala Parkinson cu prezența complicațiilor motorii [151, 225, 249]. Absența acestei asocieri între prezența complicațiilor motorii și durere în cercetarea noastră ar putea fi explicată prin durata relativ scurtă a tratamentului cu levodopa, care, împreună cu doza de levodopa, durata bolii, vârsta la debutul bolii se cunoaște că este unul dintre factorii de risc importanți pentru apariția fluctuațiilor motorii și diskineziilor [105, 205].

Mai multe cercetări anatomice, electrofiziologice și farmacologice au prezentat argumente despre legătura durerii în boala Parkinson cu deficitul central de dopamină [29, 41,

49]. Faptul că în studiul nostru pacienții cu durere erau mai tineri, aveau o vârstă mai precoce la debutul bolii, un scor motor total și subscor A sensibil la levodopa mai mari sunt elemente ce indică un deficit dopaminergic mai sever exprimat și susțin rolul acestui deficit în patogenia durerii la pacienții cu BP. Vârsta mai tânără în general (dar nu și vârsta la debutul bolii) și prezența fluctuațiilor motorii sunt factori cunoscuți a fi asociați cu durerea în boala Parkinson [79, 225].

În plan farmacoeconomic, costul lunar al tratamentului evaluat de pacienții cu durere cronică s-a dovedit a fi mai mare comparativ cu cei fără durere, fiind în medie de 564.10 ± 84.6 lei pentru grupul I și de 338.5 ± 64.8 lei pentru grupul II ($p < 0.05$). Această diferență ar putea fi explicată, pe de o parte, prin doza semnificativ mai mare de levodopa administrată de pacienții cu durere cronică, cât și prin costul altor medicamente sau metode de tratament utilizate de pacienții respectivi pentru tratamentul durerii asociate bolii.

3.2.2 Particularitățile clinice ale manifestărilor non-motorii ale pacienților cu boala Parkinson și sindrom algic

Analiza manifestărilor non-motorii a fost efectuată cu ajutorul scalei de evaluare a simptomelor non-motorii, conform căreia simptomele sunt evaluate pe parcursul ultimei luni, iar fiecare simptom este apreciat în raport cu severitatea și frecvența [37].

Cele mai frecvente simptome non-motorii pentru întreg eșantionul de studiu au fost următoarele: acuze la tulburări de somn/oboseală (84%), tulburări de dispoziție/starea afectivă (77%), acuze din domeniul diverse, care descrie tulburările senzoriale, inclusiv durerea (71%), acuze urinare (69%) și gastrointestinale (63%). Reprezentarea grafică a domeniilor non-motorii este expusă în figura 3.7.

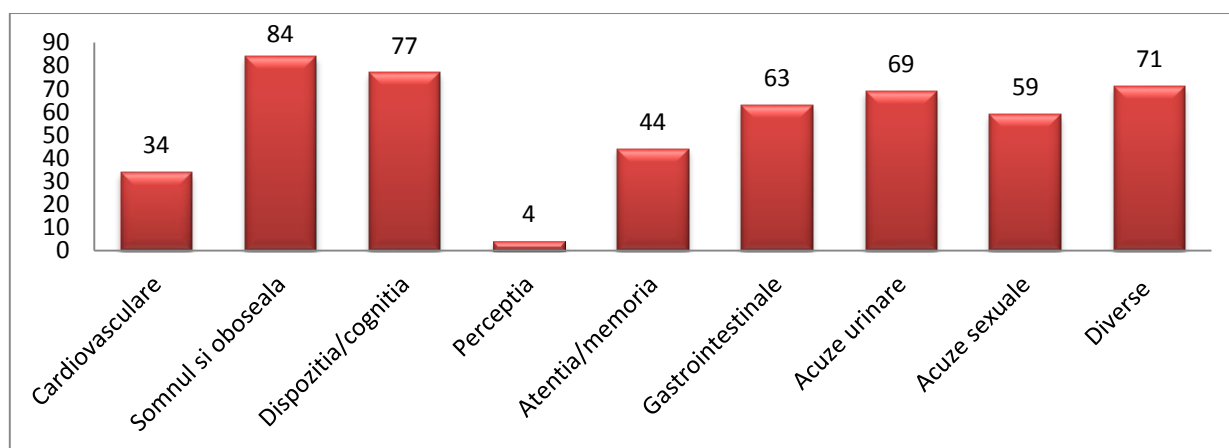


Fig.3.7. Frecvența (%) a simptomelor non-motorii la eșantionul de studiu în ansamblu
Mai mult de 5 domenii non-motorii au fost implicate la majoritatea pacienților (65%). Compararea pacienților conform prezenței simptomelor non-motorii a evidențiat că pacienții din

grupul cu durere s-au caracterizat prin existența semnificativ mai frecvent a acuzelor cardiovasculare, fiind afirmate de 48% pacienți din grupul I vs. 19.4% din grupul II ($p<0.001$), a acuzelor de somn/oboseală (prezente la 90.4% vs. 76%, respectiv, $p<0.05$), cât și a acuzelor de dispoziție/starea cognitivă (prezente la 92% din grupul I vs. 61% din grupul II, $p<0.001$). Analiza compartimentelor chestionarului referitor la problemele de percepție și de atenție/memorie nu a identificat diferențe semnificative între grupuri, la fel și pentru acuzele gastrointestinale. Pacienții cu durere au menționat probleme de percepție în 5.5% cazuri vs. 1.5% în grupul fără durere, acuzele la dificultăți de memorie/atenție au fost notate în 48% vs. 40% cazuri, respectiv și acuze gastrointestinale în 70% vs. 55% cazuri (pentru toate $p>0.05$). Totodată, pacienții cu durere au menționat semnificativ mai frecvent acuze la dificultăți urinare (76% vs. 61%, $p<0.05$) și tulburări sexuale (68.5% vs. 49%, $p<0.05$), cât și la compartimentul diverse, care include și durerea (96% vs. 45%, $p<0.001$) (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Caracteristica grupurilor după prezența semnelor non-motorii

Parametrul	Grupul cu durere, n=73, (%)	Grupul fără durere, n=67, (%)	χ^2 p
Simptomele cardiovasculare	35 (48%)	13 (19.4%)	12.62 <0.001
Acuze de somn și oboseală	66 (90.4%)	51 (76%)	5.2 <0.05
Acuze de dispoziție/starea cognitivă	67 (92%)	41(61%)	18.5 <0.001
Acuze la probleme de percepție	4 (5.5%)	1 (1.5%)	1.6 >0.05
Acuze la probleme de atenție/memorie	35(48%)	27 (40%)	0.8 >0.05
Acuze gastro-intestinale	51 (70%)	37 (55%)	3.2 >0.05
Acuze urinare	56(76%)	41 (61%)	3.9 <0.05
Acuze sexuale	50 (68.5%)	33 (49%)	5.4 <0.05
Acuze diverse	70 (96%)	30 (45%)	44.7 <0.001

În general, pacienții cu durere au prezentat semnificativ mai multe simptome non motorii per pacient comparativ cu cei fără durere, diferența cea mai importantă fiind în numărul pacienților care aveau mai mult de 5 simptome/per pacient. Astfel, 6 simptome/per pacient au fost determinate la 26 (36%) pacienți din grupul I vs. 17 (25%) din grupul II, 7 simptome/per pacient

- la 15 (21%) din grupul I vs. 3 (4.5%) din grupul II, iar 8 simptome/per pacient - la 8 (11%) vs. 1 (1.5%), respectiv ($p<0.001$).

Numărul mediu de simptome non-motorii per pacient a fost de 5.94 ± 0.17 la pacienții cu durere cronică vs. 4.08 ± 0.23 la cei fără durere ($p<0.001$). Reprezentarea grafică a numărului de simptome non-motorii per pacient este expusă în figura 3.8.

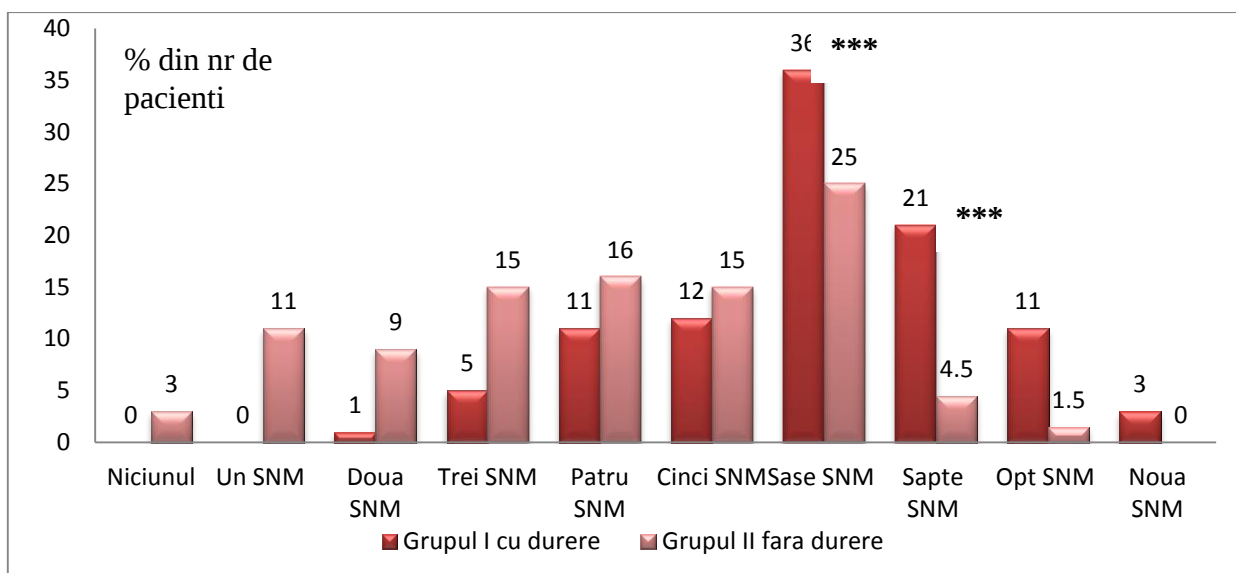


Fig. 3.8. Numărul de simptome non motorii (SNM) per pacient în grupurile cercetate

Notă: *- $p<0.05$, **-* $p<0.01$, ***-* $p<0.001$

La compararea scorurilor simptomelor non-motorii pentru fiecare domeniu separat între cele două grupuri nu au fost obținute diferențe semnificative pentru majoritatea dintre ele. Astfel, scorul simptomelor cardiovasculare în grupul I a fost de 2.65 ± 0.31 vs. 3.15 ± 0.50 puncte în grupul II, scorul acuzelor de somn și oboseală - 7.75 ± 0.91 vs. 7.13 ± 0.75 , scorul de dispoziție/stare cognitivă - 8.04 ± 0.86 vs. 6.56 ± 0.77 puncte, iar de atenție/memorie - 3.31 ± 0.59 vs. 4.18 ± 0.58 , respectiv ($p>0.05$). Domeniile cum sunt sistemul urinar și funcția sexuală, de asemenea, nu au prezentat diferențe, cu un scor de 5.25 ± 0.64 pentru grupul I și 6.78 ± 0.75 pentru grupul II la sistemul urinar și 3.38 ± 0.53 și 4.03 ± 0.44 , respectiv pentru funcția sexuală ($p>0.05$). Domeniul diverse (care include întrebări despre durere, modificări ale gustului/mirosului, pierdere recentă în greutate și transpirații excesive) a prezentat diferențe statistice semnificative cu valori mai mari pentru grupul cu durere cronică (10.02 ± 0.66 vs. 3.86 ± 0.43 , $p<0.001$), care și a determinat un scor final semnificativ mai mare pentru acest grup (36.83 ± 3.09 vs. 22.10 ± 2.19 , $p<0.001$) (tabelul 3.8).

La pacienții cu durere cronică s-a determinat o asociere a intensității durerii în general și în starea off cu numărul de simptome non-motorii ($r=0.49$, $p<0.001$) și cu scorul total al simptomelor non motorii ($r=0.41$, $p<0.001$).

Tabelul 3.8. Valorile scorurilor pentru domeniile non-motorii în grupurile studiate

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, M±m	Grupul fără durere, II, n=67, M±m	p
Scorul simpt. Cardiovasculare	2.65±0.31	3.15±0.50	>0.05
Scorul simpt. somnul și oboseala	7.75±0.91	7.13±0.75	>0.05
Scorul dispoziția/starea cognitivă	8.04±0.86	6.56±0.77	>0.05
Scorul atenția/memoria	3.31±0.59	4.18±0.58	>0.05
Scor sistemul gastrointestinal	4.61±0.36	4.45±0.43	>0.05
Scor sistemul urinar	5.25±0.64	6.78±0.75	>0.05
Scor funcția sexuală	3.38±0.53	4.03±0.44	>0.05
Scor diverse	10.02±0.66	3.86±0.43	<0.001
Scor total	36.83±3.09	22.10±2.19	<0.001

Atât la pacienții cu durere cronică, cât și fără, pentru scorul total al simptomelor non motorii a fost observată o corelație semnificativă cu durata bolii ($r=0.47$, $p<0.001$) (figura 3.9) și cu durata tratamentului ($r=0.51$, $p<0.001$), cât și cu parametrii determinați pe scala UPDRS. Astfel, scorul total a corelat strâns cu valorile scalei UPDRS II de activități cotidiene ($r=0.78$, $p<0.001$), cu scorul motor UPDRS III ($r=0.63$, $p<0.001$) și cu componentele acestuia (subscorul A sensibil la levodopa $r=0.55$, $p<0.001$ și subscorul B rezistent la levodopa $r=0.73$, $p<0.001$) și a prezentat o corelație negativă cu scala Schwab și England ($r=-0.8$, $p<0.001$).

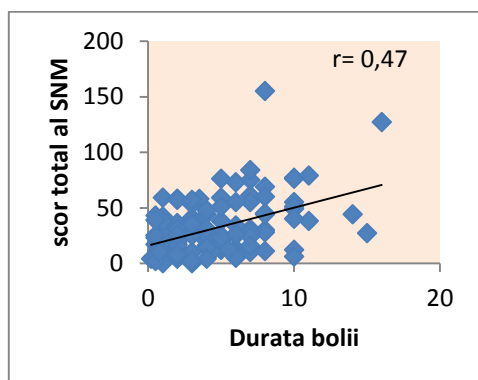


Fig. 3.9. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al
duratei bolii (axa x) cu scorul total al
SNM (axa y)

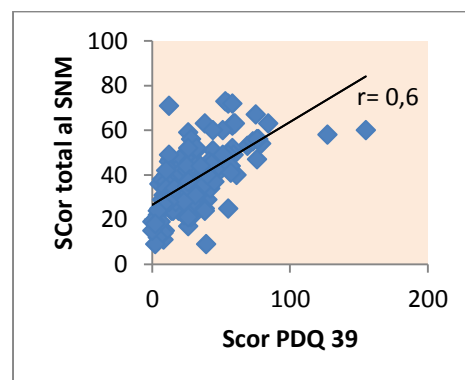


Fig. 3.10. Coeficientul de corelație (r_{xy})
al scorului total PDQ 39 (axa x) cu scorul
total al SNM (axa y)

De asemenea, scorul respectiv a prezentat o asociere pozitivă semnificativă cu scorul sumat al chestionarului PDQ-39 ($r=0.6$, $p<0.001$) (figura 3.10). Analizând aceste corelații, putem conchide despre progresarea simptomelor non-motorii pe parcursul evoluției bolii în paralel cu

semnele motorii, cât și despre influența majoră a acestor manifestări asupra activităților vieții cotidiene, influență evaluată atât de medic (prin scorul UPDRS II și scala Schwab și England), cât și de pacientul însuși (prin scorul total PDQ-39).

Importanța simptomelor non-motorii la pacienții cu boala Parkinson de la debutul bolii și până în stadiile avansate a fost prezentată în studii multicentrice majore, care au arătat prevalența înaltă a acuzelor non-motorii, legătura cu scorul motor și cu durata bolii, cât și impactul major asupra calității vieții prin corelația cu chestionarele de evaluare a calității vieții [10, 139]. În studiul nostru în medie a fost determinat un număr de 5 simptome non-motorii per pacient vs. 7.8 în studiul PRIAMO sau 11 în studiul lui Gallagher D. și coautorii [10, 72]. Numărul mai redus al acestora observat în cercetarea noastră ar putea fi explicat prin predominarea pacienților în stadiile bolii I-II după Hoehn și Yahr, adică în stadiile inițiale ale maladiei, pe când în studiile citate a fost inclus un număr important de pacienți în stadiile avansate, iar povara simptomelor non-motorii este cunoscută a fi asociată cu durata și severitatea bolii. Corelațiile între simptomele non-motorii determinate în studiul nostru și măsurările legate de severitatea bolii și de impactul acestor simptome asupra calității vieții pacientului sunt în acord cu datele acestor studii multicentrice.

Pe de altă parte, rezultatele cercetării curente au indicat 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. Această divergență permite sugestia implicării și altor mecanisme, inclusiv psihologice, în afară de cele structurale-neurodegenerative, în explicația acesteia. Astfel, literatura recentă invocă fenomenul de somatizare drept o parte componentă a spectrului de manifestări în boala Parkinson, dar și în alte afecțiuni neurodegenerative, de asemenea rolul somatizării este discutat și în cazul fluctuațiilor non-motorii, care sunt caracteristice stadiilor mai avansate ale maladiei [164, 214].

Somatizarea este o stare în care indivizii suferă și caută tratament pentru simptome fizice stresante care nu pot fi pe deplin explicate de o patologie medicală existentă [116]. Studiile epidemiologice ale sindroamelor cronice au relevat că indivizii cu nivele înalte de anxietate de sănătate, cu acuze somatice multiple și evenimente stresante recente au o probabilitate de 2-4 ori mai mare de a suferi de somatizare [214]. La acești pacienți, unele simptome par să fie strâns asociate cu anxietatea, depresia și alte evaluări psihologice ale severității bolii [113]. În populația generală simptomele somatice pot fi independente sau pot însoți tulburările de depresie și anxietate. Acuzele somatice au fost raportate de 70-90% dintre pacienții cu depresie și există dovezi că depresia și anxietatea sunt factori importanți care amplifică raportarea simptomelor în bolile cardiopulmonare, în diabet și artrită [113]. Simptomele considerate specifice anumitor

maladii, de exemplu, durerea toracică în bolile cardiace, dispneea în bolile pulmonare sau durerea articulară în artrite, sunt aproape la fel de des observate la pacienții fără aceste afecțiuni, chiar și la cei vârstnici cu alte comorbidități [204].

Simptomele de somatizare, depresie și anxietate sunt frecvente și la pacienții cu BP. Astfel, tulburări somatoforme au fost raportate printre comorbidități la 19% dintre 3637 pacienți cu BP, iar un scor înalt de somatizare pe scala SCL-90R a fost determinat la 40% dintre pacienții cu BP [11, 208]. Un studiu de cohortă cu o durată de supraveghere de 4 ani a caracterizat tulburările somatoforme la pacienții cu BP și a sugerat că acestea sunt un factor predictiv pentru demență [164]. Tulburările afective, cum sunt depresia și anxietatea, sunt alte două comorbidități frecvente la pacienții cu BP, atribuite fie neurodegenerării primare, fie unei reacții psihologice la prezența BP sau ambelor mecanisme. Unele studii au demonstrat o relație între dispoziție și anxietate cu administrarea de levodopa (starea motorie de on sau off), sugerând posibilitatea că aceste simptome pot fi legate de un deficit dopaminergic [20]. Anhedonia, care este prezentă la pacienții cu BP mai sever exprimată, poate fi redusă la administrarea de pramipexol, agonist dopaminergic, atât la pacienții cu depresie, cât și la cei fără depresie [127]. Mai mult chiar, compușii dopaminergici ameliorează simptomele depresive la pacienții cu depresie propriu-zisă, cât și simptomele pacienților cu fibromialgie, afecțiune care aparține spectrului de tulburări somatoforme [96]. Astfel, deficitul dopaminergic ar putea fi un mecanism comun care explică coincidența între unele simptome din tulburările somatoforme și simptomele non-motorii din boala Parkinson.

În concluzie, faptul că în studiul nostru pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au manifestat mai multe acuze somatice non-motorii în contextul prezentării cu un nivel mai exprimat de depresie și anxietate sugerează și rolul eventual al fenomenului de somatizare în explicația acestei asocieri.

3.2.3 Particularitățile clinice neuropsihice ale pacienților cu boala Parkinson cu sindrom algic

Scala MMSE (examinarea minimă a statusului mintal), adaptată de către Folstein, a fost utilizată pentru aprecierea funcțiilor cognitive prin evaluarea orientării temporo-spațiale, atenției, limbajului și praxisului constructiv [64]. Pacienții din cele două grupuri nu au fost diferiți după scorul mediu MMS, fiind de 28.34 ± 0.17 puncte vs. 28.40 ± 0.19 ($p > 0.05$), respectiv, ceea ce denotă conservarea relativă a funcțiilor cognitive. Spre deosebire de scorul MMS, scorul UPDRS I a fost semnificativ mai mare la pacienții cu durere cronică, reprezentând 1.46 ± 0.16 puncte vs. 0.98 ± 0.16 , ($p < 0.05$), ceea ce ar putea fi explicat prin faptul că scala UPDRS I în afară de simptomele cognitive și tulburările psihice, include și întrebări despre dispoziție și motivație,

aspecte care au fost evaluate suplimentar prin chestionare separate, cum sunt chestionarul de evaluare a depresiei Beck și a anxietății Spielberger.

Rezultatele analizei **chestionarului de anxietate Spielberger** pentru anxietatea reactivă au arătat o anxietate normală la 19 (26%) pacienți din grupul cu durere vs. 35 (52.3%) din grupul fără durere, o anxietate mărită la 44 (60.3%) din grupul I vs. 29 (43%) din grupul II și o anxietate foarte exprimată la 10 (14%) vs. 3 (5%), respectiv ($p<0.01$) (figura 3.11)

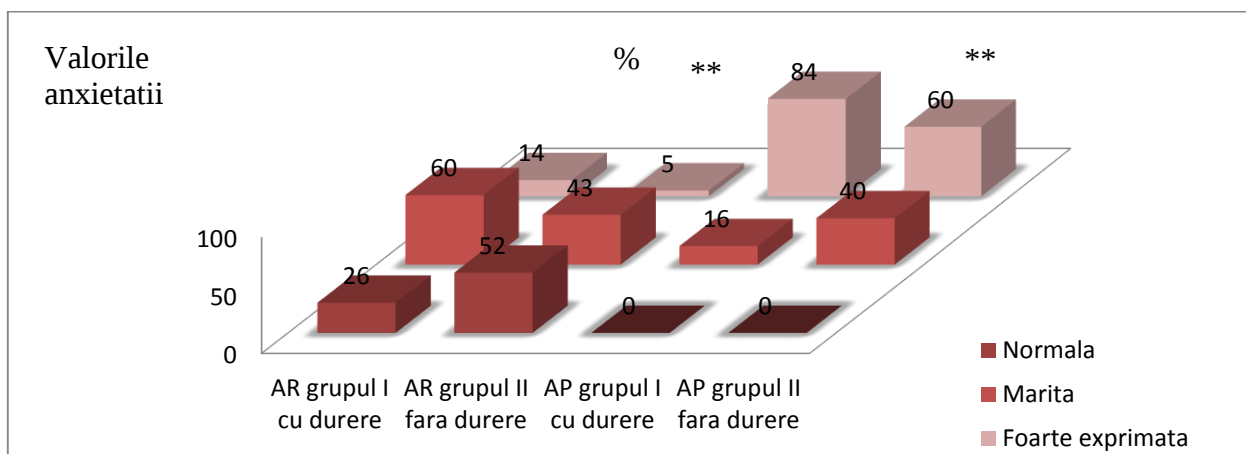


Fig. 3.11. Reprezentarea distribuției pacienților conform gradului de anxietate reactivă și de personalitate

Notă: *- $p<0.05$, **- $p<0.01$

Valoarea scorului de anxietate reactivă în cifre absolute a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP și sindrom algic, fiind de 35.73 ± 0.94 puncte vs. 31.77 ± 0.86 ($p<0.01$) la pacienții fără sindrom algic. Repartizarea pacienților conform valorilor anxietății de personalitate, de asemenea, a prezentat diferențe statistice semnificative pentru grupul cu durere cronică: anxietate normală 0 (0%) în ambele grupuri, anxietate mărită s-a determinat la 12 (16.4%) din grupul I vs. 27 (40.3%) din grupul II, iar anxietate foarte exprimată - la 61 (83.6%) vs. 40 (59.7%), respectiv ($p<0.01$). Scorul de anxietate de personalitate a fost cu mult mai crescut la pacienții din grupul I vs. grupul II, constituind 52.31 ± 0.85 vs. 48.0 ± 0.90 ($p<0.001$).

La pacienții cu durere a fost observată o corelație pozitivă minoră a intensității durerii în general și în starea off cu anxietatea reactivă ($r=0.29$, $p<0.01$) și cu anxietatea de personalitate ($r=0.29$, $p<0.001$) (figura 3.12, 3.13).

Atât la pacienții cu durere, cât și la cei fără durere cronică nu au fost determinate corelații ale anxietății reactive sau de personalitate cu măsurările de severitate a bolii, cum sunt durata bolii, stadiul Hoehn și Yahr și scorul motor UPDRS, ci doar o legătură moderată cu scorul de depresie Beck ($r=0.41$, $p<0.001$). Influența anxietății majorate asupra calității vieții a fost observată prin corelația cu scorul sumar al chestionarului PDQ-39 ($r=0.4$, $p<0.001$).

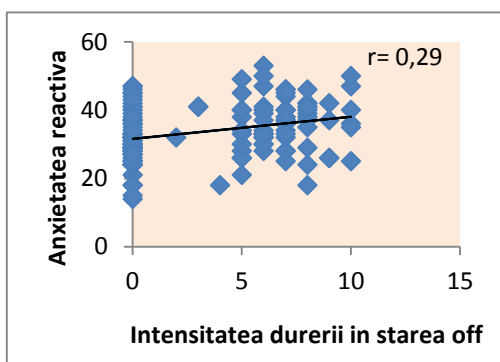


Fig. 3.12. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al intensității durerii (axa x) cu anxietatea reactivă (axa y)

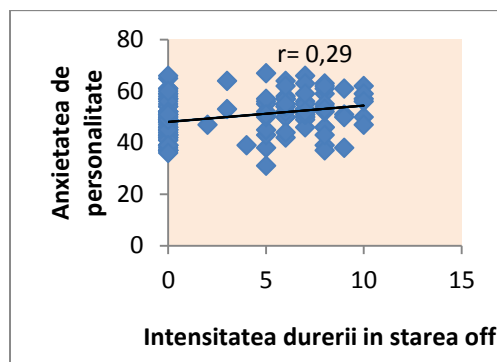


Fig. 3.13. Coeficientul de corelație (r_{xy}) al intensității durerii (axa x) cu anxietatea de personalitate (axa y)

Prevalența anxietății în BP, în general, variază considerabil de la 3.6% la 40%, cel mai frecvent raportate fiind tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de panică și fobia socială [122]. Legătura între anxietate și semnele motorii este una controversată, existând studii care nu au determinat nicio legătură semnificativă între anxietate și semnele motorii, altele, din contra, prezentând o asociere cu simptomele motorii subiective și obiective [48, 144, 207]. Printre alți factori despre care se stipulează în literatură că sunt asociați cu tulburările anxioase în BP pot fi enumerați tulburarea mersului și blocurile motorii, vârsta mai tânără și fenotipul akinetico-rigid al bolii [48]. De asemenea, nivele înalte de anxietate au fost determinate la pacienții care suferă de diskinezii și fluctuații motorii, iar Fleminger a arătat o asociere între anxietate și parkinsonismul predominant pe stânga [48, 63]. În cercetarea noastră nu a fost determinată o asociere între anxietate și caracteristicile motorii ale bolii, fiind observată doar influența anxietății asupra calității vieții pacienților și predominarea anxietății la pacienții cu durere cronică.

Rezultatele testării psihometrice conform **scalei de depresie Beck** au evidențiat următoarea distribuție a pacienților conform severității: scor 0-3 puncte a fost obținut de 11 (15%) pacienți din grupul I vs. 18 (27%) din grupul II, un scor 4-7 puncte - la 23 (31%) grupul I vs. 32 (48%) din grupul II, un scor între 8-15 puncte - la 29 (40%) vs. 13 (19%), respectiv și un scor mai mare de 16 puncte - la 10 (14%) vs. 4 (6%) ($p < 0.01$). Valoarea absolută a scorului Beck a relevat la pacienții cu BP și sindrom algic o cifră medie de 9.49 ± 0.64 puncte, semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără durere - 6.31 ± 0.51 ($p < 0.001$). De menționat că la pacienții cu boala Parkinson, conform publicațiilor literaturii internaționale, este recomandat un scor limită de 9 puncte cu scop de screening și de 13 puncte cu scop de diagnostic de depresie [196]. La separarea pacienților în grupuri conform valorii scorului Beck ≥ 9 (absent sau prezent) la

pacienții cu BP și durere cronică acesta a fost prezent la 37 (51%) dintre ei vs. 15 (22%) din grupul fără durere cronică ($p < 0.01$). Pentru pacienții cu durere cronică scorul de depresie Beck a prezentat o corelație pozitivă moderată, dar semnificativă cu intensitatea mai mare a durerii în general, cât și în starea off ($r = 0.36$, $p < 0.001$).

Această asociere 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, care a fost discutată și de alți autori [43].

Analiza corelațiilor între alți parametri clinici și scorul de depresie a evidențiat existența unei tendințe de corelație pozitivă a acestuia cu o durată mai mare a bolii ($r = 0.25$, $p < 0.01$) (figura 3.14) și corelație negativă cu vârsta mai tânără la debutul bolii ($r = -0.23$, $p < 0.01$). De asemenea, a fost observată asocierea moderată între scorul de depresie și scorul motor mai sever exprimat ($r = 0.43$, $p < 0.001$) (figura 3.15) și componentele acestuia de bradikinezie ($r = 0.37$, $p < 0.001$) și rigiditate ($r = 0.52$, $p < 0.001$), dar nu și tremor ($r = 0.12$, $p > 0.05$).

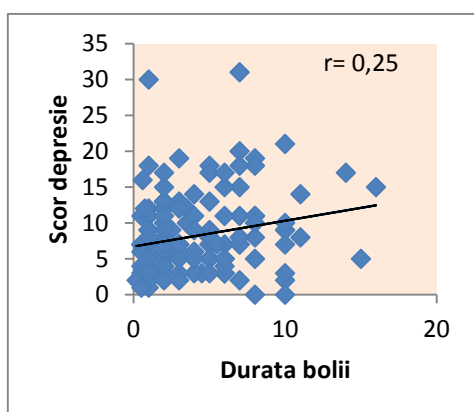


Fig. 3.14. Coeficientul de corelație (r_{xy})

al duratei bolii (axa x)

cu scorul de depresie (axa y)

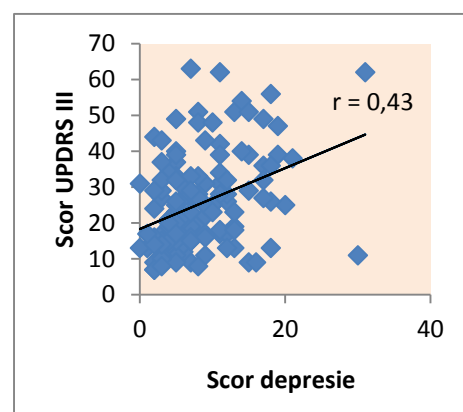


Fig. 3.15. Coeficientul de corelație

al (r_{xy}) scorului de depresie (axa x) cu

scorul motor UPDRS III (axa y)

Aceste rezultate conduc la sugestia că mecanismele depresiei sunt parțial comune cu mecanismele dopaminergice ce stau la baza semnelor motorii ale bolii. Influența unui grad mai avansat de depresie asupra activităților cotidiene determinate prin scala UPDRS II a fost exprimată sub formă de corelație pozitivă moderată ($r = 0.39$, $p < 0.001$), dar semnificativă cu această scală. Percepția pacientului asupra rolului depresiei pentru calitatea vieții a fost observată și prin corelația strânsă între scorul de depresie cu un scor sumar mai mare al chestionarului PDQ-39 ($r = 0.65$, $p < 0.001$).

Depresia și boala Parkinson sunt afecțiuni comorbide frecvent întâlnite și legătura strânsă între ele nu este una întâmplătoare. Pentru medicul practician combinația frecventă de depresie și

boala Parkinson pune în față o serie de probleme atât de ordin diagnostic, cât și terapeutic. Unele forme de sindroame parkinsoniene sunt tratate la debut în mod greșit ca fiind atribuite depresiei și invers, stările depresive la vârstă mai avansată sunt interpretate în mod greșit ca fiind atribuite bradikineziei parkinsoniene. Literatura de specialitate relatează că depresia este mai frecvent întâlnită la pacienții cu boala Parkinson decât în populația generală, diagnosticul de depresie fiind stabilit înainte de debutul motor al bolii [252].

Pentru explicarea incidenței înalte a depresiei printre pacienții parkinsonieni au fost propuse câteva ipoteze, inclusiv prezența unui substrat biochimic comun de deficit al neurotransmițătorilor, care stă la baza depresiei și parkinsonismului, originea psihogenă a depresiei ca rezultat al reacției pacientului la o afecțiune gravă și la scăderea calității vieții (depresie reactivă), depresia ca un rezultat comun al ambelor cauze sau ca rezultat al acțiunii altor factori fără legătură cu maladia [252]. Câteva studii recente au analizat factorii asociați cu depresia în BP și au determinat că severitatea bolii (evaluată prin scorul UPDRS motor și stadiul Hoehn și Yahr) corelează pozitiv cu depresia [248]. În cercetarea noastră, de asemenea, a fost observată o legătură moderată între intensitatea depresiei și gravitatea semnelor motorii ale bolii. Alți factori pentru care s-au identificat asocieri pozitive au fost durata mai mare a bolii, vârsta mai tânără la debut, căderile frecvente, tulburările de memorie și anameza de tulburare afectivă (tulburare de anxietate și depresivă) [48]. Pentru explicația acestei ultime asocieri-între tulburarea afectivă premorbidă și depresia în cadrul bolii Parkinson - s-a emis și ideea că tulburările mentale implică modificări neurologice ce cauzează o susceptibilitate mai mare a creierului pentru boala Parkinson, astfel tulburările afective manifestându-se cu mult înaintea semnelor motorii ale bolii [48, 248]. Pe de altă parte, o înțelegere a depresiei ce precede debutul motor al bolii este oferită și de teoria principală vehiculată în domeniu referitor la modul de propagare a schimbărilor morfologice, care implică inițial sistemul nervos vegetativ (stadiul Braak 1) prin nucleul dorsal al nervului vag și bulbul olfactiv. Mai târziu (în stadiul Braak 2) are loc afectarea și a centrelor de convergență senzitivă ale trunchiului cerebral cu nuclei serotoninergici ai rafeului, locus coeruleus adrenergic și complexul colinergic al trunchiului cerebral, structuri importante care modulează dispoziția și afectivitatea [24, 26].

În studiul nostru a fost determinată o severitate semnificativ mai mare a depresiei la pacienții cu BP și suferință algică cronică, în asocieră și cu un nivel de anxietate mai mare. Aceste date sunt în acord cu datele altor autori, care, de asemenea, au arătat la pacienții cu durere o probabilitate mai mare de a suferi de tulburare depresivă majoră, deseori în asocieră cu anxietatea și reducerea calității vieții [52, 144, 179].

Studiile din literatură au confirmat existența unei comorbidități semnificative între sindroamele algice cronice în general și tulburările afective [5]. Legătura între simptomele afective și durere este una bilaterală, astfel încât experiența unora poate agrava simptomele celorlalte. Pacienții cu tulburări de anxietate prezintă simptome de hipervigilență și frică persistentă, care au fost asociate cu disfuncția dopaminergică [57]. Durerea cronică, la rândul ei, poate fi trigger pentru anxietate și stările depresive și este deseori asociată cu scăderea calității vieții și frică persistentă [5]. Și invers, tulburările afective au fost asociate cu o probabilitate crescută de a dezvolta simptome algice cronice și sensibilitate excesivă la stimularea algică indusă experimental [5, 219]. Această legătură reciprocă poate fi datorată parțial unor disfuncții comune în sistemul dopaminergic central, care influențează atât tulburările afective, cât și procesarea durerii. Pe de altă parte, această legătură poate reflecta și faptul că simptomele cognitive și afective, asociate cu tulburările de dispoziție și anxietate, influențează percepția durerii acute și cronice [106]. Astfel, simptomele de anxietate și depresie, care apar în cadrul maladiilor ce afectează structural sistemul dopaminergic, cresc și mai mult probabilitatea pacienților de a dezvolta durere cronică.

3.2.4 Particularitățile calității vieții la pacienții cu boala Parkinson asociată cu durere cronică

Scalele de evaluare utilizate de medici apreciază din punct de vedere clinic aspecte importante în BP, cum sunt tremorul, rigiditatea și bradikinezia. Însă în literatură se menționează tot mai mult faptul că rezultatele trebuie să fie evaluate și din punctul de vedere al pacientului prin intermediul chestionarelor pentru pacienți. Asemenea instrumente, care au fost implimentate pentru mai multe patologii medicale și chirurgicale, oferă dovezi de încredere și valide despre impactul major al maladiei asupra funcției fizice, psihologice și sociale a individului. Acest tip de chestionare a fost introdus și pentru maladiile neurologice, inclusiv boala Parkinson. Unul dintre cel mai des utilizate instrumente este chestionarul PDQ-39 care cuprinde 39 întrebări și s-a dovedit a fi sensibil la schimbările importante pentru pacienți, dar care nu sunt ținta principală în evaluarea clinicistului [62]. Analiza scorurilor obținute de pacienți conform acestui chestionar 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. Astfel, scorul PDQ-39 total a reprezentat 42 ± 1.6 puncte la pacienții din grupul I vs. 33 ± 1.5 din grupul II ($p < 0.001$). La fel și scorul de mobilitate a fost semnificativ mai mare la pacienții cu durere cronică 45 ± 2.7 vs. 35 ± 2.5 ($p < 0.01$), scorul activităților cotidiene 48.6 ± 2.6 vs. 40 ± 2.1 ($p < 0.05$), scorul de bunăstare

emoțională- 50.6 ± 1.8 vs. 44 ± 1.7 ($p < 0.01$), scorul de stigmatizare- 49 ± 2.7 vs. 39 ± 2.7 ($p < 0.05$), cât și scorurile de suport social- 17.6 ± 2.5 vs. 8 ± 2.05 ($p < 0.01$) și de disconfort corporal 56.5 ± 1.7 vs. 25 ± 1.2 ($p < 0.001$). Scorurile celor opt aspecte ale calității vieții în grupurile studiate sunt prezentate în tabelul 3.9.

Tabelul 3.9. 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 PDQ 39 total	42 ± 1.6	33 ± 1.5	<0.001
Scor PDQ 39 mobilitatea	45 ± 2.7	35 ± 2.5	<0.01
Scor PDQ 39 activitățile cotidiene	48.6 ± 2.6	40 ± 2.1	<0.05
Scor PDQ 39 bunăstare emoțională	50.6 ± 1.8	44 ± 1.7	<0.01
Scor PDQ 39 stigmatizare	49 ± 2.7	39 ± 2.7	<0.05
Scor PDQ 39 suportul social	17.6 ± 2.5	8 ± 2.05	<0.01
Scor PDQ 39 starea cognitivă	30 ± 2	29 ± 1.6	>0.05
Scor PDQ 39 comunicarea	24 ± 2.3	18.5 ± 2.5	>0.05
Scor PDQ 39 disconfort corporal	56.5 ± 1.7	25 ± 1.2	<0.001

Pentru pacienții cu durere influența acesteia asupra calității vieții a fost reflectată prin asocierea pozitivă moderată, dar semnificativă între scorul sumar al chestionarului PDQ-39 cu intensitatea durerii în general și în starea off ($r = 0.38$, $p < 0.001$) (figura 3.16).

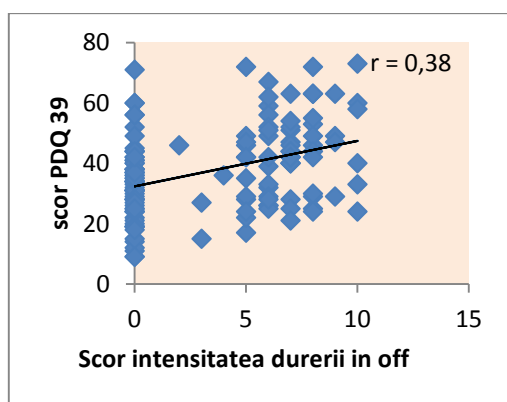


Fig. 3.16. Corelația (r_{xy}) între intensitatea durerii (axa x) cu scorul PDQ-39 total (axa y)

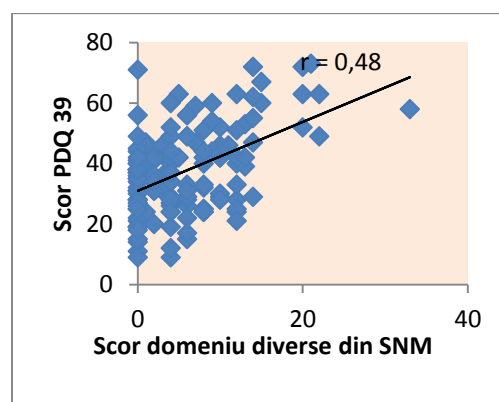


Fig. 3.17. Corelația (r_{xy}) între scorul din domeniul diverse al SNM (axa x) cu scorul PDQ-39 (axa y)

Același fapt este reflectat și de corelația între scorul din domeniul diverse (care include și durerea) al chestionarului de evaluare a simptomelor non-motorii și scorul sumar PDQ-39 ($r = 0.48$, $p < 0.001$) (figura 3.17), cât și de asocierea cu scorul UPDRS II ($r = 0.38$, $p < 0.001$) al activităților cotidiene (evaluat de medic). Astfel, referitor la capitolul calității vieții putem conchide că pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au o calitate a vieții semnificativ mai afectată de boală în toate aspectele ei, cu interferarea majorității componentelor calității vieții,

cum sunt mobilitatea, activitățile cotidiene, bunăstarea emoțională, stigmatizarea, suportul social și disconfortul corporal. Aceste date au fost raportate anterior și sunt acord cu alte cercetări care, de asemenea, au raportat valori semnificativ mai alterate la pacienții cu durere în toate domeniile calității vieții, cu excepția stigmatizării și suportului social [147, 151].

Studiile populaționale au identificat depresia, dizabilitatea, instabilitatea posturală și tulburările cognitive drept factorii cu cea mai mare influență asupra calității vieții la pacienții cu boala Parkinson în general [198]. O revistă a literaturii mai recentă a identificat depresia ca fiind cel mai frecvent determinant al calității vieții la pacienții cu BP, iar dintre manifestările motorii acestea au fost tulburările de mers și complicațiile terapiei [210].

În concluzie, în cercetarea noastră pacienții cu boala Parkinson și durere au prezentat o severitate mai exprimată a semnelor motorii, o calitate mai redusă a vieții, un scor mai înalt de depresie și anxietate și mai multe acuze non-motorii somatice comparativ cu pacienții fără durere. Durerea a fost semnificativ influențată de depresie și de gradul de afectare motorie. Tratamentul nu numai al semnelor motorii, ci și al durerii și depresiei trebuie accentuat în managementul pacienților cu BP pentru ameliorarea calității vieții.

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

3.3.1.Caracteristica generală 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%).

Pentru caracterizarea durerii a fost utilizat un chestionar semistructurat referitor la intensitate, localizare după regiunile corpului, legătura cu semnele parkinsoniene, 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. Astfel, intensitatea durerii în general, evaluată de pacienți pe scara vizuală analogică a avut valori medii de 6.76 ± 0.19 puncte, intensitatea durerii în starea off- 6.67 ± 0.22 , iar în starea on- de 4.50 ± 0.39 puncte, cu o durată medie a durerii de 4.24 ± 0.50 ani. Valorile intensității durerii prezentate de pacienții incluși în cercetarea noastră au fost mai mari comparativ cu alte studii clinice descriptive care au prezentat o intensitate medie de 3.39 puncte sau 38.9 pe o scară de la 0 la 100, dar comparabile cu cele din cercetările de tip caz-control cu valori de 6.0 și 6.5 puncte pentru durerea indirect agravată de boală și respectiv, direct atribuită bolii Parkinson [13, 121, 151]. Această diferență ar putea fi explicată prin diferența în populația

analizată care a fost colectată dintre pacienții consultați ambulator în studiile citate mai sus vs. pacienții internați din studiul dat.

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. Referitor la debutul durerii, majoritatea pacienților au menționat un debut treptat-64 (88%) și numai 9 (12%) au precizat despre un debut acut al durerii.

Conform clasificării clinice după Ford, majoritatea pacienților au corespuns descrierii pentru durerea de categorie musculo-scheletică - 60 (82.2%), inclusiv durere articulară la 39 (53.4%) dintre ei, 5 (7%) cazuri au avut durere de tip radicular-neuropatic, 13 (18%) - durere cu caracter de frigere, 4 (5.5%) cazuri – durere de tip distonic și numai 1 pacient (1.4%) -disconfort akatizic (figura 3.19).

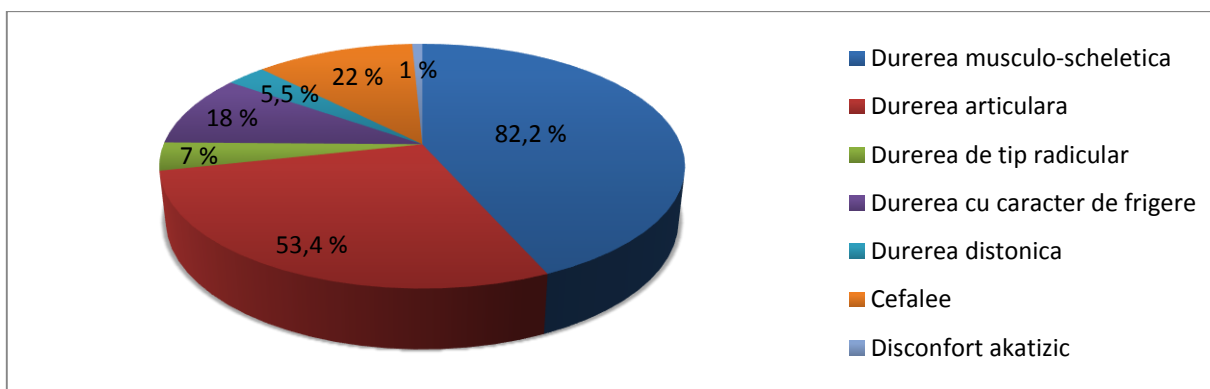


Fig. 3.19. Variantele clinice ale durerii cronice la pacienții cu BP

Cefaleea a fost prezentă la 16 (22%) cazuri și a fost evaluată după criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția a doua (clasificarea după Ford, folosită în studiul curent, nu prevede acest grup).

Conform caracterului senzațiilor de durere descrise majoritatea pacienților-45 (61.6%) au prezentat durerea cu caracter surd, în 28 (38.4%) cazuri au descris durerea cu caracter de roadere, 15 (20.5%)-cu caracter de împungere, 17 (23.3%)-cu caracter de frigere, 11 (15%)-cu

caracter de încordare, iar 17 (23.3%) au prezentat alte descrieri (trage, sfredeleşte sau greu de descris).

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, în studiul nostru localizarea durerii în mai mult de 4 regiuni s-a constatat la o proporție importantă dintre pacienți (37.1%). Cifrele obținute sunt mai mari comparativ cu datele din studiile descriptive cross-secționale, cât și de tip caz-control, din care se cunoaște că cel puțin 25% dintre pacienții cu BP suferă de trei sau mai multe dureri în același timp, cu o medie de 2.3 dureri per pacient, cu limite cuprinse între 0 și 8 [121, 151]. Unele dintre aceste studii nu au determinat asocieri semnificative între numărul de dureri și vârstă, stadiul bolii, durata bolii sau scorul de depresie [121]. În cercetarea noastră, de asemenea numărul de dureri per pacient nu a corelat cu vârsta, vârsta la debut, durata bolii sau scorul UPDRS total, ci, din contra, 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 ($r=0.39$, $p<0.001$) (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Asocierea numărului de dureri per pacient cu parametrii motorii și non-motorii ai bolii

Parametrul	Coeficientul de corelație (r) pentru numărul de dureri	p
Vârsta	-0.1	>0.05
Vârsta la debutul bolii	-0.14	>0.05
Scorul UPDRS III	0.18	<0.05
Scorul de rigiditate	0.3	<0.001
Scorul de depresie	0.33	<0.001
Numărul de SNM	0.39	<0.001

Conform condițiilor de apariție a durerii, o parte importantă dintre pacienți (51 sau 70%) au menționat că efortul sau mișcarea sunt factori de agravare a durerii, pentru 20 (27.4%) dintre ei acesta este repaosul, pentru 23 (31.5%) starea off agravează durerea, iar pentru 5(6.8%) factor agravant reprezintă starea emoțională. Referitor la condițiile de ameliorare a durerii, 49 (67%) pacienți au menționat repaosul, 30 (41%) au afirmat despre ameliorarea durerii în starea on, pentru 21 (28.7%) pacienți factor de ameliorare a fost mișcarea, pentru 3(4%)-aplicarea de cald/rece, iar pentru 4 dintre ei (5.5%) - sustragerea.

Referitor la remediile pentru tratamentul durerii, dintre cei 73 pacienți ce au raportat-o în timpul examinării clinice, 30 (41%) pacienți nu au administrat nicio medicație analgetică sau fizioterapie, 33% au utilizat o singură metodă de tratament a durerii, repartizarea celorlalți pacienți după numărul de metode de tratament utilizate fiind expusă în figura 3.20.

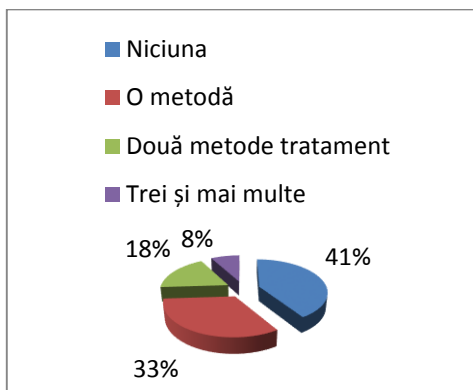


Fig. 3.20. Repartizarea pacienților după numărul de metode de tratament utilizate

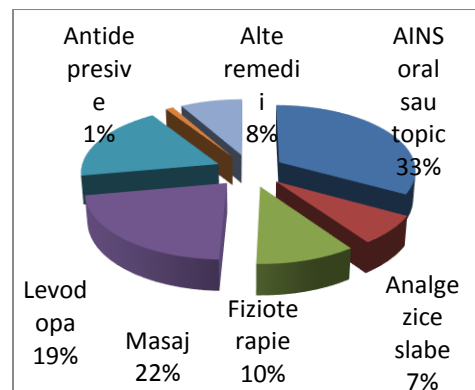


Fig. 3.21. Remediile utilizate de pacienții cu durere pentru tratamentul acesteia

Printre remediile medicamentoase și non-medicamentoase folosite de pacienții cu durere au fost enumerate următoarele: o treime dintre pacienți (33%) au administrat antiinflamatorii nesteroidiene oral sau topic, 7% au utilizat analgezice slabe, 10% - fizioterapie, 22%-masaj, 19% - levodopa, 1 % - antidepresive și 8%-alte remedii (figura 3.21).

Datele din studiul nostru despre tratamentul insuficient al durerii la pacienții cu boala Parkinson (41% nu administrează nicio medicație analgezică) sunt în acord cu cele obținute de alți cercetători. Astfel, conform studiului clinic efectuat de Beiske A et al., 50% dintre pacienții cu durere cronică nu primeau niciun tratament farmacologic și nici kinetoterapie, 26% administrau doar tratament farmacologic, 16% urmau doar kinetoterapie și 8% beneficiau de combinația acestora, iar în studiul caz-control al durerii lombare la pacienții cu boala Parkinson numai 34% dintre pacienți cu durere lombară foloseau medicație analgetică [13, 28]. Necesitatea de utilizare a medicamentelor și altor metode nemedicamentoase în tratamentul complex al BP a fost evidențiată și în studiile de design farmacoepidemiologic care au evaluat în mod indirect durerea în BP prin analiza prescripțiilor compensate de medicamente analgezice și adjuvante pentru tratamentul durerii. Astfel, comparativ cu pacienții de diabet, osteoartrită și populația generală s-a arătat că persoanele cu BP sunt consumatori semnificativ mai mari de analgezice decât populația generală, dar mai puțin decât pacienții cu osteoartrită (suferinzi de durere de tip nociceptiv) și comparabil cu pacienții cu diabet (suferinzi de durere de tip neuropat) [28]. În studiul nostru în tratamentul durerii la pacienții parkinsonieni medicația adjuvantă (sub formă de

antidepresive) a fost indicată doar la 1% dintre pacienți, ceea ce sugerează că la acești pacienți a fost cel mai puțin suspectată posibilitatea unei dureri de tip neuropat.

Referitor la raportarea despre durere, s-a determinat că 31 (42.5%) pacienți au raportat despre durere neurologului, 3 (4%) - medicului de familie, 2 (3%)-internistului, 3 (4%)- nu au raportat niciunui medic, iar 34 (46.5%) au raportat despre durere mai multor medici. Aceste date indică faptul că pacienții cu boala Parkinson și sindroame algice incluși în studiul dat prezintă, în general, acuzele lor specialiștilor din domeniul sănătății, dar această maladie, considerată inițial motorie, nu este totdeauna asociată cu o suferință algică cronică, astfel limitând posibilitatea încercării unui eventual tratament util.

Chestionarea pacienților în privința toleranței la durere a evidențiat că pacienții cu durere afirmă despre o toleranță semnificativ mai redusă comparativ cu cei fără durere cronică ($p < 0.01$), rezultatele acestor chestionări fiind prezentate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Rezultatele chestionării referitor la toleranța la durere la pacienții incluși în studiu

Parametrul	Grupul cu durere I, n=73, (%)	Grupul fără durere, II, n=67, (%)	χ^2 p
Cum tolerați durerea?			
Ușor	11 (15%)	15 (22%)	10.4 <0.01
Mediu	45 (62%)	49 (73%)	
Rău	17 (23%)	3 (5%)	
Vizita la stomatolog este un stres mare?			
Nu	26 (35%)	32 (48%)	16.2 <0.01
Rar	21 (29%)	30 (45%)	
Des	21 (29%)	4 (6%)	
Foarte des	5 (7%)	1 (1%)	

Această observație ar putea fi explicată prin asocierea mai frecventă la pacienții cu BP și durere a tulburării afective de tip depresiv în general, cât și de intensitate mai mare. Depresia este un factor cunoscut care influențează percepția și toleranța la durere, în sensul scăderii toleranței și creșterii intensității raportate a durerii [219].

Din contra, studiile clinice la pacienții cu migrenă cronică din Moldova, una dintre varietățile cele mai frecvente de durere cronică în populația generală, au arătat un nivel înalt de toleranță a durerii în Moldova, care a fost explicat printr-o multitudine de factori socio-medicali, psiho-sociali și culturali, dar pacienții care au prezentat o toleranță mai mare a durerii au avut un grad de fobie medicamentoasă (de efecte adverse și dependență) mai mare și o frecvență semnificativ mai mică a comorbidității algice asociate [146]. În concluzie, toleranța redusă la durere afirmată conform chestionarului de pacienții din cercetarea noastră poate fi datorată

prezenței prin definiție a durerii cronice, inclusiv cu multiple localizări și care este asociată cu tulburări afective statistic semnificativ mai importante.

3.3.2 Caracteristica variantelor de durere la pacienții cu boala Parkinson

Tipul cel mai frecvent întâlnit de durere în cercetarea noastră a fost **durerea musculo-scheletică** (DMS), fiind evidențiată la 60 pacienți (în 82.2% cazuri). Mai multe studii au raportat despre frecvența înaltă a DMS, prezentând cifre variabile de la 61%, conform cercetărilor populaționale de tip caz-control până la 70-94% în studiile clinice descriptive [13, 79, 151].

În studiul nostru nu au fost observate diferențe semnificative în frecvența acestei dureri după gen, DMS fiind constatată la 34 (43%) dintre bărbați și 26 (42.6%) dintre femei ($p > 0.05$), și nici după numărul de dureri în dependență de gen - 1.74 ± 0.26 la bărbați și ușor mai mare (1.88 ± 0.33) la femei ($p > 0.05$). Sintezele din literatură, din contra, arată că există date experimentale, clinice și epidemiologice care indică că femeile prezintă mai multe dureri musculo-scheletice decât bărbații, aceste diferențe fiind explicate prin factori biologici și psihosociali [61]. Unii autori sugerează că o stare de sensibilitate crescută la durere, de origine centrală sau periferică, predispune indivizii spre dezvoltarea și menținerea afecțiunilor însoțite de durere musculo-scheletică, iar în funcționarea acestor mecanisme există diferențe de gen care fac femeile mai vulnerabile pentru stările respective [184]. Absența diferenței în prevalența acestui tip de durere în studiul nostru ar putea fi explicată prin deosebirea în tipul cercetării, care a fost de tip caz-control, eșantionul fiind colectat în condiții clinice, dar nu de tip populațional, cum sunt majoritatea studiilor care raportează despre existența diferențelor de gen în prevalența durerii musculo-scheletice.

Pacienții cu DMS au avut o vârstă mai tânără- 57.5 ± 1.0 ani vs. 59.1 ± 0.8 ani pentru cei fără DMS, inclusiv o vârstă mai precoce la debutul bolii - 53.2 ± 1.0 ani vs. 55.3 ± 0.9 ani la cei fără acest tip de durere, deși fără diferență statistic relevantă pentru parametrii respectivi.

Intensitatea în general a durerii, cât și în starea off a fost evaluată semnificativ mai mare (6.8 ± 0.2 puncte vs. 1 ± 0.3 , $p < 0.001$) decât la pacienții fără DMS. Factorul de ameliorare starea on a fost prezent în 27 (45%) cazuri vs. 3 (4%) cazuri dintre pacienții fără acest tip de durere ($p < 0.001$), iar factorul de agravare starea off a fost citat de 20 (33%) vs. 3 (4%) pacienți fără DMS ($p < 0.001$). În literatura de specialitate ameliorarea durerii de către levodopa este acceptată ca o caracteristică a durerii legate de boală [151].

La același grup de pacienți au fost determinate și deosebiri semnificative în profilul neuropsihic, în particular referitor la gradul de depresie și anxietate. Gradele de anxietate reactivă și de personalitate au fost semnificativ mai mari la contingentul dat, cu valori de 36.5 ± 0.9 puncte la

pacienții cu DMS vs. 31.8 ± 0.8 ($p < 0.001$) la cei fără DMS pentru anxietatea reactivă și de 52.4 ± 0.9 puncte vs. 48.6 ± 0.9 ($p < 0.01$), respectiv, pentru anxietatea de personalitate. A fost observată și o frecvență mai mare a scorului de depresie Beck utilizat cu scop de screening a depresiei (≥ 9 puncte), acesta fiind prezent la 32 (53%) cazuri cu DMS vs. 20 (25%) fără DMS ($p < 0.01$), cu un scor total de depresie, de asemenea, statistic relevant mai ridicat 9.9 ± 0.7 puncte vs. 6.5 ± 0.47 la cazurile fără DMS ($p < 0.001$). În acest sens datele noastre sunt în acord cu cele raportate în literatură despre o probabilitate mai mare de a dezvolta durere musculo-scheletică la pacienții cu depresie [126].

Compararea parametrilor motorii a evidențiat că subiecții cu DMS au scoruri mai mari pentru toți parametrii scalei UPDRS II și III (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Parametrii motorii ai bolii la pacienții cu DMS vs. cei fără DMS

Parametrul	Grupul cu DMS, n=60, M $\pm$ m	Grupul fără DMS, n=80, M $\pm$ m	p
Scor UPDRS II	11.4 $\pm$ 0.7	8.1 $\pm$ 0.6	<0.01
Scor UPDRS III	27.8 $\pm$ 1.8	23.3 $\pm$ 1.3	<0.05
Scorul de bradikinezie	11.0 $\pm$ 0.7	9.3 $\pm$ 0.5	<0.05
Scorul de rigiditate	6.1 $\pm$ 0.5	6.1 $\pm$ 0.5	<0.001
Scorul de tremor	3.65 $\pm$ 0.47	4.3 $\pm$ 0.4	>0.05
Durata bolii	4.34 $\pm$ 0.37	3.8 $\pm$ 0.4	>0.05

Astfel, scorul UPDRS II a constituit 11.4 ± 0.7 puncte vs. 8.1 ± 0.6 la subiecții fără DMS ($p < 0.01$), iar scorul motor UPDRS III- 27.8 ± 1.8 puncte vs. 23.3 ± 1.3 , respectiv ($p < 0.05$). Diferențe semnificative au fost observate și în componentele acestui scor, cum sunt bradikinezia (11.0 ± 0.7 vs. 9.3 ± 0.5 la cazurile fără DMS, $p < 0.05$) și rigiditatea (6.1 ± 0.5 vs. 4 ± 0.2 la cei fără DMS, $p < 0.001$), dar nu și tremorul (3.65 ± 0.47 vs. 4.3 ± 0.4 respectiv, $p > 0.05$), la o durată comparabilă a bolii - 4.34 ± 0.37 ani vs. 3.8 ± 0.4 la subiecții fără DMS ($p > 0.05$). În ansamblu, acești parametri sugerează un grad mai avansat al afectării motorii din cauza degenerării nigrostriate la pacienții cu DMS versus pacienții fără acest tip de durere, un rol important aparținând componentei de rigiditate.

Aspectele legate de tratament, cum sunt doza medie de levodopa și durata medie a tratamentului, au avut tendința de a prezenta valori mai mari la pacienții cu DMS, dar fără semnificație statistică, fiind de 571.5 ± 52.7 mg levodopa pentru cazurile cu DMS vs. 420.6 ± 35.9 mg pentru cei fără DMS și de 21.4 ± 3.9 luni vs. 16.8 ± 3.7 , respectiv ($p > 0.05$). Referitor la repartizarea conform fenotipului, a fost observată predominarea acestui tip de durere la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid, DMS fiind prezentă în 10 (16.7%) cazuri la cei cu fenotipul cu

predominarea tremorului, în 31 (51.7%) cazuri la fenotipul akinetico-rigid și în 19 (31.6%) cazuri la fenotipul mixt ($p<0.05$). Analiza diagnosticului de trimitere la pacienții cu DMS a evidențiat o rată semnificativ mai mare de erori de diagnostic comparativ cu pacienții fără acest tip de sindrom algic. Astfel, diagnosticul de boala Parkinson a fost stabilit la numai 49 (82%) dintre ei, restul de 11(18%) cazuri având un diagnostic greșit ($p<0.05$).

În concluzie, pacienții cu durere musculo-scheletică au prezentat o serie de caracteristici clinice (ameliorarea durerii de către levodopa, prezența frecventă a durerii concomitent cu debutul semnelor motorii, prezența unei afectări motorii mai avansate, cu un grad mai mare de bradikinezie și rigiditate) care permit asocierea acest tip de sindrom algic cu ipoteza dopaminergică în patogenia durerii în BP.

Durerea articulară (DA) a fost caracterizată prin senzația de încordare în articulații după repaos și durere la mișcare care este localizată în articulațiile mari și se agravează la sfârșitul zilei și după repaos. De fapt, durerea articulară aparține categoriei de durere musculo-scheletică, dar analiza acestui grup este prezentată separat. Acest tip de durere a fost determinat la 39 (53.4%) cazuri din grupul I, care aveau o vârstă medie de 57.2 ± 1.2 ani vs. 58.9 ± 0.8 la cei fără DA și o vârstă la debutul bolii de 53.4 ± 1.2 ani vs. 54.8 ± 0.8 , respectiv ($p>0.05$). Factorul de agravare starea off a fost prezent la 11 (28%) cazuri vs. 12 (12%) ($p<0.01$) fără acest tip de durere, iar factorul de ameliorare starea on a fost constatat la 14 (36%) pacienți vs. 16 (16%) ($p<0.01$) fără DA. Particularitățile neuropsihice ale cazurilor cu DA au constat în prezența unui grad mai mare de anxietate reactivă (36.4 ± 1.4 puncte și 52.6 ± 1.2 la cei fără DA) și de personalitate (32.8 ± 0.7 și 49.3 ± 0.76 , corespunzător) ($p<0.05$), dar fără diferență semnificativă în scorul de depresie Beck (9.35 ± 0.8 vs. 7.4 ± 0.5 , $p>0.05$). La acest grup de pacienți nu au fost observate deosebiri nici în scorul de activități cotidiene UPDRS II, care a constituit 11 ± 0.9 puncte vs. 8.9 ± 0.6 la cei fără DA ($p>0.05$), nici în scorul motor UPDRS III (26.2 ± 2.1 la subiecții cu DA vs. 24.8 ± 1.2 la cei fără DA, $p>0.05$) sau componentele acestuia de bradikinezie (10.1 ± 0.8 vs. 9.9 ± 0.5 , $p>0.05$) și rigiditate (5.5 ± 0.5 vs. 4.6 ± 0.3 , $p>0.05$) (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Parametrii motorii ai bolii la pacienții cu DA

Parametrul	Grupul cu DA, n=31, M $\pm$ m	Grupul fără DA, n=109, M $\pm$ m	p
Scor UPDRS II	11 $\pm$ 0.9	8.9 $\pm$ 0.6	>0.05
Scor UPDRS III	26.2 $\pm$ 2.1	24.8 $\pm$ 1.2	>0.05
Scorul de bradikinezie	10.1 $\pm$ 0.8	9.9 $\pm$ 0.5	>0.05
Scorul de rigiditate	5.5 $\pm$ 0.5	4.6 $\pm$ 0.3	>0.05

Nu au existat nici diferențe după fenotip, DA fiind înregistrată la 7(18%) cazuri cu fenotipul cu predominarea tremorului, la 16 (41%) cazuri cu fenotipul akinetico-rigid și la 16 (41%) cu fenotipul mixt ($p>0.05$). În ansamblu, lipsa unei deosebiri importante în scorurile care evaluează severitatea bolii, și respectiv, gradul de degenerare dopaminergică, sugerează absența legăturii între durerea articulară și semnele motorii ale bolii.

Comorbiditatea mai frecventă cu osteoartroza (prezentă la 22 (30%) în grupul I (cu durere) vs. 6 (9%) în grupul II, $p<0.01$) și osteoporoza (prezentă la 13 (18%) vs. 1 (1.5%), respectiv, $p<0.01$) la pacienții cu durere cronică evocă și rolul factorilor structurali în patogenia acestui tip de sindrom algic. Faptul că la o parte dintre pacienți DA a fost agravată de starea off și ameliorată de administrarea medicației antiparkinsoniene sugerează că durerea chiar secundară altor boli ar putea fi agravată de semnele parkinsoniene, iar managementul adecvat al acestor pacienți ar trebui să includă atât corecția simptomatologiei motorii, cât și tratamentul afecțiunii osteoarticulare.

Durerea radiculară (DR), conform definiției din clasificarea după Ford, a fost apreciată ca fiind durerea în teritoriul unei radicule, cu iradiere în picior, însoțită de parestezii sau slabiciune. La pacienții din studiul nostru acest tip de durere a fost prezent la 5 (7%) cazuri, în toate cazurile durerea fiind localizată pe traiectul radiclei L5. La toți 5 pacienți a fost prezentă hernia de disc L5-S1, confirmată prin examinare neuroimagică (tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară). Factorul principal de agravare a fost efortul fizic la 4(80%) dintre acești pacienți, la fel 4 (80%) dintre ei au afirmat că durerea nu a fost agravată de starea off, dar a fost ameliorată de medicația dopaminergică în 3 (60%) cazuri. Nu s-au constatat diferențe semnificative pentru parametrii neuropsihici, precum nivelul de anxietate reactivă (32.2 ± 3 pentru cei cu DR vs. 33.9 ± 0.7 fără DR, $p>0.05$) și de personalitate (53 ± 2.7 vs. 50 ± 0.7 , respectiv, $p>0.05$) și nici pentru gradul de depresie (8.2 ± 1.7 cu DR vs. 8 ± 0.4 fără DR, $p>0.05$).

Parametrii motorii, de asemenea, nu au prezentat deosebiri statistic relevante la pacienții cu DR vs. cei fără DR (tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Parametrii motorii ai bolii la pacienții cu DR

Parametrul	Grupul cu DR, n=5, M±m	Grupul fără DR, n=135, M±m	p
Scor UPDRS II	9.8±4.3	9.5±0.5	>0.05
Scor UPDRS III	25.6±9.2	25.2±1	>0.05
Scorul de bradikinezie	10.4±3	10±0.4	>0.05
Scorul de rigiditate	6.8±2.8	4.8±0.25	>0.05

Astfel, valorile scorului UPDRS II au fost de 9.8 ± 4.3 vs. 9.5 ± 0.5 , ($p>0.05$), scorul UPDRS III - 25.6 ± 9.2 vs. 25.2 ± 1 ($p>0.05$), componentele motorii cum sunt bradikinezia (10.4 ± 3 vs. 10 ± 0.4 ,

$p>0.05$) și rigiditatea (6.8 ± 2.8 vs. 4.8 ± 0.25 , $p>0.05$), de asemenea nu fost semnificativ diferite între grupuri. Privind distribuția conform fenotipului, 1 caz a fost descris la fenotipul cu predominarea tremorului, 3 cazuri la fenotipul akinetico-rigid și 1 caz la fenotipul mixt. Diagnosticul eronat de trimitere a fost înregistrat cu o frecvență semnificativ mai mare la acest contingent de pacienți, fiind indicat alt diagnostic decât boala Parkinson la 3(60%) cazuri dintre pacienții cu DR vs. 14 cazuri (10.3%) la cei fără DR ($p<0.05$).

Absența deosebiriilor statistice pentru parametrii legați de severitatea bolii la pacienții cu durere radiculară permite constatarea lipsei unei legături între mecanismele patogenetice ale bolii și acest tip de durere. În literatură durerea de tip radicular a fost descrisă până la 14% dintre pacienți, iar durerea lombară până la 74% într-un studiu de tip caz-control [31, 79]. Recomandarea principală referitor la acest tip de durere este de a nu fi atribuită direct bolii Parkinson propriu-zise înainte de efectuarea investigațiilor necesare pentru excluderea unor cauze periferice de compresiune radiculară.

Durerea cu caracter de frigere (DF), care nu este limitată la un dermatom și nu este explicată de cauze periferice, uneori având și caracter de furnicături, amorțeli sau bizară, a fost înregistrată la 13 cazuri (17.8%), în majoritate la genul feminin, fiind apreciată ca atare la 3 bărbați (23%) vs. 10 (77%) femei ($p<0.05$). Starea off a servit drept factor de agravare la 5 (38.5%) pacienți vs. 18 (14%) dintre cei la care starea off de asemenea a fost factor de agravare, dar nu au avut acest tip de durere ($p<0.05$), iar ameliorarea în starea on a fost afirmată de 7 (54%) pacienți cu DF vs. 23 (18%) pacienți care au afirmat despre ameliorarea durerii sub acțiunea levodopei, dar nu au avut acest tip de durere ($p<0.01$). Subiecții cu DF au avut tendința de a fi mai în vârstă vs. cei fără ea (60.7 ± 2.5 ani vs. 58.2 ± 0.7), cât și cu o durată a bolii mai mare (6 ± 1 ani vs. 3.9 ± 0.3 ani), dar parametrii respectivi nu au atins semnificație statistică, ($p>0.05$). Nu au fost constatate diferențe relevante nici în parametrii neuropsihici, cu o anxietate reactivă de 35.8 ± 2.1 la pacienții cu DF vs. 33.6 ± 0.7 puncte la cei fără DF, anxietatea de personalitate de 52.2 ± 2 vs. 50 ± 0.7 puncte, respectiv și un scor de depresie 9.2 ± 1.5 la subiecții cu DF vs. 7.8 ± 0.5 fără DF ($p>0.05$).

Scorul de activități cotidiene UPDRS II a constituit 13 ± 2 vs. 9 ± 0.5 puncte ($p>0.05$), scorul motor UPDRS III - 28.5 ± 3.8 vs. 25 ± 1 , scorul de bradikinezie- 11.8 ± 1.6 vs. 9.8 ± 0.4 și scorul de rigiditate - 5.2 ± 0.7 vs. 4.8 ± 0.3 , corespunzător (pentru toate $p>0.05$) (tabelul 3.15). Distribuția acestor pacienți conform fenotipului a evidențiat că 3 cazuri (23%) au aparținut fenotipului cu predominarea tremorului, 7 cazuri (54%)-fenotipului akinetico-rigid și 3 (23%)-celui mixt ($p>0.05$).

Tabelul 3.15. Parametrii motorii ai bolii la pacienții cu DF

Parametrul	Grupul cu DF, n=13, M±m	Grupul fără DF, n=127, M±m	p
Scor UPDRS II	13±2	9±0.5	>0.05
Scor UPDRS III	28.5±3.8	25±1	>0.05
Scorul de bradikinezie	11.8±1.6	9.8±0.4	>0.05
Scorul de rigiditate	5.2±0.7	4.8±0.3	>0.05

Absența diferențelor în parametrii motorii la pacienții cu durere cu caracter de frigere ar putea fi explicată pe de o parte, prin lipsa legăturii directe a acestui sindrom algic cu neurodegenerarea dopaminergică, dat fiind și rolul altor structuri monoaminergice în patogenia lui, pe de altă parte, și prin faptul că acest grup de pacienți ar putea fi mai heterogen după componența sa [88].

Definiția durerii de tip central utilizată de noi în acest studiu (denumită în cadrul studiului dat și durere cu caracter de frigere) a fost cea mai frecvent citată în literatură, fiind enumerate și caracteristicile acesteia de localizare neobișnuită în zone cum sunt fața, capul, faringele, epigastrul, abdomenul, rectul și organele genitale, cu o calitate constantă, obsesională și dizabilitantă, cu caracter de frigere, amorțeli, furnicături, sau biazră, fără a fi atribuită unor cauze periferice și uneori cu agravare în perioadele off (sub formă de fluctuații non-motorii) [65, 66, 50]. De menționat că în studiul nostru disconfortul abdominal a fost descris doar de 5 (7%) dintre pacienți, dar nu au fost observate alte localizări neobișnuite, după cum sunt cele descrise în literatură [65]. Totodată, la acești pacienți a fost determinată o durată mai îndelungată a bolii, agravare în perioadele off și ameliorarea durerii de către levodopa, caracteristici compatibile cu durerea de tip central în cadrul BP. În alte studii prevalența durerii de tip central a variat de la 1% la 4.5% [46, 225]. Pe de altă parte, definiția durerii centrale, conform Asociației Internaționale de Studiere a Durerii, reprezintă durerea inițiată sau cauzată de o tulburare la nivelul sistemului nervos central, în versiunea mai nouă - a sistemului somatosenzitiv, despre care unele studii prezintă că nu este afectat în BP [145, 192, 231]. Doar interpretarea simptomelor nu este totdeauna suficientă pentru a indica anumite cauze, adică pentru diferențierea durerii centrale de cea neuropată periferică, existând dificultăți în recunoașterea lor [3, 35]. În concluzie, în studiul nostru pacienții cu durere cu caracter presupus central nu au corespuns tuturor criteriilor pentru aceasta, posibil datorită componenței heterogene în acest grup care a inclus și durerea de origine potențial periferică.

Durerea în segmentul afectat de distonie off (DD) se întâlnește la 15%-40% dintre pacienții aflați în stadiile avansate ale bolii și este una dintre cele mai dureroase experiențe la pacientul parkinsonian [13, 88]. Spasmele distonice pot fi paroxistice, spontane sau induse de

mişcare, pot fi de durată minuteror sau orelor sau chiar continue [65]. În studiul nostru durerea de tip distonic a fost observată la 4 (5.5%) pacienți. Această frecvență redusă a DD poate fi explicată prin predominarea în eșantionul de studiu în ansamblu a pacienților în stadiile precoce ale bolii, până la apariția fluctuațiilor motorii. La toți pacienții cu DD aceasta a fost agravată de starea off și ameliorată de medicația dopaminergică. Toate 4 cazuri au avut și un debut al bolii până la 55 ani, fiind distribuite în stadiul III după Hoehn și Yahr ($p < 0.01$), în exclusivitate la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii ($p < 0.05$). Durata bolii a fost mai mare la acest contingent, fiind de 7.5 ± 1.3 ani vs. 3.9 ± 0.3 la pacienții fără DD, dar fără a atinge semnificație statistică ($p > 0.05$). Diferențele în particularitățile neuropsihice au constat în nivelul mai mare de anxietate reactivă la pacienții cu DD (39.5 ± 0.9 vs. 33.7 ± 0.7 la cei fără DD, $p < 0.01$), dar fără deosebiri în anxietatea de personalitate (54 ± 3.5 vs. 50 ± 0.7 , respectiv, $p > 0.05$) și depresie (12.5 ± 1.9 la subiecții cu DD vs. 7.8 ± 0.4 la cei fără DD, $p > 0.05$)

Cazurile cu DD au avut activitățile vieții cotidiene semnificativ mai afectate conform scalei UPDRS II (19.2 ± 0.9 vs. 9.2 ± 0.5 la cei fără DD, $p < 0.001$), cât și conform scalei Schwab și England (67.5 ± 2.5 vs. 85 ± 0.9 , $p < 0.01$), precum și un grad mai mare de dizabilitate motorie exprimată prin scorul UPDRS III (tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Parametrii motorii ai bolii la pacienții cu DD vs. cei fără DD

Parametrul	Grupul cu DD, n=4, M $\pm$ m	Grupul fără DD, n=136, M $\pm$ m	p
Scor UPDRS II	19.2 $\pm$ 0.9	9.2 $\pm$ 0.5	<0.001
Scor UPDRS III	40.3 $\pm$ 3.8	24.8 $\pm$ 1	<0.05
Scorul de bradikinezie	18.5 $\pm$ 1.5	9.8 $\pm$ 0.4	<0.01
Scorul de rigiditate	8.7 $\pm$ 2	4.8 $\pm$ 0.2	>0.05
Scorul de tremor	1 $\pm$ 1	4 $\pm$ 0.3	<0.05

Astfel, scorul motor a fost de 40.3 ± 3.8 puncte la pacienții cu DD vs. 24.8 ± 1 pentru cei fără DD ($p < 0.05$), cu componentele sale de tremor- 1 ± 1 vs. 4 ± 0.3 , ($p < 0.05$) și de bradikinezie- 18.5 ± 1.5 vs. 9.8 ± 0.4 , respectiv ($p < 0.01$) cu diferență statistic relevantă, dar nu și pentru rigiditate 8.7 ± 2 la pacienții cu DD vs. 4.8 ± 0.2 fără DD ($p > 0.05$).

Analiza aspectelor legate de tratament a evidențiat la pacienții cu DD o durată semnificativ mai mică de acțiune a levodopei în medie de 2.25 ± 0.25 ore vs. 3.5 ± 0.1 la cei fără DD ($p < 0.01$). Durata tratamentului a fost de 66 ± 6 luni la subiecții cu DD vs. 17.3 ± 2.7 luni la cei fără DD, ($p < 0.01$), iar doza medie de levodopa- 906.3 ± 93.7 mg vs. 473 ± 32 mg, respectiv ($p < 0.05$).

Studiile din literatură au prezentat în mai multe rânduri prezența fluctuațiilor motorii drept un factor de risc pentru durere în BP [132, 225]. Unul dintre aceste studii a raportat și despre o creștere a toleranței și pragului la durerea termică la rece după administrarea de levodopa la pacienții cu diskinezii, dar nu și la cei fără fluctuații motorii, fiind sugerat rolul comun în patogeneza acestor observații a ariei tegmentale ventrale cu existența unui proces de senzitivizare la efectul analgezic și motivațional al levodopei [132].

În concluzie, în studiul nostru pacienții cu durere de tip distonic au fost mai tineri de 55 ani la debutul bolii și s-au caracterizat printr-un grad de dizabilitate motorie mai mare, stadiul Hoehn și Yahr mai avansat, cu interferarea mai importantă a bolii asupra activităților cotidiene, cu o durată a mare a tratamentului și a dozei de levodopa, toate aceste caracteristici fiind asociate în mod tipic cu un grad de pierdere celulară dopaminergică mai avansată.

Pentru ilustrarea celor expuse mai sus prezentăm următorul caz clinic:

Cazul clinic nr.1

Pacientul M.C, dreptaci, 58 de ani, originar din raionul Ialoveni, căsătorit, studii medii, de profesie șofer, a prezentat următoarele acuze la momentul internării:

Acuze la internare: rigiditate musculară cu accent în extremitățile drepte, lentoare în acțiuni, dificultăți de mers cu “târâirea” brutală a piciorului drept, dereglări a stabilității posturale cu tendința de aplecare înainte, blocuri motorii, îndeosebi la întoarcere, dificultăți de deglutiție, constipație, micțiuni frecvente și nicturie, durere localizată în regiunea cervicală a coloanei vertebrale, cu caracter surd, durere localizată în regiunea articulațiilor mari (umerii bilateral și șoldurile cu accent pe dreapta), care este agravată de repaos și în starea off, de intensitate evaluată la 8/10 pe scala vizuală analogică, durere cu caracter de crampe în talpa piciorului drept care apare dimineața până la administrarea tratamentului sau pe parcursul zilei când tabletele nu-și fac efectul pozitiv, cu intensitatea de 5/10, cefalee bilaterală fronto-temporală cu caracter de strângere, de intensitate 6/10, cu durată mai mare de 4 ore fără tratament, însoțită uneori de fonofobie și grețuri, dispoziție deprimată, tulburarea somnului cu dificultăți de întoarcere în pat și treziri nocturne frecvente. Alte acuze au fost: scurtarea efectului levodopei, cu durată de acțiune de circa 2.5 ore, uneori efectul apare peste 1-1.5 ore după administrarea levodopei sau chiar lipsește, îndeosebi în a doua jumătate a zilei, mișcări involuntare de tip coreic în extremitățile superioare în timpul efectului levodopei (ultima acuză fiind prezentată de membrii familiei).

Pacientul se consideră bolnav de circa 8 ani, debutul bolii în jurul vârstei de 50 de ani, cu dificultăți la mers din cauza durerii în piciorul drept, senzația că piciorul este mai greu, treptat s-

au asociat lentoarea și s-au agravat dificultățile la mers cu târâirea piciorului drept. Evaluarea la traumatolog nu a evidențiat cauze pentru durerea în piciorul drept. În perioada de evaluare ambulatorie până la internarea în staționar pacientul a efectuat tomografia computerizată cerebrală, care nu a evidențiat modificări de focar. Diagnosticul a fost stabilit de 5 ani, perioadă în care urmează tratament cu levodopa (tab Nacom 250 mg câte 1 tab de 3 ori pe zi). În ultimul an urmează și tab Ropinirol 2 mg câte 1 tab de 3 ori pe zi. Dificultățile în eficacitatea medicației au început de circa 6 luni.

Obiectiv: starea generală satisfăcătoare, constituția normostenică, înălțimea 174 cm, greutatea 78 kg, normoponderal, tegumentele roz pale, ganglionii limfatici periferici nepalpabili, sistemul osteomuscular- fără deformații. La auscultația plămânilor se determină murmur vezicular bilateral, zgomotele cardiace clare, ritmice, frecvența contracțiilor cardiace 74/min, TA 130/80 mm Hg, abdomenul moale, indolor la palparea superficială și profundă, micțiile libere, tendința spre constipație.

Consultația oftalmologului-perimetria-în limite normale, acuitatea vizuală OU - 1.0, cu corecție +1.0, la oftalmoscopie papila nervului optic roz pală, bine conturată, arterele cu reflex înăsprit, venele ușor sinuoase, congestie venoasă ușoară-moderată.

Examenul de laborator al hemogramei, urogramei, glicemiei, lipidogramei-în limitele normei.

În statutul neurologic s-a depistat: acuitatea olfactivă diminuată, convergența diminuată bilateral, hipomimie, hipertonus de tip “roată dințată” bilateral cu accent în extremitățile drepte, hipertonus axial moderat, bradikinezie bilaterală cu accent pe dreapta, instabilitate posturală la testul de retropulsie, reflexele osteotendinoase simetrice, semne patologice absente, dereglări de mers și postură, mers cu pași mici, cu blocuri motorii, semne cerebeloase absente.

Evaluarea parametrilor clinici a evidențiat următoarele:

- 1) Valorile scorului UPDRS:
 - UPDRS II – 13 puncte (din 52 posibile)
 - UPDRS III în starea off – 51 puncte (din 108 posibile)
 - Scorul A sensibil la levodopa- 42 puncte
 - Scorul B rezistent la levodopa-9 puncte
- 2) Pe scala de evaluare a simptomelor non-motorii au fost constatate următoarele valori: scorul simptomelor cardiovasculare-4 puncte, scorul somnul/oboseala-14 puncte, scorul dispoziția/starea afectivă-11 puncte, probleme de percepție-1 punct, atenția/memoria-0 puncte, scor tractul gastrointestinal-10 puncte, sistemul urinar-10 puncte, simptome sexuale-6 puncte, scor diverse-13 puncte, scor total al simptomelor non-motorii-69 puncte.

- 3) Evaluarea neuropsihică a evidențiat valori majorate ale anxietății reactive-42 puncte și de personalitate-46 de puncte și o valoare de 8 puncte la chestionarul de depresie Beck.
- 4) La evaluarea calității vieții PDQ-39 s-au determinat următoarele scoruri: scorul total 53 puncte, scorul mobilitate-58, scorul activități cotidiene-54, scorul bunăstare emoțională-71, scorul stigmatizare-56, suportul social-17, starea cognitivă-44, comunicarea-33, disconfort corporal-67.

Diagnosticul clinic: Boala Parkinson cu debut precoce, forma predominant akinetico-rigidă (PIGD), stadiul III după Hoehn și Yahr.

Perioada complicațiilor motorii sub formă de fluctuații motorii (fenomene de sfârșit de doză și răspuns “on” întârziat”, lipsa răspunsului “on”, distonie dureroasă de dimineața devreme) și diskinezii (diskinezii de vârf de doză de tip coreic). Cefalee de tip migrenos.

Tratamentul pacientului M.C. a inclus următoarele:

- 1) Ajustarea tratamentului dopaminergic:
 - administrarea levodopei (tab. Nacom 250 mg) câte 1 tab de 4 ori pe zi , la orele 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰ cu 30 min până la masă. Comparativ cu regimul anterior, s-a propus mărirea dozei de levodopa pentru a asigura un control mai bun al semnelor parkinsoniene pe parcursul zilei.
 - Tab. Ropinirol 5 mg câte 1 tab dimineața la orele 8⁰⁰ și la orele 19³⁰ (în timpul mesei). Recomandăția de creștere a dozei de agonist dopaminergic permite un control mai uniform al semnelor bolii, îndeosebi în perioada nocturnă. Cu acest scop ar fi de preferat administrarea agonistului în formula cu eliberare prelungită, care se administrează o dată pe zi și are avantajele unei stimulări dopaminergice continue, dar nu este disponibilă la moment pe piața farmaceutică din Republica Moldova.
- 2) Tab Domperidonă 10 mg câte 1 tab de 3 ori pe zi cu 1 oră înainte de masă (la orele 6³⁰-7⁰⁰, 13⁰⁰ și 18³⁰). Această recomandare are drept scop ameliorarea motilității gastrice pentru a reduce fenomenele de sfârșit de doză și lipsă a efectului, cât și pentru ameliorarea constipației.
- 3) Tab Ibuprofen 400 mg câte 1 tab pentru tratamentul atacului de cefalee
- 4) Tab Amitriptilină 25 mg câte ½ tab seara cu creșterea treptată a dozei până la 1 tab seara. Motivul pentru recomandarea amitriptilinei este calitatea ei de medicament adjuvant pentru ameliorarea durerii cronice, inclusiv a cefaleei de tip migrenos.
- 5) Recomandarea unui program de activitate fizică (kinetoterapie)

Astfel, cazul prezentat mai sus descrie varietățile de durere musculo-scheletică, durere de tip distonic și cefaleea de tip migrenos. În tratamentul complex al acestor pacienți, îndeosebi în

stadiile avansate ale bolii, când are loc apariția complicațiilor motorii, este sugerată în primul rând ajustarea medicației dopaminergice, dar și recomandarea altor metode, cum sunt medicația adjuvantă și kinetoterapia.

Cefaleea a fost descrisă de 16 pacienți (22% din lotul cu durere cronică), dintre care 8 bărbați și 8 femei, cu o vârstă medie de 57.5 ± 2 ani. Acești pacienți au avut o vârstă de 53.8 ± 1.9 ani la debutul bolii Parkinson și o durată a bolii de 3.8 ± 0.5 ani. Intensitatea cefaleei a fost evaluată cu 6.6 ± 0.3 puncte pe scala vizuală analogică, cu o durată a cefaleei 5.8 ± 1.4 ani. Conform caracteristicilor clinice, 7 pacienți (44%) au prezentat cefalee de tip migrenos și 9 (56%) au prezentat cefalee de tip tensional. Pacienții cu cefalee au avut valori de anxietate reactivă de 35.8 ± 2 puncte vs. 33.6 ± 0.7 la cei fără cefalee, o anxietate de personalitate semnificativ mai mare- 53.8 ± 1.7 vs. 49.8 ± 0.7 puncte, respectiv ($p < 0.05$) și un scor de depresie de 9.1 ± 1 puncte vs 7.7 ± 0.5 fără diferență statistică ($p > 0.05$). Scorul activităților cotidiene UPDRS II a avut valori de 10 ± 1 vs 9.5 ± 0.5 puncte, iar scorul motor UPDRS III a constituit 24.8 ± 2.7 puncte vs. 25.3 ± 1 la subiecții fără cefalee ($p > 0.05$), cu diferență statistică relevantă doar pentru scorul de tremor (2.4 ± 0.6 vs. 4.2 ± 0.3 , $p < 0.05$), dar nu și pentru scorul de bradikinezie (10 ± 1 vs 10 ± 0.5 , respectiv, $p < 0.05$) și rigiditate (5.7 ± 0.8 vs. 4.8 ± 0.3 , $p < 0.05$).

Referitor la cefaleea în cadrul bolii Parkinson, studiile din literatură prezintă informație variabilă despre frecvența acesteia la pacienții parkinsonieni: fie că nu sunt diferențe semnificative vs. cazurile de control, fie că migrena, cel mai des studiată de altfel, este mai rar întâlnită și are o evoluție mai benignă la pacienții parkinsonieni [7]. Această ultimă afirmație este explicată fie prin efectul profilactic prelungit al tratamentului dopaminergic, fie prin efectul pozitiv al degenerării nigrale asupra mecanismelor migrenei [7].

3.4. Particularitățile comorbidităților la pacienții cu boala Parkinson și sindrom algic

Termenul de comorbiditate, introdus inițial de Feinstein în anii '70, se referea la existența "oricăror entități clinice care se depistează ori s-au depistat în anamneza maladiei pacientului" [162]. În prezent termenul de comorbiditate este rezervat situațiilor când ambele maladii au mecanisme etiologice sau patogenetice comune sau când o maladie o cauzează pe cealaltă, dar nu și pentru asocierea întâmplătoare a două maladii. Pentru pacientul cu durere comorbidățile sunt definite ca fiind stările patologice atât fizice, cât și psihiatrice, care există la un asemenea pacient și alte simptome care apar împreună cu durerea, dar nu sunt rezultatul direct al aceleiași maladii [82]. Importanța cercetării comorbidităților derivă din frecvența mare cu care se întâlnesc, din impactul potențial asupra rezultatelor tratamentului, cât și din existența unor mecanisme patogenetice comune, de exemplu cu tulburările depresive.

Tulburările comorbide la pacienții din studiul dat au fost împărțite în câteva categorii, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății: tulburări cardiovasculare, tulburări de metabolism (care au inclus obezitatea și surplusul ponderal) și tulburări osteoarticulare (care au inclus osteoartroza, osteoporoza și herniile de disc) [245]. Pentru eșantionul de studiu în întregime a fost obținută următoarea frecvență a maladiilor comorbide: tulburările de metabolism s-au întâlnit la 26 (18.6%) cazuri, afecțiunile cardiovasculare - 50 (35.7%) cazuri, maladiile osteoarticulare - 28(20%) cazuri, inclusiv osteoporoza și herniile de disc la câte 14 (10%) pacienți fiecare. Datele noastre sunt comparabile cu cele din studiile de tip caz-control care au analizat comorbiditățile la pacienții cu boala Parkinson și au raportat despre o rată de 39.6% pentru bolile cardiovasculare, 32.2% pentru bolile metabolice și 24.7% pentru cele osteoarticulare, dar nu a fost comparată frecvența comorbidităților la pacienții cu și fără durere cronică [151]. Determinarea frecvenței acestor afecțiuni între cele două grupuri a arătat că nu au existat diferențe după prezenta tulburărilor de metabolism, acestea fiind prezente la proporții relativ egale de pacienți (14 (19%) din grupul I și 12 (18%) din grupul II, $p>0.05$). Dimpotrivă, tulburările de metabolism au fost mai des observate la femei, fiind determinate la 17 (28%) femei vs. 9 (11%) bărbați ($p<0.05$). De asemenea, nu au fost remarcate deosebiri în frecvența bolilor cardiovasculare, prezente în 28 (38%) cazuri din grupul I vs. 22 (32%) cazuri din grupul II ($p>0.05$) (tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Structura comorbidității în grupurile de studiu

Ccomorbiditatea	Grupul cu durere I, n=73, (%)	Grupul fără durere, II, n=67, (%)	χ^2	P
Obezitatea și surplusul ponderal	14 (19%)	12 (18%)	0.04	>0.05
Afecțiuni cardiovasculare	28 (38%)	22 (32%)	0.4	>0.05
Osteoartroza	22 (30%)	6 (9%)	9.8	<0.01
Osteoporoza	13 (18%)	1 (1.5%)	10.3	<0.01
Hernii de disc intervertebral	12 (16%)	2 (3%)	7.03	<0.01

În schimb, osteoartroza, osteoporoza și herniile de disc s-a dovedit a fi statistic semnificativ mai frecvente la grupul de pacienți cu durere cronică. Astfel, osteoartroza a fost prezentă la 22 (30%) pacienți din grupul cu durere vs. 6 (9%) din grupul fără durere ($p<0.01$), osteoporoza - la 13 (18%) vs. 1 (1.5%) ($p<0.01$), iar herniile de disc - la 12 (16%) și 2 (3%), respectiv ($p<0.01$). Pentru osteoporoza, de asemenea, a fost remarcată o diferență de gen, cu predominare la femei (20% femei vs. 2.5% bărbați, $p<0.01$).

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. Prezența acestor modificări structurale în asociere cu factorii intrinseci ai maladiei, cum sunt tulburările posturale, alterarea tonusului muscular sub formă de rigiditate, poziția distonică chiar, ar putea contribui la tabloul clinic al durerii cronice la pacienții cu boala Parkinson. Ajustarea sau inițierea după caz a tratamentului antiparkinsonian este necesară de efectuat în ansamblu cu medicația specifică acestor maladii, dat fiind influența lor asupra rezultatelor tratamentului și respectiv, asupra calității vieții.

Pe de altă parte, patologiile osteoarticulare sunt frecvente odată cu avansarea în vârstă și nu sunt în mod neapărat asociate cu durere, iar legătura cauzală între modificările structurale și durere nu totdeauna poate fi stabilită cu certitudine. În populația generală schimbări patologice ale discurilor intervertebrale sub formă de protruzii se pot observa la 27% dintre subiecții fără durere lombară, prevalența lor crescând odată cu vârsta [108]. Luate în ansamblu, aceste date permit sugestia unei existențe eventuale și a altor factori, inclusiv de ordin afectiv, care să contribuie suplimentar la percepția și persistența durerii cronice la pacienții parkinsonieni.

Complexitatea fenomenului de durere – o experiență subiectivă, individuală, multidimensională - este determinată de interacțiunile a numeroși factori ce influențează procesarea nociceptivă, începând cu nivelul receptorilor algici și a măduvei spinării. Durerea, în general, este o experiență conștientă, o interpretare a aferențelor nociceptive influențată de memorie, factori emoționali, structurali, cognitivi și genetici [230]. Atenția, sustragerea, hipervigilența în calitate de factori cognitivi, depresia și anxietatea drept factori emoționali, factorii structurali cum sunt neurodegenerarea, căile metabolice și plasticitatea, exprimă o multitudine de influențe care amplifică, reduc și dau tentă experienței algice. Progresele în metodele de neuroimagistică funcțională în ultimul deceniu au permis avansarea cunoștințelor în mecanismele cerebrale care generează și mențin starea de durere cronică, ultima fiind considerată o entitate clinică per se.

Rolul factorilor emoționali asupra percepției dureroase a fost demonstrat prin studii care au arătat că anxietatea și anticiparea pot amplifica experiența algică, regiunile critice implicate în această amplificare a durerii fiind amigdala, cortexul entorinal, cortexul insular anterior și prefrontal [211]. Gradul de anticipare a unui eveniment dureros corelează cu intensitatea durerii la indivizii sănătoși, iar această amplificare este mediată parțial prin activitatea ariei tegmentale ventrale și substanței cenușii periapeductale din trunchiul cerebral [59]. Un alt factor emoțional cu influență asupra percepției algice este tulburarea depresivă, un însoțitor frecvent al durerii persistente. Studiile neuroimagistice funcționale au identificat amigdala și cortexul insular anterior drept regiuni ce ar putea media interacțiunea durere-depresie [152]. Pe de altă parte,

aceleași structuri anatomice, cortexul insular și prefrontal, sunt activate în numeroase stări algice, indiferent de patologia de bază. O metaanaliză din 2006 a subliniat că durerea clinică este localizată predominant rostral la nivelul cortexului insular anterior comparativ cu durerea nociceptivă la subiecții sănătoși, în acord cu teoriile curente despre interocepție și percepția corporală [201]. De altfel, activarea insulei anterioare a fost determinată nu numai în timpul experienței subiective de durere, ci a fost asociată și cu anxietatea, depresia, sindromul de colon iritabil, fibromialgia, somatizarea și frica. Unii autori au sugerat rolul insulei anterioare în generarea unui semnal interoceptiv alterat la indivizii predispuși spre anxietate, acest semnal fiind un trigger pentru gândurile de îngrijorare, anxietate și comportament de evitare, rezultând cu amplificarea posibilă a durerii [169].

Din cercetările experimentale se cunoaște că insula anterioară este conectată cu structuri ale trunchiului cerebral, cum sunt substanța cenușie periapeductală, nucleul parabrahial și cuneiform, ceea ce ar putea explica parțial cum emoțiile și starea afectivă pot influența percepția intensității durerii [201]. De asemenea, datorită faptului că o parte dintre regiunile modulatorii ale trunchiului cerebral sunt fie centre de integrare homeostatică, fie centre premotorii vegetative, se poate presupune existența unei legături specifice între durere, homeostază și interocepție [230]. Modificările în starea afectivă și cognitivă ar putea influența interocepția pentru a produce o deviere a comportamentului și a deciziilor care afectează percepția durerii.

Studierea rolului factorilor structurali, cum este neurodegenerarea sistemului dopaminergic, a oferit informații inovatorii despre procesarea nociceptivă. Scott și coautorii au arătat că variațiile în experiența algică sunt mediate de activitatea dopaminei în ganglionii bazali la nivel ventral și medial [201]. Activarea căii nigrostriate mediate de receptori dopaminergici D₂ a fost asociată cu variațiile individuale în aspectele senzitiv-afective ale durerii, iar activarea dopaminei mezolimbice a fost asociată cu variațiile în răspunsul emoțional la durere. Deși legătura cauză-efect între starea funcțională dopaminergică redusă și durere este departe de a fi rezolvată, observația că pragul redus la durere și activarea excesivă a cortexului insular și cingulat anterior revin la normal la pacienții cu boala Parkinson după administrarea de levodopa, sugerează totuși că activitatea dopaminergică scăzută poate sta la baza unor stări de durere cronică [29].

3.5. Rezultatele analizei discriminante

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, cum sunt vârsta, sexul, vârsta la debutul bolii, durata bolii; variabile legate de parametrii motorii - scorul UPDRS total și componentele lui, subscorul A sensibil la levodopa și subscorul B rezistent la levodopa, stadiul Hoehn și Yahr; variabile legate de parametrii non-motorii ai bolii, cum sunt scorurile domeniilor separate din scala de evaluare a simptomelor non-motorii, 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 3.18).

Tabelul 3.18. Variabilele cu semnificație statistică incluse în analiza discriminantă pe trepte

Etapa	Variabile incluse	Variabile excluse	Wilks lambda							
			Statistic	df1	df2	df3	F exact			
							Statistica	df1	df2	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/stare a cognitivă al SNM		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

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 (sau 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, variabilele enumerate mai sus au fost factorii predictivi care permit clasificarea unui pacient nou în grupul cu durere.

Pentru evaluarea utilității acestor variabile în scopul prezicerii apartenenței de grup (în grupul cu durere sau fără) a fost calculată rata de exactitate a clasificării. Această rată de exactitate trebuie să depășească cu 25% rata aleatorie sau probabilitatea ca un pacient să fie atribuit întâmplător la unul sau alt grup.

Tabelul 3.19. Probabilitatea anterioară de atribuire a cazurilor în grupuri

Grupul	Probabilitatea anterioară	Cazurile incluse în analiză	
		Neponderate	Ponderate
Grupul cu durere	0.634	45	45.000
Grupul fără durere	0.366	26	26.000
Total	1.000	71	71.000

Rata aleatorie a fost calculată prin ridicarea la pătrat și adunarea proporțiilor cazurilor din fiecare grup din tabelul de probabilitate anterioară pentru grupuri (tabelul 3.19), astfel, $0.634^2+0.366^2=0.535$.

Rata de exactitate calculată de programul SPSS a fost de 89.3%, ceea ce este mai mult cu 25% decât rata aleatorie ($53.5 \times 1.25=66.8\%$), astfel criteriul pentru exactitatea clasificării fiind respectat. Aceasta, la rândul său, indică utilitatea modelului discriminant și respectiv, a variabilelor enumerate, în prezicerea existenței durerii la pacienții cu boala Parkinson.

Tabelul cu rezultatele clasificării (tabelul 3.20) în general prezintă informația despre exactitatea modelului construit, astfel 90.7% din cazurile inițiale au fost atribuite corect unuia

dintre grupuri. Aceste rezultate variază, de obicei între 50% și 100%, de aceea un rezultat de 90.7% ar putea fi considerat satisfăcător.

Tabelul 3.20. Rezultatele clasificării

			Apartenența de grup prezisă		Total
	Grupul	1	2		
Inițial	Numărul	1	64	9	73
		2	4	63	67
	%	1	87.7	12.3	100.0
		2	6.0	94.0	100.0
Validat	Numărul	1	64	9	73
		2	6	61	67
	%	1	87.7	12.4	100.0
		2	9.0	91.0	100.0

Notă: 90.7% din cazurile grupate inițial au fost clasificate corect.

89.3% din cazurile validate au fost clasificate corect; grupul 1-cu durere, grupul 2-fără durere

În concluzie, analiza discriminantă pe trepte a identificat factorii predictivi pentru existența durerii la pacienții cu boala Parkinson și pentru atribuirea apartenenței la grupul cu durere cronică. Acești factori au fost 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, distribuția rigidității, stadiul Hoehn și Yahr, prezența acuzei de încordare la debutul bolii și toleranța afirmată la durere.

3.6.Caracteristica comparativă a parametrilor clinici conform fenotipului bolii

Pentru analiza conform fenotipului bolii, pacienții au fost repartizați în trei grupuri: grupul cu fenotipul cu predominarea tremorului - 30 (21.4%) pacienți (grupul I), grupul cu fenotipul akinetico-rigid ce a constat din 55 (39.3%) pacienți (grupul II) și 55 pacienți (39.3%) au prezentat forma mixtă a bolii (grupul III) (figura 3.22).

Grupurile respective s-au deosebit statistic semnificativ după criteriul de existență a durerii cronice, aceasta fiind prezentă mai frecvent în grupul cu forma akinetico-rigidă a bolii

(durere cronică - 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, $p < 0.05$).

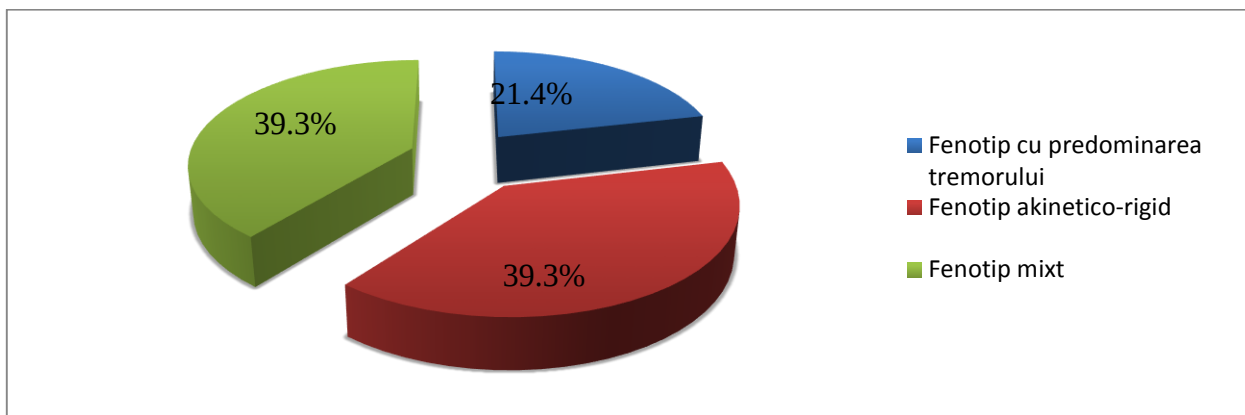


Fig. 3.22. Repartizarea pacienților din studiu după fenotip

Pacienții cu fenotipul akinetico-rigid au evaluat intensitatea durerii în general, cât și în stările on (pe durata efectului medicației dopaminergice) și off (în afara efectului medicației) la valori semnificativ mai înalte comparativ cu celelalte două fenotipuri. Astfel, intensitatea medie a durerii în grupul I (cu predominarea tremorului) a fost de 2.56 ± 0.64 puncte pe scara vizuală analogică, la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid-de 4.63 ± 0.48 puncte, iar la cei cu fenotipul mixt-de 2.94 ± 0.45 puncte ($p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.05$). În starea on intensitatea durerii a fost evaluată la 0.96 ± 0.35 puncte de pacienții din grupul I, la 2.92 ± 0.42 de cei din grupul II și la 1.86 ± 0.38 la cei din grupul III, cu diferență statistic relevantă doar între grupurile I și II ($p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} > 0.05$). Intensitatea durerii în starea off, de asemenea, a predominat la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid (2.56 ± 0.64 în grupul I vs. 4.58 ± 0.49 în grupul II vs. 2.87 ± 0.45 în grupul III, $p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.05$).

Durata fenomenului de durere cronică nu a prezentat deosebiri statistice în dependență de forma bolii, deși a predominat la grupul cu forma akinetico-rigidă, cu valori de 1.67 ± 0.62 ani la grupul I vs. 2.74 ± 0.53 ani la grupul II vs. 1.98 ± 0.49 la grupul III (pentru toate $p > 0.05$) (tabelul 3.21).

Nu au fost determinate diferențe semnificative între formele de boală conform caracteristicilor durerii care se referă la legătura temporală sau topografică cu semnele parkinsoniene și nici după localizarea durerii în dependență de regiunile corpului, cum sunt cefaleea, durerea în regiunile coloanei vertebrale sau la nivelul membrului superior. Dimpotrivă, la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii a fost observată predominarea durerii cu localizare la nivelul membrului inferior, în particular în regiunea șoldului și a genunchilor. Astfel, localizarea durerii în regiunea șoldului a fost afirmată de 6 (20%) pacienți din grupul cu

predominarea tremorului, de 17 (31%) pacienți din grupul cu fenotipul akinetico-rigid și de 6 (11%) din grupul cu fenotipul mixt de boală ($p<0.05$).

Tabelul 3.21. Caracteristica durerii cronice la pacienții din studiu repartizați în funcție de fenotip

Caracteristica durerii	Fenotipul T, grupul I, n=30	Fenotipul AR, grupul II, n=55	Fenotipul mixt, grupul III, n=55	p
Prezența durerii (%)	11 (37%)	36 (65%)	26 (47%)	p<0.05
Intensitatea medie a durerii pe SVA, M±m	2.56±0.64	4.63±0.48	2.94±0.45	p₁₋₂<0.05 $p_{1-3}>0.05$ p₂₋₃<0.05
Intensitatea durerii în starea on, M±m	0.96±0.35	2.92±0.42	1.86±0.38	p₁₂<0.001 $p_{1-3}>0.05$ $p_{2-3}>0.05$
Intensitatea durerii în starea off, M±m	2.56±0.64	4.58±0.49	2.87±0.45	p₁₋₂<0.05 $p_{1-3}>0.05$ p₂₋₃<0.05
Durata durerii cronice, ani, M±m	1.67±0.62	2.74±0.53	1.98±0.49	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}>0.05$ $p_{2-3}>0.05$

Conform clasificării clinice a tipurilor de durere după Ford, 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, $p<0.05$). Aceeași tendință de predominare la forma akinetico-rigidă a fost observată și pentru durerea de tip distonic (fiind 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, $p<0.05$). În același context este și observația că pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii au menționat statistic semnificativ mai frecvent 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 ($p<0.05$). Prin urmare, putem conchide că pentru pacienții cu fenotipul akinetico-rigid durerea cronică este o trăsătură inherentă a bolii sensibilă la levodopa, dat fiind caracteristicile clinice ale acesteia, cum sunt agravarea în starea off, ameliorarea de către levodopa, cât și predominarea tipului de durere distonică, o forma clinică a durerii prin definiție de origine dopaminergică.

Evaluarea grupurilor de pacienți distribuiți conform fenotipului după parametrii demografici, cum sunt **vârsta și vârsta la debutul bolii**, a arătat că aceștia nu s-au deosebit statistic după parametrii respectivi. Pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului au avut o vârstă medie de 59.53 ± 1.5 ani, cei cu fenotipul akinetico-rigid- 57.65 ± 1.06 ani, iar cei cu fenotipul mixt- 58.60 ± 0.97 ani ($p > 0.05$). Respectiv, vârsta la debutul bolii a fost de 56.07 ± 1.52 ani la grupul I, 52.76 ± 1.12 ani la grupul II și 55.16 ± 1.02 la grupul III ($p > 0.05$), pacienții cu fenotipul akinetico-rigid fiind cei mai tineri la debutul bolii, deși fără semnificație statistică comparativ cu celelalte grupuri. O deosebire demografică 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, $p < 0.05$) (figura 3.23).

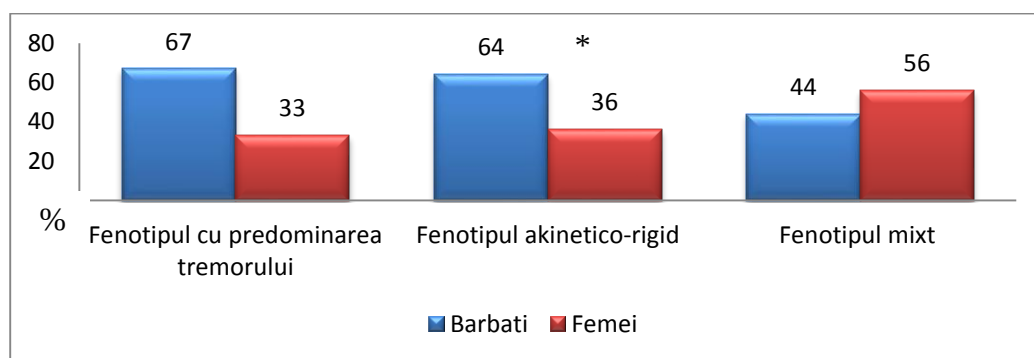


Fig.3.23. Distribuția după gen la pacienții repartizați conform fenotipului

Notă: *- $p < 0.05$

Această diferență după gen cu predominarea bărbaților în grupul cu fenotipul cu afectare motorie mai severă este în acord cu alte studii din literatură care au arătat că femeile au un fenotip mai benign al bolii comparativ cu bărbații [89].

Analiza pacienților conform **parametrilor motorii** a evidențiat diferențe statistic relevante pentru caracteristicile clinice ale bolii cum sunt tremorul, rigiditatea și stabilitatea posturală. Deși nu au fost semnalate diferențe între fenotipuri conform distribuției pacienților după stadiul Hoehn și Yahr, s-a observat tendința de predominare în stadiul III a pacienților din grupul akinetico-rigid (fiind evaluat ca atare la 2 (6.7%) din grupul I vs. 11 (20%) din grupul II vs. 5 (9%) din grupul III, $p > 0.05$).

Tremorul a fost menționat drept o acuză principală la momentul internării de majoritatea pacienților din grupurile I și III (28 (93%) din pacienți din grupul I, 22 (40%) pacienți din grupul II și 4 (98%) pacienți din grupul III, $p < 0.001$). Conform localizării, tremorul generalizat a fost trăsătura marcantă a grupului I (40% pacienți din grupul I vs. 5.5% din grupul II vs. 32.7% din grupul III, $p < 0.001$), iar conform intensității tremorul de intensitate moderată, de asemenea, a

predominat la pacienții cu fenotipul respectiv (43% din grupul I vs. 2% din grupul II vs. 33% din grupul III, $p < 0.001$) (tabelul 3.22).

Tabelul 3.22. Caracteristica clinică a tremorului la pacienții repartizați după fenotip

Caracteristica clinică a bolii Parkinson	Fenotipul T grupul I, n=30, (%)	Fenotipul AR, grupul II, n=55, (%)	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, (%)	χ^2 p
Localizarea tremorului				
Absent	0 (0%)	27 (49%)	0 (0%)	68.3 < 0.001
Un membru	6 (20%)	16 (29.1%)	7 (12.7%)	
Tremor hemicorp	5 (17%)	0 (0%)	9 (16.4%)	
Tremor ambele miini	7 (23%)	9 (16.4%)	21 (38.2%)	
Tremor generalizat	12 (40%)	3 (5.5%)	18 (32.7%)	
Intensitatea tremorului				
Absent	0 (0%)	27 (49%)	0 (0%)	63.4 < 0.001
Ușor și apare rar	3 (10%)	7 (13%)	8 (14%)	
Ușor ca amplitudine și persistent	12 (40%)	20 (36%)	28 (51%)	
Moderat în amplitudine	13 (43%)	1 (2%)	18 (33%)	
Pronunțat în amplitudine	2 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	
Influența tremorului în activitatea cotidiană				
Absent	0 (0%)	27 (49%)	0 (0%)	61.4 < 0.001
Ușor și apare rar	6 (20%)	13 (24%)	10 (18%)	
Moderat, deranjant	19 (63%)	15 (27%)	42 (76%)	
Grav	3 (10%)	0 (0%)	2 (4%)	
Pronunțat, afectează majoritatea activităților	2 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	

Conform influenței în activitatea cotidiană, tremorul de repaos a fost moderat și deranjant pentru pacienți în majoritatea cazurilor din grupul I și III vs. grupul II (apreciat astfel la 19 (63%) în grupul I vs. 15 (27%) în grupul II vs. 42 (76%) în grupul III, $p < 0.001$). Tremorul grav, care afectează multe activități și tremorul pronunțat, cu interferarea majorității activităților, au fost caracteristica exclusivă a grupului I și III și absente la grupul II. Astfel, un tremor grav a fost evaluat la 3(10%) din grupul I și 2(4%) din grupul III vs. niciunul din grupul II ($p < 0.001$), iar un tremor cu afecatarea majorității activităților a fost prezent la 2 (7%) din grupul I și la 1 (2%) din grupul III vs. niciun pacient cu fenotipul akinetico-rigid ($p < 0.001$) (tabelul 3.22). Scorul separat pentru tremor a prezentat valori semnificativ mai mari în grupurile I și III (6.23 ± 0.67 vs. 1.41 ± 0.25 vs. 5.38 ± 0.45 , $p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.001$).

Parametrul de rigiditate a prezentat diferențe statistice relevante la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid, atât după localizare, cât și după intensitate (tabelul 3.23). O rigiditate generalizată a fost observată semnificativ mai des la pacienții din grupul cu fenotipul akinetico-rigid (3 (10%) din grupul I vs. 23 (42%) din grupul II vs. 8 (14.5%) din grupul III, $p < 0.01$),

Tabelul 3.23. Caracteristica rigidității și stabilității posturale la pacienții repartizați după fenotip

Caracteristica clinică a bolii Parkinson	Fenotipul T, grupul I, n=30, (%)	Fenotipul AR, grupul II, n=55, (%)	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, (%)	χ^2 p
Localizarea rigidității				
Un membru	8 (26.7%)	9 (16%)	7 (12.7%)	23.2 < 0.01
Hemicorp	5 (16.7%)	7 (13%)	4 (7.3%)	
Bilaterală asimetrică	14 (46.6%)	16 (29%)	36 (65.5%)	
Generalizată	3 (10%)	23 (42%)	8 (14.5%)	
Intensitatea rigidității				
Ușor exprimată	23 (77%)	22 (40%)	40 (73%)	17.3 < 0.01
Medie	6 (20%)	29 (53%)	14 (25%)	
Sever exprimată	1 (3%)	3 (5%)	1 (2%)	
Gravă	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Stabilitatea posturală				
Normală	24 (80%)	25 (45%)	38 (69%)	13.1 < 0.05
Retropulsie	5 (17%)	19 (35%)	13 (24%)	
Absența reacției posturale	1 (3%)	11 (20%)	4 (7%)	

iar scorul mediu de rigiditate a prezentat valori semnificativ mai mari în același grup de pacienți-cu fenotipul akinetico-rigid (4.06 ± 0.59 în grupul I vs. 6.10 ± 0.46 în grupul II vs. 4.12 ± 0.27 în grupul III, $p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.001$) (tabelul 3.23).

De asemenea, au existat diferențe în frecvența de menționare de către pacienți a acuzei la încordare atât la momentul internării, cât și la debutul bolii. Astfel, prezența încordării musculare a fost una dintre acuzele principale la momentul internării la 6 (20%) pacienți cu fenotipul cu predominarea tremorului, la 34 (62%) pacienți cu fenotipul akinetico-rigid și la 15 (27%) pacienți cu fenotipul mixt ($p < 0.001$). La debutul bolii încordarea musculară a fost menționată de (0%) pacienți din grupul I, 9 (16%) pacienți din grupul II și 1 (2%) pacienți din grupul III ($p < 0.01$).

Parametrul de instabilitate posturală a fost apreciat cu un răspuns normal la majoritatea pacienților din grupurile cu fenotipul cu predominarea tremorului și fenotipul mixt și numai la 25 (45%) cazuri din grupul cu fenotipul akinetico-rigid (24 (80%) din grupul I vs. 25 (45%) din grupul II vs. 38 (69%) din grupul III, $p < 0.05$) (tabelul 3.23). Și invers, absența reacției posturale a fost caracteristică predominant pacienților cu fenotipul akinetico-rigid (prezentă la 1 (3%) cazuri din grupul I vs. 11 (20%) din grupul II vs. 4 (7%) din grupul III, $p < 0.05$), cu un scor separat al stabilității posturale semnificativ mai mare la acest grup (0.23 ± 0.09 grupul I vs. 0.74 ± 0.1 grupul II vs. 0.38 ± 0.08 grupul III, $p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$). Perceperea subiectivă de către pacient a senzației de instabilitate la mers/tulburarea mersului a fost menționată mai frecvent la debutul bolii de pacienții cu fenotipul akinetico-rigid vs. celelalte forme de boală (3 (10%) pacienți din grupul I vs. 13 (24%) pacienți din grupul II vs. 3 (5%)

pacienți din grupul III, $p < 0.05$), această diferență dispărând pe măsura progresării bolii. Astfel, la momentul internării, nu au existat deosebiri statistice în frecvența de menționare a acuzei la senzația de instabilitate posturală/tulburarea mersului între cele trei fenotipuri (prezentă la 15 (50%) pacienți din grupul I vs. 29 (53%) din grupul II vs. 22 (40%) din grupul III, $p > 0.05$).

Analiza parametrilor motorii în ansamblu 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, $p > 0.05$) (tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. Scorurile componentelor UPDRS la pacienții repartizați după fenotip

Scorul	Fenotipul T, grupul I, n=30, $M \pm m$	Fenotipul AR, grupul II, n=55, $M \pm m$	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, $M \pm m$	p
UPDRS partea II	8.63 ± 0.98	10.67 ± 0.97	8.80 ± 0.62	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
UPDRS partea III în off	25.53 ± 2.66	25.94 ± 1.84	24.41 ± 1.45	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Scor A în off	23.56 ± 2.31	22.05 ± 1.40	22.20 ± 1.18	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Scor B în off	1.96 ± 0.45	3.89 ± 0.51	2.21 ± 0.34	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$

Subscorul A, sensibil la levodopa, determinat în starea off, de asemenea, nu a prezentat diferențe statistice în dependență de fenotip (23.56 ± 2.31 în grupul I vs. 22.05 ± 1.40 în grupul II vs. 22.20 ± 1.18 în grupul III, $p > 0.05$), ceea ce ar putea fi explicat prin lipsa de diferență între fenotipuri conform scorului de bradikinezie.

Astfel, analiza separată a scorului de bradikinezie, un component important al scalei motorii și a subscorului A sensibil la levodopa, nu a relevat nicio deosebire statistică între grupuri, indicând un scor de 9.10 ± 0.87 pentru fenotipul cu predominarea tremorului, 11.05 ± 0.76 pentru fenotipul akinetico-rigid și 9.49 ± 0.52 puncte pentru fenotipul mixt ($p > 0.05$). Spre deosebire de acestea, subscorul B rezistent la levodopa, s-a dovedit a fi la valori semnificativ mai mari în grupul cu fenotipul akinetico-rigid (1.96 ± 0.45 în grupul I vs. 3.89 ± 0.51 în grupul II vs. 2.21 ± 0.34 în grupul III, $p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$), ceea ce este în context cu diferența observată conform valorilor de stabilitate posturală, unul din componentele în calcularea subscorului B. Diferența existentă între fenotipuri determinată în cercetarea curentă referitor la subscorul B sugerează ideea unei implicări mai avansate și a altor structuri non-dopaminergice în patogeniza tulburărilor motorii la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii.

Una dintre structurile non-dopaminergice ale trunchiului cerebral incriminate în mecanismul tulburărilor axiale (evaluate prin scorul B rezistent la levodopa) este și nucleul

pendunculo pontin. Pe parcursul evoluției bolii nucleul pendunculo pontin suferă o degenerare severă, cu prezența a numeroși corpi Lewy [165]. În mod clasic afectarea nucleului pendunculo pontin este asociată cu tulburări posturale și locomotorii pe de o parte, dar și cu tulburări de somn, parasomnii, halucinații și tulburări de deglutiție [36, 165, 194]. Astfel, este posibil ca la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid să existe o degenerare neuronală mai avansată și a nucleului pendunculo pontin, asemănător cu degenerarea mai pronunțată și a altor regiuni cerebrale care deosebesc formele de boală între ele [168].

La compararea fenotipurilor bolii conform părții a II-a din scala UPDRS (activități cotidiene) nu s-au determinat diferențe statistice veridice între grupuri (pentru toate $p > 0.05$), deși pentru grupul cu fenotipul akinetico-rigid scorul dat a fost cel mai mare (8.63 ± 0.98 pentru grupul I vs. 10.67 ± 0.97 la grupul II vs. 8.80 ± 0.62 pentru grupul III, $p > 0.05$) (tabelul 3.24). Acest fapt ar putea fi explicat prin menținerea deprinderilor de autodeservire, dat fiind durata relativ scurtă a bolii la pacienții incluși în studiul nostru (3.55 ± 0.55 ani în grupul I vs. 4.93 ± 0.48 în grupul II vs. 3.49 ± 0.39 în grupul III, $p_{1-2} > 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.05$), cât și prin statusul motor care prin valorile sale medii de 25.3 ± 1.08 puncte pentru întreg lotul de studiu indică un grad moderat de dizabilitate motorie. Datele obținute sunt comparabile cu cele din studiile clinice randomizate care au inclus pacienți în stadiile precoce ale maladiei și au prezentat valori medii ale scorului motor de 21.4 ± 11.7 puncte pentru o durată a bolii de circa 2 ani, la fel și pentru scorul activităților cotidiene cu valori de 7.8 ± 4.4 puncte, ceea ce indică o conservare relativă a autonomiei pacientului la etapele inițiale ale bolii [163, 175].

Evaluarea neuropsihică a pacienților repartizați după fenotip a evidențiat omogenitatea lor după abilitățile cognitive (conform scorului MMS de 28.40 ± 0.28 puncte la grupul I, 28.60 ± 0.21 la grupul II și 28.12 ± 0.19 la grupul III, pentru toate $p > 0.05$), (tabelul 3.25).

Tabelul 3.25. Scorurile parametrilor neuropsihici la pacienții din lotul de studiu repartizați conform fenotipului bolii

Parametrul neuropsihic	Fenotipul T, grupul I, n=30, $M \pm m$	Fenotipul AR, grupul II, n=55, $M \pm m$	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, $M \pm m$	p
Scorul UPDRS I	0.67 ± 0.17	1.69 ± 0.19	1.09 ± 0.18	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$
Scor MMS	28.40 ± 0.28	28.60 ± 0.21	28.12 ± 0.19	$p > 0.05$

Profilul neuropsihic conform testului UPDRS I a avut cele mai înalte valori în grupul cu fenotipul akinetico-rigid (1.69 ± 0.19), urmat de grupul cu fenotipul mixt (1.09 ± 0.18) și de grupul

cu fenotipul cu predominarea tremorului (0.67 ± 0.17), aceste diferențe fiind statistic relevante ($p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.05$) (tabelul 3.25). Existența unui scor mai înalt la pacienții cu fenotipul akinetic-rigid ar putea fi explicată prin faptul că partea I a scalei UPDRS conține și întrebări care evaluează dispoziția și motivația, aspect care au fost analizate separat prin intermediul chestionarului de depresie Beck.

Examinarea rezultatelor testării psihometrice a evidențiat diferențe semnificative între grupuri pentru nivelul de anxietate și depresie (tabelul 3.26).

Tabelul 3.26. Valorile anxietății reactive și de personalitate în dependență de fenotip

Parametrul	Fenotipul T, grupul I, n=30	Fenotipul AR, grupul II, n=55	Fenotipul mixt, grupul III, n=55	p
Scorul anxietății reactive	32.70 ± 1.37	36.56 ± 1.07	31.74 ± 0.95	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$
Normală	13 (43.3%)	13 (23.6%)	28 (51%)	$p < 0.05$
Majorată	14 (46.7%)	34 (61.8%)	25 (45%)	
Exagerată	3 (10%)	8 (14.6%)	2 (4%)	
Scorul anxietății de personalitate	48.50 ± 1.65	51.63 ± 1.03	49.81 ± 0.90	$p > 0.05$
Majorată	11 (37%)	11 (20%)	17 (31%)	$p > 0.05$
Exagerată	19 (63%)	44 (80%)	38 (69%)	

Astfel, anxietatea reactivă a fost semnificativ mai mare la grupul de pacienți cu fenotipul akinetico-rigid comparativ cu fenotipul cu predominarea tremorului și fenotipul mixt (cu valori de 32.70 ± 1.37 puncte 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. Aceste rezultate sunt în acord cu alte studii din literatură, care de asemenea, au raportat despre o legătură aproape semnificativă între fenotipul predominant akinetico-rigid al pacienților și tulburările anxioase, acești pacienți având o probabilitate de trei ori mai mare de a prezenta anxietate comparativ cu fenotipul cu predominarea tremorului [48]. Printre alți factori asociați cu anxietatea au fost raportați parkinsonismul predominant pe stânga, severitatea maladiei, o calitate redusă a activităților cotidiene, cât și tulburarea mersului și blocurile motorii [63]. Factorii psihologici care ar putea fi asociați cu dezvoltarea anxietății au fost mai puțin studiați, fiind presupus și rolul încercărilor eșuate de coping (confruntare) cu o maladie provocatoare, cât și nesiguranța legată de existența fluctuațiilor motorii [48].

În studiul nostru nu au fost determinate asocieri între valorile anxietății și durata bolii ($r = 0.1$, $p > 0.05$) sau severitatea semnelor motorii ($r = 0.03$, $p > 0.05$), ci a fost observată doar corelația pozitivă a anxietății reactive și de personalitate cu valorile scorului de depresie ($r = 0.57$, $p < 0.001$) și cu scorul sumar PDQ-39, adică influența supra calității vieții ($r = 0.4$, $p < 0.001$).

Analiza valorilor obținute de pacienți la celelalte teste de evaluare a afectivității, cum sunt scorul de depresie Beck, scorul de dispoziție/starea cognitivă din cadrul chestionarului de evaluare a simptomelor non-motorii, cât și scorul de bunăstare emoțională din chestionarul de evaluare a calității vieții PDQ-39, a relevat existența deosebiriilor statistice în funcție de fenotipul bolii. Astfel, rezultatele testării psihometrice prin intermediul chestionarului de depresie Beck au evidențiat cel mai mare grad de depresie în grupul cu forma akinetico-rigidă a bolii, cu cifre de 9.58 ± 0.63 puncte, 6.90 ± 1.19 pentru grupul cu predominarea tremorului și 6.94 ± 0.59 pentru grupul mixt ($p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$) (tabelul 3.27).

Tabelul 3.27. Valorile scorului de depresie Beck în funcție de fenotip

Parametrul neuropsihic	Fenotipul T, grupul I, n=30	Fenotipul AR, grupul II, n=55	Fenotipul mixt, grupul III, n=55	p
Scorul depresie	6.90 ± 1.19	9.58 ± 0.63	6.94 ± 0.59	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$
Nicio depresie	12 (40%)	4 (7%)	13 (24%)	$p < 0.01$
Ușoară	11 (37%)	18 (33%)	26 (47%)	
Moderată	3 (10%)	26 (47%)	13 (24%)	
Severă	4 (13%)	7 (13%)	3 (5%)	

Scorul de dispoziție/stare cognitivă din cadrul chestionarului de evaluare a simptomelor non-motorii a prezentat 5.31 ± 0.81 puncte în grupul I, 9.87 ± 1.08 în grupul II și 5.57 ± 0.74 în grupul III ($p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$). Examinarea răspunsurilor oferite de pacienți la completarea independentă a chestionarului de evaluare a calității vieții PDQ-39 a evidențiat că aspectul de bunăstare emoțională este perceput de pacienții cu fenotipul akinetico-rigid ca fiind mai sever compromis vs. pacienții din grupurile cu predominarea tremorului și mixt (40.90 ± 3.15 în grupul I vs. 53.07 ± 1.88 în grupul II vs. 45.11 ± 1.75 în grupul III, $p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$).

Luată în ansamblu, rezultatele acestor chestionare ne permit să conchidem despre existența tulburărilor afective sub formă de manifestări de anxietate și depresie mai sever exprimate și cu determinare mai importantă asupra calității vieții la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii. Pe de altă parte, pacienții cu acest fenotip pot fi mai deprimați din cauza durerii de care suferă și care este secundară semnelor motorii mai grave cu rigiditate mai sever exprimată.

Referitor la patogenia depresiei în boala Parkinson în general, mai multe date sugerează implicarea unor nuclee specifice din trunchiul cerebral, printre care nucleul dorsal al rafeului, care conține o majoritate de neuroni serotoninergici și se caracterizează prin pierdere celulară și prezența corpiilor Lewy. În acord cu această idee, la ultrasonografia transcraniană a fost determinată o scădere semnificativă a ecogenității structurilor medii ale trunchiului cerebral la pacienții cu boala Parkinson și depresie [17].

Pe de altă parte, în cadrul depresiei în boala Parkinson a fost dovedită și implicarea unor structuri noradrenergice, prin intermediul studiilor de imagistică funcțională. Astfel, la pacienții cu depresie și boala Parkinson a fost dovedită reducerea transportatorilor dopaminici și noradrenalinici situați în locus coeruleus și unele regiuni ale sistemului limbic, cum sunt cortexul cingulat anterior, talamusul, amigdala, striatul ventral și această reducere a corelat cu măsurările de depresie și anxietate [182]. Astfel, afectarea unor nuclee specifice din trunchiul cerebral, cum sunt nucleul dorsal al rafeului și locus coeruleus, are ca rezultat o pierdere a neurotransmițătorilor monoaminergici în căile subcortico-corticale și, respectiv, depresia [182].

Rezultatele cercetării noastre referitor la predominarea tulburărilor afective la pacienții cu fenotipul akientico-rigid al bolii sunt în acord cu alte câteva cercetări care, de asemenea, au determinat o asociere a fenotipului akinetico-rigid al bolii cu o prevalență și severitate mai mare a depresiei comparativ cu fenotipul clasic [197, 228]. Această discrepanță nu are un mecanism clar elucidat, dar ar putea fi explicată prin diferențele între formele de boală care au fost determinate la nivel morfologic. Astfel, pentru forma akinetico-rigidă a bolii a fost raportată o pierdere neuronală mai severă în părțile laterală și medială ale substanței negre și în locus coeruleus [168]. Pierderea neuronală mai severă a părții mediale a substanței negre (adică aria tegmentală ventrală) ar putea deregla funcțiile frontale și ar putea explica parțial tulburările cognitive din cadrul bolii, pe de o parte, dar și pe cele afective, dat fiind rolul acestei structuri în procesele afective [229, 230]. Un alt studiu neuropatologic a arătat că pacienții cu boala Parkinson și depresie majoră au o pierdere celulară semnificativ mai mare a ariei tegmentale ventrale decât pacienții fără depresie [229]. Această regiune conține neuroni dopaminergici care trimit proiecții spre ariile limbice subcorticale (nucleul accumbens și amigdala) și spre ariile frontale (cortexul orbitofrontal și cingulat anterior). Pierderea neuronilor dopaminergici din aria tegmentală ventrală ar putea explica asocierea semnificativă între depresie și forma akinetico-rigidă a bolii, precum și asocierea între depresie și tulburările frontale din alte studii, dar și asocierea între forma akinetico-rigidă, depresie și durere determinată în studiul nostru. Legătura ariei tegmentale ventrale cu procesarea nociceptivă constă în faptul că acești neuroni sunt o parte componentă a sistemului de inhibiție a durerii, iar degenerarea lor, dovedită de altfel, în cadrul BP, ar putea fi un mecanism suplimentar pentru durere în cadrul acestei boli [242].

Manifestările non-motorii ale maladiei, apreciate conform scalei de evaluare a simptomelor respective, au fost comparate la pacienții cu diferite forme de boală și au prezentat diferențe semnificative atât după prezența lor, cât și după scorul de severitate. Fenotipurile cu predominarea tremorului, akinetico-rigid și mixt nu s-au deosebit statistic după prezența acuzelor cardiovasculare (existente la 23% pacienți din grupul I, la 42% din grupul II și la 32% pacienți

din grupul III, $p>0.05$) și nici după prezența acuzelor de oboseală și somn (determinate la 73% pacienți din grupul I vs. 89% din grupul II vs. 84% din grupul III, $p>0.05$), dar scorurile medii la domeniile respective au predominat la grupul cu fenotipul akinetico-rigid al bolii (tabelul 3.28).

Tabelul 3.28. Prezența simptomelor non-motorii la pacienți repartizați conform fenotipului

Prezența SNM conform chestionarului NMSS	Fenotipul T, grupul I, n=30, (%)	Fenotipul AR, grupul II, n=55, (%)	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, (%)	p
Acuze cardiovasculare	7 (23%)	23 (42%)	18 (32%)	>0.05
Acuze de somn și oboseală	22 (73%)	49 (89%)	46 (84%)	>0.05
Acuze de dispoziție/starea cognitivă	19 (63%)	49 (89%)	40 (72%)	< 0.05
Probleme de percepție	0 (0%)	5 (9%)	0 (0%)	< 0.05
Acuze de atenție/memorie	14 (47%)	23 (42%)	25 (45%)	>0.05
Acuze gastrointestinale	15 (50%)	42 (76%)	31 (56%)	< 0.05
Acuze urinare	21 (70%)	43 (78%)	33 (60%)	>0.05
Acuze sexuale	15 (50%)	37 (67%)	31 (56%)	>0.05
Acuze diverse	15 (50%)	48 (87%)	37 (67%)	< 0.01

Respectiv, scorul simptomelor cardiovasculare a fost de 2.28 ± 0.52 puncte în grupul I vs. 3.39 ± 0.46 în grupul II și 2.22 ± 0.28 în grupul III ($p_{1-2}>0.05$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.05$). Scorul acuzelor din domeniul somnului și oboseala, de asemenea, a predominat la pacienții din grupul II (7.18 ± 1.10 puncte în grupul I, 9.51 ± 1.14 în grupul II și 5.47 ± 0.69 în grupul III, $p_{1-2}>0.05$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.01$). Din contra, grupurile de pacienți repartizate conform fenotipului au exprimat cu o frecvență semnificativ diferită acuze din domeniul dispoziția/starea cognitivă, acuze de percepție/halucinații și acuze gastrointestinale, toate acestea fiind mai des menționate de pacienții cu fenotipul akinetico-rigid și mixt al bolii. Acuzele de dispoziție/starea cognitivă au marcat 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 ± 0.81 puncte pentru grupul I, 9.87 ± 1.08 pentru grupul II și 5.57 ± 0.74 pentru grupul III ($p_{1-2}<0.01$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.01$).

Acuzele de percepție/halucinații au existat exclusiv la 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 ± 0.54 puncte la grupul I vs. 4.95 ± 0.45 la grupul II vs. 3.96 ± 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 (tabelul 3.29).

Tabelul 3.29. Scorul simptomelor non-motorii la pacienți repartizați conform fenotipului

Scorul simptomelor non motorii	Fenotipul T, grupul I, n=30, M±m	Fenotipul AR, grupul II, n=55, M±m	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, M±m	p
Scorul cardiovascular	2.28±0.52	3.39±0.46	2.22±0.28	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p₂₋₃<0.05
Scor somnul și oboseala	7.18±1.10	9.51±1.14	5.47±0.69	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p₂₋₃<0.01
Scor dispoziția/starea cognitivă	5.31±0.81	9.87±1.08	5.57±0.74	p₁₋₂<0.01 p ₁₋₃ >0.05 p₂₋₃<0.01
Scor atenția/memoria	2.57±0.36	4.34±0.90	3.72±0.59	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
Scor tractul gastrointestinal	4.60±0.54	4.95±0.45	3.96±0.41	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
Scor sistemul urinar	6.0±0.97	6.83±0.83	4.60±0.69	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p₂₋₃<0.05
Scor funcția sexuală	4.13±0.69	4.0±0.67	2.97±0.45	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
Scor diverse	9.53±1.45	9.41±0.87	6.02±0.7	p ₁₋₂ >0.05 p₁₋₃<0.05 p₂₋₃<0.01
Scor total	23.76±3.27	40.92±3.81	21.92±2.28	p₁₋₂<0.01 p ₁₋₃ >0.05 p₂₋₃<0.001

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±1.45 puncte pentru grupul I vs. 9.41±0.87 pentru grupul II vs 6.02±0.7 pentru grupul III, $p_{1-2}>0.05$, $p_{1-3}<0.05$, $p_{2-3}<0.01$).

În general, scorul total al simptomelor non-motorii a exprimat diferențele existente între fenotipuri și a fost cel mai înalt la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii (23.76±3.27 puncte în grupul I vs. 40.92±3.81 în grupul II vs. 21.92±2.28 în grupul III, $p_{1-2}<0.01$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.001$) (tabelul 3.29).

Calcularea numărului mediu de simptome non-motorii per pacient a indicat că la pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului acesta este de 4.26±0.36 simptome per pacient, la pacienții

cu fenotipul akinetico-rigid- 5.8 ± 0.24 , iar la cei cu fenotipul mixt- 4.74 ± 0.25 , predominând la pacienții din grupul II ($p_{1-2} < 0.001$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$).

În concluzie, interpretând datele obținute din chestionarul simptomelor non-motorii în dependență de fenotipul bolii, se poate conchide că pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii Parkinson prezintă mult mai des o multitudine de simptome non-motorii, cum sunt tulburări de dispoziție, dificultăți de percepție/halucinații, acuze gastrointestinale și alte simptome non-motorii, inclusiv durerea. Pe de altă parte, la o frecvență comparabilă de prezentare a acuzelor non-motorii același fenotip akinetico-rigid se caracterizează printr-un scor semnificativ mai mare al simptomelor non-motorii comparativ cu fenotipurile cu predominarea tremorului și mixt, ceea ce denotă și o severitate mai importantă a tulburărilor non-motorii în grupul dat.

Astfel, prin analiza clinică în ansamblu a manifestărilor motorii, non-motorii, inclusiv algice și afective, se pot stabili asociații ale acestor trăsături cu fenotipul bolii. Respectiv, fenotipul cu predominarea tremorului s-a caracterizat prin manifestări axiale reduse (evaluate prin scorul B rezistent la levodopa) și intensitate moderată a simptomelor non-motorii, inclusiv algice și afective, ceea ce indică o conservare relativă a structurilor dopaminergice și non-dopaminergice implicate în patogenia acestor manifestări.

Din contra, fenotipul akinetico-rigid s-a evidențiat prin gravitatea scorului axial rezistent la levodopa și severitatea mai exprimată a simptomelor non-motorii, inclusiv algice și afective, care la o durată comparabilă a bolii cu fenotipul cu predominarea tremorului, sugerează o neurodegenerare mai avansată ca grad și ca extindere. În acest sens se poate considera că datele cercetării noastre confirmă conceptul de heterogenitate a bolii care a fost lansat în baza particularităților clinico-evolutive a formelor BP [103, 104]. Pacienții cu predominarea tremorului au o evoluție mai lentă a bolii și un declin cognitiv mai lent, cu un prognostic mai favorabil decât la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii [180]. Aceste deosebiri sunt susținute și de diferențele în modificările structurale cerebrale, care predomină în caudat și putamenul lateral la pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului și, invers, sunt accentuate în putamenul dorsal la pacienții cu forma akinetico-rigidă [104, 107]. Cercetările imagistice recente confirmă aceste modele neuropatologice prin asocierea semnificativă între forma striatului analizată vizual la SPECT și forma clinică a bolii [51, 212]. Astfel, se poate conchide că afectarea diferențiată a subpopulațiilor de neuroni este responsabilă de diversitatea fenotipică observată în BP, iar termenul de boală Parkinson este utilizat mai mult ca noțiune decât o singură entitate clinică [217].

Studierea informației legate de **tratamentul bolii** a elucidat că atât doza medie de levodopa, cât și durata dopaterapiei au fost semnificativ mai mari la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid.

Doza zilnică de levodopa a avut cele mai mari valori la pacienții cu fenotipul akinetic-rigid și a constituit 372.5 ± 74.17 mg pentru grupul cu predominarea tremorului, 645.02 ± 51.03 mg pentru grupul cu fenotipul akinetico-rigid și 387.05 ± 36.4 mg pentru fenotipul mixt ($p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.001$). Durata dopaterapiei a reprezentat 10.23 ± 4.05 luni în grupul I, 30.67 ± 5.59 luni în grupul II și 11.43 ± 2.7 luni în grupul III ($p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$), de asemenea predominând în grupul cu fenotipul akinetico-rigid (tabelul 3.30).

Tabelul 3.30. Parametrii referitor la tratament la pacienții repartizați după fenotip

Parametrul	Fenotipul T, grupul I, n=30, $M \pm m$	Fenotipul AR, grupul II, n=55, $M \pm m$	Fenotipul mixt, grupul III, n=55, $M \pm m$	p
Doza zilnică de levodopa, mg	372.5 ± 74.17	645.02 ± 51.03	387.05 ± 36.4	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.001$
Durata dopaterapiei, luni	10.23 ± 4.05	30.67 ± 5.59	11.43 ± 2.7	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} < 0.01$

Grupurile de pacienți repartizați conform formei bolii s-au deosebit și după criteriul de existență a complicațiilor motorii. Astfel, complicațiile motorii sub formă de fenomene de sfârșit de doză, delayed on sau no on și diskinezii de vârf de doză au marcat semnificativ mai des pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii (4 (13%) în grupul I vs. 17 (31%) în grupul II vs. 2 (4%) în grupul III, $p < 0.01$).

De altfel, aceste date sunt în contradicție cu rezultatele studiilor clinico-patologice care au determinat o frecvență mai mare a fluctuațiilor motorii la pacienții cu predominarea tremorului [180]. Asocierea între frecvența mai mare a complicațiilor motorii și fenotipul akinetico-rigid determinată în studiul nostru poate fi explicată prin doza mai mare a levodopei și durata mai îndelungată a tratamentului la acești pacienți. Acești doi factori, luați în context cu vârsta relativ mai tânără de debut a bolii la pacienții cu fenotipul akinetic-rigid și incidența mai mare a complicațiilor motorii în acest grup ar putea explica și predominarea durerii distonice la contingentul respectiv, toate aceste variabile fiind asociate cu ipoteza de degenerare dopaminergică mai avansată.

Un alt element distinctiv între cele trei fenotipuri ale bolii a fost și frecvența **diagnosticului eronat** al bolii Parkinson. Astfel, la momentul examinării pacienților diagnosticul de trimitere a fost de "boala Parkinson" la 28 (93%) pacienți cu fenotipul cu predominarea tremorului, la 42 (76%) pacienți cu fenotipul akinetico-rigid și la 53 (96%) pacienți cu fenotipul mixt ($p < 0.05$). Printre afecțiunile cu care s-a confundat cel mai des forma akinetico-rigidă a bolii au fost encefalopatia vasculară – 6% cazuri, mielopatia cervicală,

periartroza scapulo-humerală și osteocondroza cervicală - 16% și 2% cazuri de afecțiuni reumatologice (figura 3.24). Problema diagnosticului diferențial al bolii Parkinson cu alte afecțiuni neurologice este una importantă pentru medicii practicieni, dat fiind diferențele în tratamentul și prognosticul acestor entități.

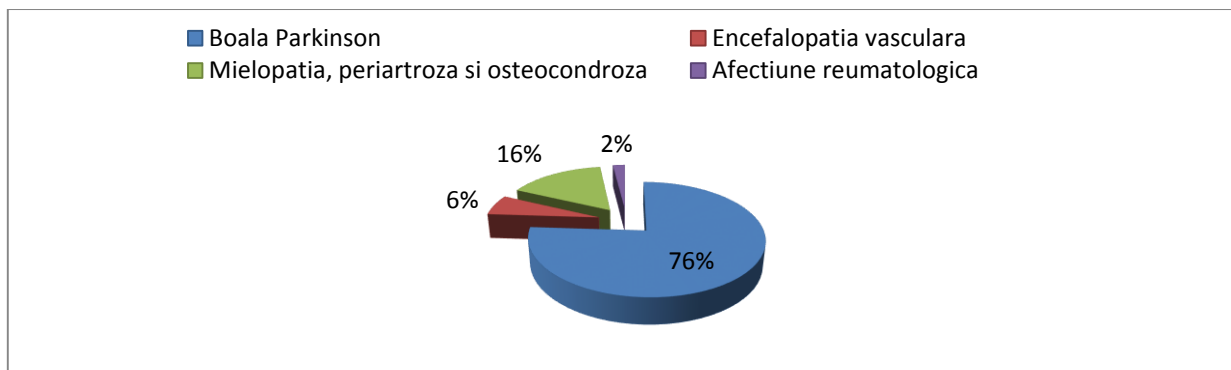


Fig 3.24. Diagnosticul de trimitere la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii

Rezultatele cercetării noastre arată că în lipsa elementului clasic al bolii-tremorul de repaos-medicii practicieni au tendința de a atribui manifestările clinice ale bolii, îndeosebi în asociere cu durerea, prezentă mai frecvent la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid, unor altor maladii neurologice [170, 171]. În acest sens datele studiului nostru sunt în acord cu alte cercetări din domeniu. Astfel, un studiu clinico-morfologic retrospectiv a arătat o frecvență mai mare a unui diagnostic eronat la pacienții care s-au prezentat inițial cu simptome non-motorii, dintre care durerea a fost observată la 15% din cazuri [159]. Diagnosticul eronat poate conduce la consultații și tratamente necorespunzătoare, cu un efect negativ asupra calității vieții pacienților, în afară de creșterea costurilor medicale. Astfel, cu scopul de a ameliora diagnosticul acestor pacienți, este necesară educația specialiștilor în vederea cunoașterii criteriilor de diagnostic clinic acceptate, cât și a asocierii acestora în constelații cu simptomele non-motorii, inclusiv durerea.

Analiza rezultatelor obținute conform **chestionarului de evaluare a calității vieții** PDQ-39 a pacienților clasificați după fenotip a evidențiat că atât scorul total, cât și majoritatea aspectelor calității vieții, sunt semnificativ mai compromise în cazurile cu fenotipul akinetico-rigid al bolii. Astfel, scorul total conform chestionarului PDQ-39 la pacienții din grupul I a constituit 33.43 ± 3.16 puncte vs. 42.61 ± 1.87 în grupul II vs. 34.98 ± 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. Mobilitatea a fost percepută ca fiind cel mai mult afectată de pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii, cu un scor de 32.76 ± 4.89 la pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului, un scor de 47.16 ± 2.97 la cei cu fenotipul akinetico-rigid și de 36.80 ± 2.48 la cei cu fenotipul mixt al bolii ($p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$). Scorurile de activități cotidiene și stigmatizare au prezentat valori comparabile la cele trei fenotipuri, fără diferențe semnificative între ele. Uniformitatea conform scorului de activități cotidiene este în

context și cu valorile părții II a scalei UPDRS, care, de asemenea, nu a scos în evidență deosebiri după forma bolii (figura 3.25).

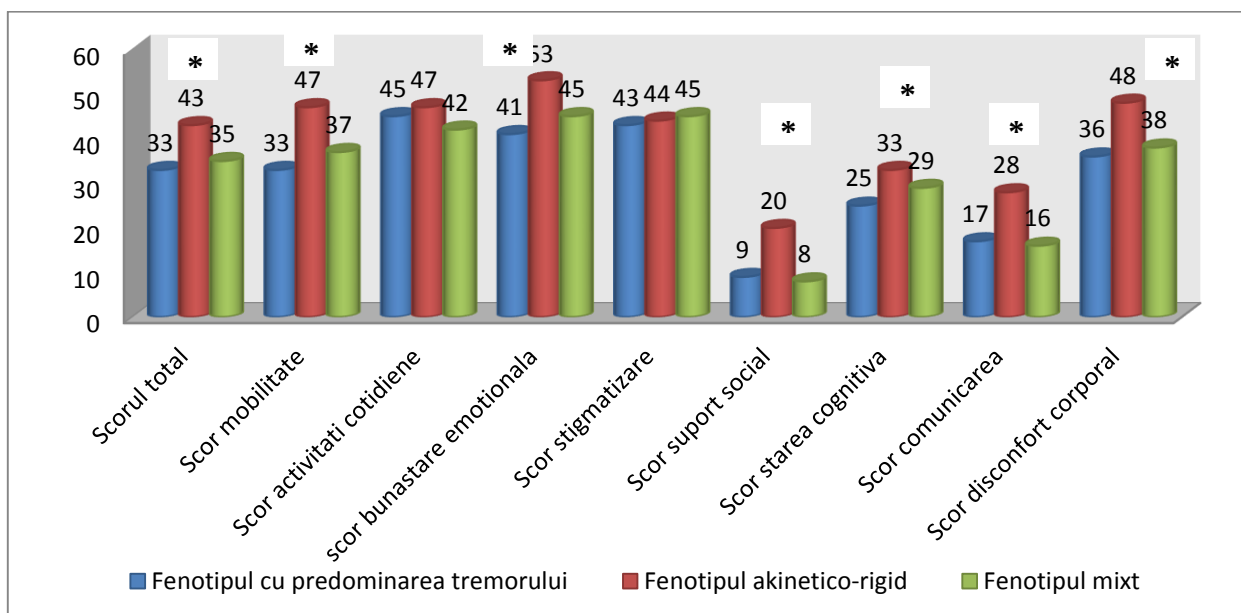


Fig.3.25. Scorul sumar și conform aspectelor calității vieții la pacienții repartizați după fenotip

Notă : *- diferență statistică semnificativă între grupuri ($p < 0.05$).

Din contra, studierea scorurilor de bunăstare emoțională, suport social, stare cognitivă, comunicare și disconfort corporal a prezentat deosebiri statistic relevante între grupuri.

Scorul de bunăstare emoțională a avut valori de 40.90 ± 3.15 puncte pentru grupul I, 53.07 ± 1.88 pentru grupul II și 45.11 ± 1.75 pentru grupul III ($p_{1-2} < 0.01$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$), iar scorul de suport social- 9.30 ± 3.94 puncte la grupul I vs. 19.98 ± 2.83 la grupul II și 8.20 ± 1.98 la grupul III ($p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{2-3} < 0.01$) (figura 3.25).

Faptul că pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii au avut și un scor de suport social mai avansat ar putea fi explicat prin gravitatea mai mare a scorului de mobilitate și de bunăstare emoțională, astfel acești pacienți percepend o necesitate fizică și psihoemoțională mai mare a suportului social din partea anturajului. Deși rolul factorilor psihologici în geneza tulburărilor afective a fost mai puțin studiat, aceste date luate în context cu scorurile anxietății reactive, care sunt semnificativ mai mari la cazurile cu forma akinetico-rigidă a bolii, ar putea fi un rezultat și al încercărilor eșuate de coping cu o maladie provocatoare, care are un impact major asupra tuturor domeniilor calității vieții unei persoane.

Celelate scoruri ale chestionarului PDQ-39 au prezentat în continuare diferențe statistice în favoarea formei akinetico-rigide a bolii. Astfel, scorul de stare cognitivă a fost evaluat la pacienții din grupul I cu 25.26 ± 3.10 puncte vs. 33.32 ± 2.23 la grupul II și 28.72 ± 1.75 la grupul

III ($p_{1-2}<0.05$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}>0.05$). La capitolul comunicarea și disconfortul corporal cele mai înalte scoruri, de asemenea, au fost evidențiate la pacienții cu fenotipul akinetico-rigid. Respectiv, scorul de comunicare a fost de 17.53 ± 3.99 puncte la grupul I, 28.54 ± 2.77 la grupul II și 15.92 ± 2.25 la grupul III ($p_{1-2}<0.05$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.001$), iar pentru scorul de disconfort corporal -35.60 ± 3.87 puncte la grupul I vs. 48.29 ± 2.50 la grupul II vs. 38.03 ± 2.65 la grupul III ($p_{1-2}<0.01$, $p_{1-3}>0.05$, $p_{2-3}<0.01$).

Cercetarea corelațiilor scorului sumar al chestionarului PDQ-39 a evidențiat că cele mai importante corelări au fost stabilite cu caracteristicile non-motorii ale bolii. Astfel, a fost determinată o corelație strânsă cu un scor mai mare de depresie $r=0.65$, ($p<0.001$) (figura 3.26), cu un scor sumar al simptomelor non-motorii mai mare ($r=0.62$, $p<0.001$), cât și cu un număr mai mare al simptomelor non-motorii per pacient ($r=0.61$, $p<0.001$).

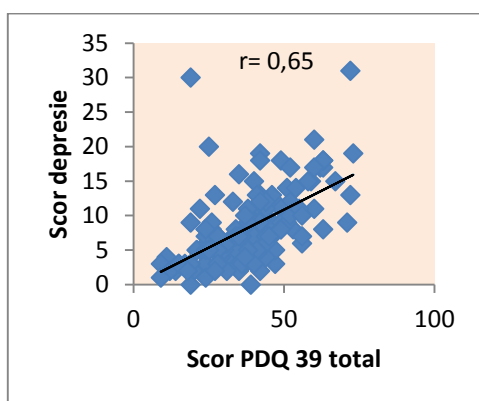


Fig. 3.26. Corelația (r_{xy}) între scorul PDQ-39 total (axa x) și scorul de depresie (axa y)

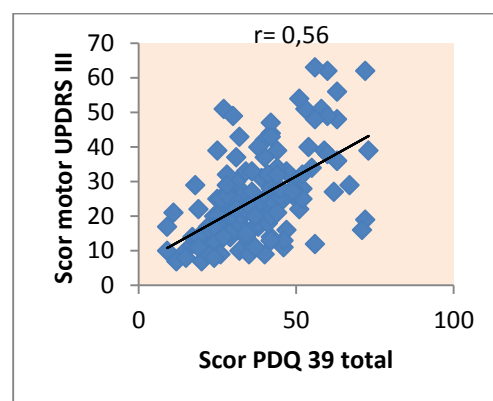


Fig. 3.27. Corelația (r_{xy}) între scorul PDQ-39 total (axa x) și scorul motor UPDRS III (axa y)

Un alt determinant important al calității vieții a fost dizabilitatea motorie, dat fiind o corelație semnificativă a valorilor PDQ-39 cu scorul motor UPDRS III ($r=0.56$, $p<0.001$) (figura 3.27) și componentele acestuia ($r=0.52$, $p<0.001$, pentru subscorul A și $r=0.57$, $p<0.001$ pentru subscorul B), cât și cu durata bolii ($r=0.41$, $p<0.001$). Dintre semnele motorii ale bolii cea mai importantă legătură cu calitatea vieții a fost observată pentru rigiditate ($r=0.56$, $p<0.001$) și bradikinezie ($r=0.50$, $p<0.001$), dar nu și pentru tremor ($r=0.16$, $p>0.05$). Prin analiza acestor corelații se poate conchide că BP se prezintă cu un impact major asupra calității vieții nu numai prin severitatea semnelor motorii ale bolii, ci, într-o măsură mai mare chiar, prin severitatea manifestărilor non-motorii ale acesteia.

Importanța informației oferite de chestionarul PDQ-39 rezidă în faptul că acesta evaluează prin prisma pacienților diverse aspecte ale calității vieții și prezintă determinantele importante din punctul lor de vedere, care exprimă influența maladiei asupra vieții.

Astfel, pentru pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului scorurile de activități cotidiene, stigmatizare și bunăstare emoțională au prezentat cele mai mari valori, indicând corespunzător o influență mai mare asupra calității vieții. Pentru pacienții cu boala Parkinson ce manifestă fenotipul akinetico-rigid al bolii determinantele principale ale calității vieții au fost bunăstarea emoțională, disconfortul corporal și mobilitatea, cu valori statistic relevant mai mari comparativ cu celelalte fenotipuri. Pentru persoanele cu fenotipul mixt al bolii cele mai afectate domenii au fost bunăstarea emoțională, stigmatizarea și activitățile cotidiene. Prezența elementului comun de bunăstare emoțională drept unul din determinantele principale ale calității vieții la toate cele trei fenotipuri redă mesajul pacientului de necesitate a corecției tulburărilor afective. Concluzia respectivă este în acord și cu revistele sistematice ale literaturii, care au identificat depresia ca fiind cel mai frecvent factor asociat cu afectarea calității vieții [210].

Evidențierea stigmatizării drept unul din componentele de bază ce determină calitatea vieții la pacienții cu fenotipurile cu predominarea tremorului și mixt ar putea fi explicat prin faptul că tremorul a fost un element de bază la acești pacienți. Fiind unul din semnele evident vizibile ale bolii, prezența tremorului poate determina eventual pacienții să evite circumstanțele în care acesta se manifestă mai accentuat sau să întreprindă acțiuni în încercarea de a-l ascunde (de exemplu, ascunde mâna în buzunar sau poartă un obiect în mână), generând astfel o percepție mai pronunțată a stigmatizării sociale din cauza bolii.

Raportarea aspectelor de disconfort corporal și mobilitatea ca fiind cele mai afectate la pacienții cu forma akinetico-rigidă a bolii corelează cu rezultatele scalelor clinice de evaluare, care au determinat la acești pacienți o severitate mai mare a tulburărilor motorii (subscorul B rezistent la levodopa), cât și a durerii cronice. Asocierea fenotipului akinetico-rigid cu o calitate mai joasă a vieții în general a fost determinată și în studiile anterioare, care de asemenea, au arătat că scorurile calității vieții au fost semnificativ mai alterate la pacienții cu fenotipul akinetic-rigid al bolii comparativ cu fenotipul cu predominarea tremorului. Ca și în studiul nostru, această diferență nu a putut fi explicată prin vârsta mai avansată sau durata mai mare a bolii, deoarece vârsta și durata bolii au fost similare la pacienții cu predominarea tremorului și cu forma akinetico-rigidă a bolii [198]. Putem presupune astfel că aceste rezultate, de asemenea, reflectă heterogenitatea clinică a bolii, cu un prognostic și rată de progresie a semnelor motorii mai bune la fenotipul cu predominarea tremorului comparativ cu fenotipul akinetico-rigid [103].

Prin urmare, putem conchide că utilizarea chestionarelor de evaluare a calității vieții la pacienții afectați de o maladie cronică și dizabilitantă cum este boala Parkinson, oferă informație importantă din punctul de vedere al pacientului asupra aspectelor bolii ce ar necesita intervenții terapeutice medicamentoase sau non-medicamentoase și poate fi recomandată paralel cu scalele clinice de evaluare.

3.7 Caracteristica comparativă a parametrilor clinici la pacienții repartizați în funcție de gen

Studiul dat a inclus 79 (56.4%) bărbați și 61 (43.6%) femei, cu un raport bărbați:femei de 1:1.3. Vârsta și vârsta la debutul bolii sunt prezentate în tabelul 3.31, fără diferențe conform acestor parametri ($p>0.05$).

Tabelul 3.31. Vârsta în general și la debutul bolii în funcție de gen

Parametrul	Bărbați, n=79, M $\pm$ m	Femei, n=61, M $\pm$ m	P
Vârsta, ani	58.7 $\pm$ 0.9	58.1 $\pm$ 0.9	>0.05
Vârsta la debutul bolii, ani	54.4 $\pm$ 0.9	54.5 $\pm$ 1	>0.05

În cercetarea respectivă s-a determinat existența deosebirilor statistice în **caracteristicile motorii** în funcție de gen, acestea fiind reflectate în primul rând în intensitatea tremorului de repaos, localizarea rigidității și severitatea bradikineziei. Astfel, la femei intensitatea tremorului de repaos a fost semnificativ mai des apreciată ca fiind ușor exprimată (în 31 cazuri (51%) la femei și 29 (51%) la bărbați, $p<0.001$), iar tremorul de amplitudine moderată a fost caracteristica mai des observată la bărbați (în 28 cazuri la bărbați (35%) vs. 4 (7%) la femei, $p<0.001$), acest fapt fiind exprimat și prin scorul mediu al tremorului (4.6 $\pm$ 0.4 puncte la bărbați vs. 3.3 $\pm$ 0.4 la femei, $p<0.05$). Localizarea rigidității a fost determinată ca fiind generalizată la 26 (33%) bărbați și numai la 8 (13%) femei ($p<0.05$), cu un scor mediu de rigiditate de 5.6 $\pm$ 0.4 puncte vs. 4 $\pm$ 0.3, respectiv ($p<0.01$). Scorul de bradikinezie, de asemenea, a fost semnificativ mai mare la bărbați- 10.7 $\pm$ 0.6 puncte vs. 9.1 $\pm$ 0.5 la femei ($p<0.05$). Aceste deosebiri au determinat și scorul motor UPDRS III, inclusiv componenta sensibilă la levodopa a acestuia (subscorul A), dar nu și componenta rezistentă la levodopa (subscorul B), ultima fiind similară la cele două genuri (3.11 $\pm$ 0.35 puncte la bărbați vs. 2.44 $\pm$ 0.4 la femei, $p>0.05$).

Scorul motor conform părții III a scalei UPDRS a reprezentat 28.2 $\pm$ 1.53 puncte la subiecții de gen masculin vs. 21.5 $\pm$ 1.33 la cei de gen feminin ($p<0.01$), iar subscorul A a fost de 25 $\pm$ 1.27 și 19.1 $\pm$ 0.98, respectiv ($p<0.001$). Stadializarea după Hoehn și Yahr a relevat o predominare a femeilor în stadiul I (determinat la 27 (44%) dintre femei și 22 (28%) dintre bărbați, $p<0.05$) și a bărbaților în stadiile mai avansate ale bolii -2-3 după Hoehn și Yahr (57 (72%) dintre bărbați și

34 (56%) dintre femei, $p < 0.05$). Scala activităților cotidiene UPDRS II nu a evidențiat deosebiri după gen, având un scor de 10.3 ± 0.7 puncte la bărbați și 8.5 ± 0.7 la femei ($p > 0.05$). Durata bolii, de asemenea, nu a prezentat diferențe semnificative la bărbați vs. femei, deși a predominat la subiecții de gen masculin cu valori de 4.32 ± 0.35 ani și 3.73 ± 0.42 la cei de gen feminin, respectiv ($p > 0.05$).

Studierea repartizării pacienților în funcție de gen și de fenotip a stabilit predominarea bărbaților în grupul cu fenotipul akinetico-rigid al bolii (44.3% vs. 33%, $p < 0.05$) și a femeilor în grupul cu fenotipul mixt (51% la femei și 30.4% la bărbați, $p < 0.05$) (tabelul 3.32).

Tabelul 3.32. Repartizarea pacienților după fenotip în funcție de gen

Fenotipul	Bărbați, n=79 (%)	Femei, n=61, (%)	χ^2 ; p
Cu predominarea tremorului	20 (25.3%)	10 (16%)	6.1
Akinetico-rigid	35 (44.3%)	20 (33%)	<0.05
Mixt	24 (30.4%)	31 (51%)	

Prin urmare, pe baza evidențierii diferențelor separat în scorul de bradikinezie, scorul de tremor și de rigiditate, cât și a scorului UPDRS motor în ansamblu, pe baza predominării bărbaților în stadiile 2-3 după Hoehn și Yahr (mai avansate ale bolii), cât și în grupul cu fenotipul akinetico-rigid (care, de asemenea, prezintă un grad mai pronunțat de dizabilitate motorie) putem conchide despre o severitate mai mare a bolii Parkinson la subiecții de genul masculin.

În general, existența diferențelor de gen pentru boala Parkinson a fost confirmată de mai multe studii, atât de nivel epidemiologic, cât și clinic. Studiile epidemiologice au demonstrat prevalența și incidența bolii de 1.5-2 ori mai mare printre bărbați decât la femei, cu o vârstă de debut în medie cu 2.2 ani mai mare la femei [244]. Studiile clinice au arătat un scor motor mai bun la femei comparativ cu bărbații, dar cu o incidență mai mare a diskineziilor induse de levodopa [249]. Cercetările mai recente, care au analizat și gradul de denervare a sistemului dopaminergic prin metode radioizotopice, au prezentat dovezi suplimentare pentru un fenotip mai benign al bolii la femei comparativ cu bărbații, aceste dovezi fiind vârsta mai mare la debutul bolii la femei, prezentarea mai frecventă cu tremor și nivelul mai mare de dopamină în striat la debutul bolii [89].

Analiza aspectelor legate de **tratament** a evidențiat că doza medie de levodopa, de asemenea, a fost mai mare la bărbați- 520.3 ± 44.2 mg vs. 440 ± 42.2 mg la femei, deși nu a atins semnificație statistică ($p > 0.05$). Din contra, la capitolul utilizării medicației analgetice s-a observat o diferență statistic semnificativă după acest criteriu, femeile consumând mai frecvent antiinflamatorii nesteroidiene decât bărbații (25% vs. 10%, respectiv, $p < 0.05$), date ce sunt în

acord cu alte studii, care arată că utilizarea analgezicelor cu prescripție și fără prescripție este semnificativ mai mare printre femei [60]. Informația referitor la consumul de levodopa în dependență de gen este controversată, existând studii care nu au relevat deosebiri, cât și altele, care au prezentat dovezi că bărbații utilizează doze semnificativ mai mari de levodopa [158, 200]. Una dintre explicațiile pentru existența diferențelor de gen referitor la tratamentul dopaminergic constă în procesul de metabolizare a levodopei, cu o biodisponibilitate mai mare la femei, concentrații plasmatice mai mari și ca rezultat doze administrate mai mici, dar cu mai multe diskinezii [112]. În studiul nostru a fost determinată o rată egală de complicații motorii la bărbați -12 (15%) vs. 11 femei (18%) la o durată egală a dopaterapiei-18.2±3.3 luni la bărbați vs. 19.4±4.5 la femei.

Analiza particularităților **neuropsihice** a determinat că scorul la partea I a scalei UPDRS și scorul de depresie Beck nu s-au deosebit statistic la cele două genuri. Astfel, scorul UPDRS I a fost de 1.4±0.15 puncte la bărbați și 1.01±0.17 la femei, iar scorul de depresie Beck a prezentat valori de 8.35±0.63 și 7.47±0.58 puncte, respectiv ($p>0.05$). Din contra, pacienții s-au deosebit statistic relevant după gradul de anxietate de personalitate, dar nu și de anxietate reactivă. Scorul de anxietate de personalitate a fost de 48.7±0.92 puncte la bărbați și 52.2±0.82 la femei ($p<0.01$), fiind semnificativ mai mare la femei.

Rezultatele noastre sunt în acord cu datele literaturii care atestă existența diferențelor de gen în gradul de anxietate, cu predominarea acesteia la femei, anxietatea fiind sugerată și ca un mediator potențial al diferențelor în sensibilitatea la durere [14, 184]. Pe de altă parte, în studiul nostru nu a fost determinată o frecvență sau valoare mai mare a scorului de depresie la femei, pe când alte studii au raportat că depresia și anxietatea sunt mai frecvente la genul feminin, pentru aceste diferențe fiind responsabili, cel mai probabil, factori de risc genetici [237].

Cercetarea **manifestărilor non-motorii** a constatat diferențe după gen la capitolul prezenței, dar nu și intensității simptomelor respective (figura 3.28).

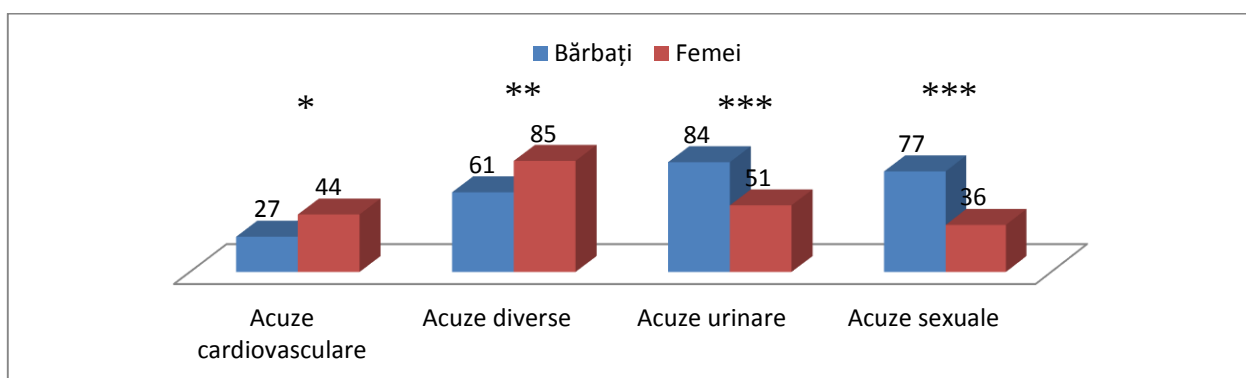


Fig. 3.28. Diferențele în existența simptomelor non-motorii în funcție de gen

Notă: *- $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

Astfel, s-a observat că la femei sunt semnificativ mai des prezente simptomele cardiovasculare și cele din domeniul diverse, iar la bărbați sunt mai frecvente acuzele din sistemul urinar și acuzele sexuale. Respectiv, acuzele cardiovasculare au fost determinate la 21 (27%) bărbați vs. 27 (44%) femei ($p<0.05$), acuzele din domeniul diverse- la 48 (61%) bărbați vs. 52 (85%) femei ($p<0.01$), acuzele din partea sistemului urinar – la 66 (83.5%) bărbați vs. 31 (51%) femei ($p<0.001$), iar cele sexuale-la 61 (77%) vs. 22 (36%), corespunzător ($p<0.001$).

Aceste date sunt comparabile cu rezultatele și altor cercetări care au raportat că bărbații au mai multe simptome urinare decât femeile [34]. Pe de altă parte, studiile imagistice la pacienții cu boala Parkinson și simptome urinare au arătat o captare mai mică a radioizotopului în striat decât la pacienții cu boala Parkinson fără simptome urinare, indicând o corelație între disfuncția urinară și degenerarea dopaminergică nigrostriată [239]. Alți cercetători, de asemenea, au demonstrat că prezența simptomelor urinare este legată de scăderea numărului total de neuroni dopaminergici din striat și că degenerarea relativă a nucleului caudat corelează cu severitatea simptomelor urinare [239]. Desigur, că mulți bărbați cu boala Parkinson sunt la vârsta când hipertrofia benignă de prostată este o comorbiditate frecventă și poate cauza dificultăți de micțiune și chemări urgente. Totuși, femeile cu acuze urinare sunt afectate în același mod și aproximativ 70% prezintă acuze la chemări frecvente cu sau fără incontinență, ceea ce sugerează că simptomele urinare în boala Parkinson se datorează altor mecanisme decât obstrucția urinară propriu-zisă [240]. Luate în context cu severitatea mai pronunțată a semnelor motorii, determinată la subiecții de gen masculin, putem presupune că asocierea mai frecventă a tulburărilor urinare la bărbați este un argument indirect pentru un grad mai avansat de degenerare dopaminergică.

Analiza componentelor **chestionarului de evaluare a calității vieții PDQ-39** (tabelul 3.33)

Tabelul 3.33. Scorurile dimensiunilor calității vieții la pacienții repartizați după gen

Parametrul	Bărbați, n=79, M±m	Femei, n=61, M±m	P
Scor total PDQ 39	38.5±1.6	36.6±1.8	>0.05
Scor mobilitatea	39.5±2.5	40.7±2.9	>0.05
Scor activități cotidiene	47.9±2.3	40.6±2.5	<0.05
Scor bunăstare emoțională	45.7±1.6	49.4±2	>0.05
Scor stigmatizare	44.5±2.5	43.7±3.1	>0.05
Scor suport social	12.9±2	13.1±2.7	>0.05
Scor starea cognitivă	32.6±1.8	26.1±1.8	<0.05
Scor comunicarea	26.6±2.4	14.2±2.1	<0.001
Scor disconfort corporal	40.6±2.4	42.7±2.5	>0.05

a evidențiat scoruri comparabile pentru majoritatea dimensiunilor acestui chestionar, cu excepția scorului de activități cotidiene, starea cognitivă și comunicarea. Astfel, pentru bărbați scorul de activități cotidiene a fost de 47.9 ± 2.3 vs. 40.6 ± 2.5 la femei ($p < 0.05$), scorul starea cognitivă – de 32.6 ± 1.8 vs. 26.1 ± 1.8 ($p < 0.05$), iar scorul de comunicare – 26.6 ± 2.4 vs. 14.2 ± 2.1 , respectiv ($p < 0.001$), acestea fiind semnificativ mai mari la bărbați.

Deși scorul UPDRS II a prezentat valori comparabile la bărbați și la femei, bărbații au perceput activitățile vieții cotidiene evaluate de ei înșiși semnificativ mai afectate comparativ cu femeile. O explicație eventuală pentru această diferență ar putea fi gradul de afectare motorie mai mare, dar și gradul de depresie mai mare, care este cunoscut că influențează calitatea vieții.

Diferențele în domeniile starea cognitivă și comunicarea observate prin chestionarul de evaluare a calității vieții nu au fost confirmate prin scorul MMS, dar ar putea reflecta variabilitatea individuală în perceperea calității vieții care a fost remarcată și de alți cercetători [206].

În concluzie, în studiul dat au fost observate diferențe în funcție de gen referitor la severitatea semnelor motorii, la profilul simptomelor non-motorii, inclusiv durerea și tulburările afective, cât și la aspecte ale calității vieții, aceste deosebiri fiind explicate printr-un grad eventual de neurodegenerare dopaminergică mai mare pe de o parte, cât și prin variabilitatea individuală în percepția calității vieții, pe de altă parte.

3.8. Rezultatele sonografiei transcraniene la pacienții cercetați

După primele rapoarte despre utilizarea sonografiei în cazurile de tumori intracraniene și hematoame în anii nouăzeci, au apărut date despre modificări specifice ale structurilor cerebrale în mai multe afecțiuni neurodegenerative [16]. De la descrierea inițială a unei ecogenități crescute a substanței negre în boala Parkinson idiopatică, sonografia transcraniană a fost utilizată de mai mulți cercetători, care au confirmat hiperecogenitatea marcată a substanței negre la 67-95% dintre pacienții parkinsonieni comparativ cu 3-9% dintre subiecții fără parkinsonism [12, 115]. În aspect patogenetic, hiperecogenitatea SN este considerată a fi rezultatul unui exces de fier, majoritatea cercetătorilor prezentând că hiperecogenitatea este invariabilă pe parcursul evoluției bolii [16]. În Republica Moldova a fost raportat un singur studiu care a determinat schimbări hiperecogene în regiunea substanței negre mai sever exprimate la pacienții cu vârsta peste 60 de ani comparativ cu pacienții de vârstă mai tânără, indicele sumar al hiperecogenității fiind cel mai informativ.

În cercetarea curentă sonografia transcraniană a fost efectuată la 76 de pacienți, 50 din grupul cu durere cronică și 26 din grupul fără durere. Hiperecogenitatea substanței negre a fost comparată atât la subiecții cu durere cronică și fără, cât și în dependență de fenotip și de gen. Nu au fost determinate diferențe relevante în suprafața totală de hiperecogenitate la pacienții cu și

fără sindrom algic cronic, aceasta fiind de $0.11 \pm 0.014 \text{ cm}^2$ în grupul I cu durere și de $0.09 \pm 0.015 \text{ cm}^2$ în grupul II. La fel și hiperecogenitatea pe dreapta și pe stânga nu a prezentat diferențe majore între grupuri. Suprafața de hiperecogenitate pe dreapta la pacienții cu durere a avut tendința de a fi mai mare, 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 $0.069 \pm 0.017 \text{ cm}^2$ ($p>0.05$).

În ultimii ani în literatura de specialitate se menționează tot mai mult și despre rolul sonografiei transcraniene în corelație cu mai multe simptome non-motorii, cum sunt depresia, demența, psihoza sau tulburările urinare, dar mai puțin pentru durere [236]. Deși nu au fost determinate deosebiri semnificative în suprafața totală de hiperecogenitate la pacienții cu durere cronică și fără aceasta, este de menționat observația că pacienții cu durere au avut o tendință pentru hiperecogenitate a SN pe partea dreaptă mai mare comparativ cu pacienții fără sindrom algic, date care ar putea fi susținute prin teoria lateralizării emisferice în percepția durerii și localizarea spațială a stimulilor dureroși [42]. Ariile emisferei drepte, inclusiv insula, cortexul parietal și frontal posterior au rol de centri corticali nociceptivi, cu lateralizarea emisferială dreaptă în timpul procesării somatosenzitive indiferent de partea stimulată [42]. Astfel, o suprafață mai mare de hiperecogenitate a SN pe partea dreaptă ar putea reflecta o neurodegenerare mai avansată și respectiv, o disfuncție a conexiunilor ganglionilor bazali cu structurile circuitului clasic al durerii, ceea ce ar putea fi implicat în mecanismele de apariție a durerii în cadrul acestei maladii.

Tendința de corelație a suprafeței de hiperecogenitate cu durata bolii ($r=0.26$, $p<0.05$) (tabelul 3.34) observată în acest studiu a mai fost raportată anterior și este în acord cu datele unor cercetători, dar se deosebește de alte grupuri, care, din contra, au indicat că ecogenitatea substanței negre rămâne stabilă pe parcursul bolii [12, 16, 17, 115, 172, 235].

Tabelul 3.34. Asocierea suprafeței totale de hiperecogenitate cu parametrii motorii ai bolii

Parametrul	Coeficientul de corelație (r) pentru suprafața totală de hiperecogenitate	p
Durata bolii	0.26	<0.05
Scorul UPDRS III	0.27	<0.05
Scorul de rigiditate	0.26	<0.05
Scorul de bradikinezie	0.23	<0.05
Scorul de tremor	0.14	>0.05

Concomitent a fost observată și corelația minimală 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 ($r=0.14$, $p>0.05$) (tabelul 3.34), spre deosebire de datele altor autori [115].

O explicație posibilă în acest sens ar putea fi faptul că hiperecogenitatea substanței negre ar putea reflecta și alte mecanisme decât gradul de neurodegenerare, inclusiv glioza sau pierderea de neuromelanină [12, 115, 250].

În studiul nostru au fost determinate diferențe în suprafața totală de hiperecogenitate, cât și la cea din dreapta la subiecți repartizați după gen. Astfel, la bărbați suprafața totală a fost de $0.13 \pm 0.01 \text{ cm}^2$ vs. $0.08 \pm 0.01 \text{ cm}^2$ la femei ($p < 0.01$). Suprafața de hiperecogenitate pe dreapta a constituit $0.05 \pm 0.008 \text{ cm}^2$ la bărbați vs. $0.02 \pm 0.006 \text{ cm}^2$ la femei ($p < 0.05$), iar de pe stânga 0.07 ± 0.01 vs. 0.05 ± 0.01 , respectiv ($p > 0.05$). Diferențe între genuri în suprafața de hiperecogenitate au fost mai puțin prezentate în literatură, o explicație eventuală pentru aceste date ar putea fi un grad mai mare de afectare a emisferei drepte la bărbați.

Analiza hiperecogenității SN în funcție de fenotip a evidențiat că la pacienții cu fenotipul mixt și akinetico-rigid au fost înregistrate cele mai mari valori ale hiperecogenității (0.12 cm^2 la fenotipul mixt, 0.11 cm^2 la fenotipul akinetico-rigid și 0.08 cm^2 la fenotipul cu predominarea tremorului, pentru toate $p > 0.05$), dar acestea nu au atins semnificație statistică. Studiile din literatură prezintă rezultate diferite în privința valorilor hiperecogenității în dependență de fenotip, existând studii care raportează existența deosebiri în favoarea fenotipului akinetico-rigid, cât și și rapoarte fără deosebiri după forma bolii [18, 115, 263].

În concluzie, în acord cu studiile anterioare, s-a confirmat că ecogenitatea crescută a substanței negre în mezencefal este un marker pentru boala Parkinson. S-a determinat o tendință de corelație pozitivă a suprafeței totale a hiperecogenității substanței negre cu durata bolii, cu scorul motor, cu scorul de bradikinezie și rigiditate, dar nu au fost determinate diferențe semnificative în suprafața totală de hiperecogenitate la pacienții cu durere și fără sindrom algic. La pacienții cu durere s-a observat o tendință pentru o suprafață de hiperecogenitate mai mare pe dreapta, ceea ce ar putea fi explicat prin lateralizarea emisferică în percepția durerii și localizarea spațială a stimulilor dureroși.

3.9. Concluzii la capitolul 3

1. Particularitățile clinice ale pacienților cu boala Parkinson și durere cronică au constatat în predominarea durerii cu legătură temporală și topografică cu semnele motorii ale bolii, localizarea durerii în mai multe regiuni (în 37% cazuri), predominarea durerii de tip musculo-scheletic și absența frecventă (la 41% pacienți) a tratamentului analgezic.
2. Pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au prezentat un grad de afectare motorie mai avansat comparativ cu pacienții fără durere, reflectat prin faptul că pacienții cu durere erau mai tineri, cu o vârstă mai precoce la debutul bolii și un scor motor total și subscor A sensibil la levodopa semnificativ mai mari.

3. La pacienții cu durere cronică intensitatea durerii a prezentat o corelație pozitivă cu severitatea rigidității și bradikineziei, iar numărul de dureri a corelat cu severitatea rigidității, cu gradul de depresie și cu numărul de simptome non-motorii.
4. Pacienții cu boala Parkinson și durere cronică au prezentat o afectare mai importantă a calității vieții comparativ cu subiecții fără sindrom algic, în special pentru motilitate, activitățile vieții cotidiene, bunăstarea emoțională, stigmatizare și suport social.
5. La pacienții cu fenotipul akinetico-rigid al bolii s-a determinat o frecvență mai mare a durerii cronice, cu predominarea durerii de tip musculo-scheletic și de tip distonic.
6. Pacienții cu fenotipul akinetic-rigid al bolii au prezentat un grad de dizabilitate motorie mai avansat, o severitate mai mare a simptomelor non-motorii somatice și afective cu o influență mai importantă asupra calității vieții comparativ cu pacienții cu fenotipul cu predominarea tremorului și fenotipul mixt al bolii.
7. La subiecții de gen masculin a fost evidențiată o severitate mai mare a bolii comparativ cu femeile după scorul de bradikinezie, de tremor și rigiditate separate, după scorul UPDRS motor în ansamblu, s-a observat predominarea bărbaților în stadiile mai avansate ale bolii și în grupul cu fenotipul akinetico-rigid.
8. S-a determinat o tendință de corelație pozitivă a suprafeței totale a hiperecogenității substanței negre cu durata bolii, cu scorul motor, cu scorul de bradikinezie și rigiditate, fără diferențe semnificative în suprafața totală de hiperecogenitate la pacienții cu durere și fără sindrom algic. La pacienții cu durere s-a observat o tendință pentru o suprafața de hiperecogenitate mai mare pe partea dreaptă.
9. Factorii predictivi pentru existența durerii la pacienții cu boala Parkinson și pentru atribuirea apartenenței la grupul cu durere cronică au fost 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, distribuția rigidității, stadiul Hoehn și Yahr, prezența acuzei de încordare la debutul bolii și toleranța la durere.

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

4.1. Caracteristica pacienților care au efectuat procedura de stimulare

Pacienții care au efectuat stimularea au prezentat în 5 cazuri fenotipul cu predominarea tremorului, 12 cazuri - fenotipul akinetico-rigid și 3 cazuri au avut forma mixtă a bolii, caracteristicile acestora fiind expuse în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1 Variabilele demografice și clinice la pacienții care au efectuat stimulare electrică

Parametrul	Stimulare activă, n=10	Stimulare inactivă, n=10	p
Vârsta, ani	58.1±5.7	56.5±3.5	>0.05
Genul (femei), %	5(50%)	5(50%)	>0.05
Vârsta la debutul bolii, ani	53.8±6.8	53.6±4.6	>0.05
Durata bolii, ani	4.3±2	2.9±2.3	>0.05
Stadiul Hoehn și Yahr	1.7±0.6	1.8±0.7	>0.05
Doza medie de levodopa, mg	585±186	663±500	>0.05
Durata tratamentului, luni	14.4±23.8	14.5±25	>0.05

Notă: valorile sunt exprimate în medii±deviația standardă

Distribuția pacienților conform tipului de durere clinică este prezentată în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. 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.

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 dureri per pacient în grupul cu stimulare activă și 1.7 în grupul cu stimulare inactivă.

La același 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 (tabelul 4.3), au fost observate deosebiri doar pentru extremitatea inferioară, cu un prag semnificativ mai mic la femei (453 ± 204 vs. 609 ± 146 kPa/cm² la bărbați, $p < 0.05$) (tabelul 4.4).

Tabelul 4.3. Diferențele în pragul de durere la presiune pentru extremitatea superioară în funcție de gen

Pragul de durere	Deg. II dr	Deg. II st	M.brahio-radialis dr	M. brahio-radialis st	Tenar dreapta	Tenar Stânga
Bărbați, n=10	399±140	397±139	515±219	586±271	621±271	611±255
Femei, n=10	357±135	392±148	455±181	468±215	531±155	505±171

Tabelul 4.4. Diferențele în pragul de durere la presiune pentru extremitatea inferioară în funcție de gen

Pragul de durere	Tendon ahilian dr	Tendon ahilian st	Fosa poplitee dr	Fosa poplitee st	p
Bărbați, n=10	634±172	657±189	582±130	609±146	>0.05
Femei, n=10	617±125	537±184	460±204	453±204 *	<0.05

Notă: * - $p < 0.05$

Tabelul 4.5. Diferențele în pragul la durere în funcție de tipul stimulării la extremitatea superioară

Pragul de durere	Deg. II dr	Deg. II st	M.brahio-radialis dr	M. brahio-radialis st	Tenar dreapta	Tenar Stânga
Până la stimulare, n=20	390±138	396±127	474±191	520±240	582±227	570±215
După stimulare activă, n=10	341±130	318±145	401±101	412±108	502±169	487±130
După stimulare placebo, n=10	301±98	299±172	336±89	346±109	538±146	527±179

Analiza pragului la durere până la și după stimularea activă și în regim placebo nu a relevat deosebiri semnificative la extremitatea superioară (tabelul 4.5), ci numai pentru extremitatea inferioară (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. 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	p
Până la stimulare, n=20	634±159	625±190	549±156	565±171	>0.05
După stimulare activă, n=10	494±180 *	509±158 *	547±153	510±99	<0.05
După stimulare placebo, n=10	498±129 *	460±166 *	477±154	457±178	<0.05

Notă: * - $p < 0.05$

4.2.Efectul stimulării electrice asupra durerii și semnelor motorii

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 ± 1.3 puncte prestimulare vs. 4.9 ± 1.1 poststimulare activă, $p < 0.001$), dar fără efect statistic semnificativ pentru stimularea în regim inactiv (7 ± 1.3 puncte prestimulare vs. 6 ± 1.1 poststimulare, $p > 0.05$) (figura 4.1).

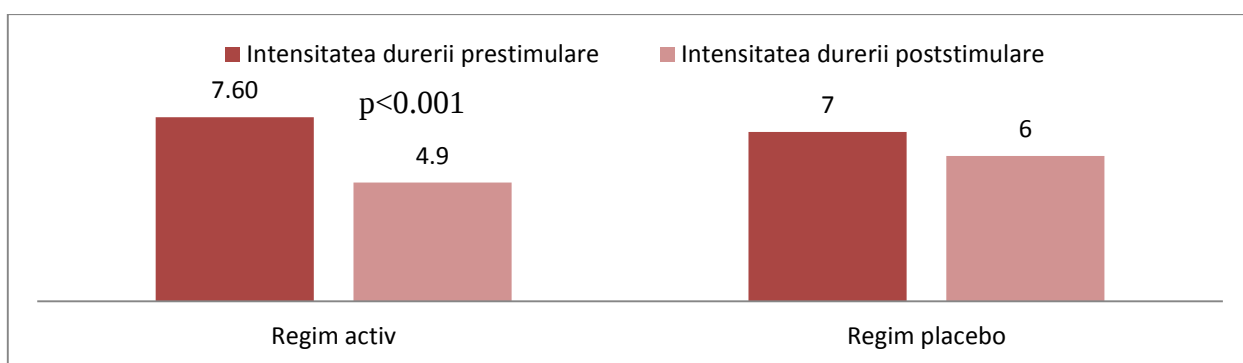


Fig. 4.1. Efectul stimulării electrice transcraniene asupra intensității durerii în starea off
Astfel, rezultatele studiului curent au arătat un efect de ameliorare a durerii după stimularea transcraniană anodică activă în proiecția cortexului motor la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică, însoțit de scăderea pragului la durerea mecanică. Aceste date sunt în acord cu rezultatele cercetătorilor care au prezentat argumente despre ameliorarea durerii neuropatice și non-neuropatice după stimularea anodică în diferite afecțiuni [2, 67, 70].

Deoarece stimularea anodică crește excitabilitatea corticală, ameliorarea durerii după această metodă de tratament ar putea fi legată de activarea cortexului motor, care modulează percepția durerii prin efecte indirecte asupra rețelelor neuronale de modulare a durerii, de exemplu nuclee talamice. Studiile neuroimagistice au arătat că stimularea cortexului motor cu electrozi epidurali modifică activitatea nucleelor talamice și subtalamice [73]. A fost propus și un model de activare a nucleelor talamice care conduce la modificări în alte arii cerebrale nociceptive, cum sunt cortexul cingulat anterior, substanța cenușie periapeductală, măduva spinării și care ar putea în final modula nocicepția și inhiba transmiterea impulsurilor nociceptive

de la măduva spinării [73]. Este probabil că efectele stimulării electrice cu curent continuu se răspândesc în creier prin intermediul rețelelor de circuite interneuronale, fapt care pune întrebarea dacă efectul clinic observat este mediat cortical sau este secundar prin activarea sau inhibiția altor structuri corticale și/sau subcorticale [124, 247].

Ameliorarea ușoară, dar nesemnificativă a durerii la pacienții din studiul nostru incluși în grupul cu stimulare inactivă aduce, de asemenea în discuție, rolul mecanismelor placebo, care sunt mai ales studiate în cadrul bolii Parkinson din motivul substratului biologic comun-dopamina. Factorii cum sunt examinarea frecventă, metode suplimentare de tratament, anticiparea ameliorării pot influența rezultatele evaluării [78].

Pe de altă parte, după stimularea transcraniană electrică cu curent continuu în studiul nostru a fost determinată scăderea pragului de durere la presiune pentru extremitatea inferioară, dar nu și pentru extremitatea superioară. În literatură impactul stimulării cortexului motor asupra *durerii mecanice* a fost cercetat doar de studii unice, două dintre care nu au determinat nicio modificare în pragul senzitiv mecanic și cel la durerea mecanică după stimularea anodică și nici după cea catodică [110]. O singură echipă a determinat o creștere a pragului senzitiv și la durerea mecanică la subiecți sănătoși după stimularea catodică, dar acest rezultat nu a fost reprodus de alți cercetători [4, 110].

Printre factorii care pot contribui la diferențele observate în efectul stimulării asupra pragului de durere ar putea fi intensitatea diferită a curentului utilizat (1 mA în alte studii vs. 2 mA în cercetarea curentă) sau diferențele în metodele de evaluare a pragului senzitiv și la durere. Literatura de specialitate prezintă date variabile referitor la efectul stimulării transcraniene electrice cu curent continuu asupra pragului durerii induse experimental prin diferite metode: termică, mecanică, cu current electric sau cu laser. Astfel, pentru *modularea durerii termice* există relativ puține studii, unul dintre care a cercetat efectul stimulării electrice cu curent continuu la subiecții sănătoși asupra pragului senzitiv și a pragului la durere evaluat prin testarea senzitivă cantitativă. Autorii au observat o creștere semnificativă a pragului pentru senzația de rece, a pragului mecanic și a pragului la durere mecanică după stimularea catodică, dar fără efecte semnificative asupra pragului la durerea de presiune sau după stimularea anodică [4]. Aceste date indică despre procesarea anatomică și electrofiziologică diferită a modalităților mecanice cu reprezentare corticală diferită [148]. Se poate presupune că stimularea electrică în proiecția cortexului motor poate exercita un efect asupra ariilor corticale adiacente (de exemplu S I) sau poate avea un efect secundar asupra procesării în cortexul senzitiv. Astfel, stimularea electrică cu curent continuu ipotetic ar putea induce alterări în excitabilitatea ariilor corticale senzitive la distanță de electrodul plasat deasupra cortexului motor [119]. Aceste rezultate, însă,

nu au fost confirmate de cercetările ulterioare cu același design și includerea unui număr mai mare de subiecți [110].

Un alt studiu a utilizat o modalitate diferită de plasare a electrozilor (4 electrozi pozitivi situați la distanțe egale unul față de altul și față de anod, care a fost electrodul activ) și a determinat că stimularea anodică în proiecția cortexului motor a scăzut pragul de sensibilitate la rece și pragul de durere la rece și a crescut pragul senzitiv la cald, dar nu a influențat pragul de durere la fierbinte [22]. Efectul antinociceptiv al stimulării anodice este în contradicție cu absența efectului stimulării anodice observat la subiecți sănătoși, dar este în acord cu efectul analgezic demonstrat al stimulării anodice (dar nu și catodice) la pacienții cu durere cronică de origine neuropatică și non-neuropatică [2, 4, 67, 70, 110]. Această observație ar putea reflecta influența plasticității corticale legate de maladie și a polarității stimulării asupra eficacității stimulării transcraniene electrice cu curent continuu. În general, pentru modalitățile termice de inducere a durerii se consideră că stimularea electrică tinde să reproducă efectul principal al stimulării magnetice care constă în scăderea sensibilității la stimuli reci și o susceptibilitate redusă la durerea la rece [148]. În ansamblu, aceste date nu permit elaborarea unei concluzii definitive, dar se poate presupune că stimularea cortexului motor poate modula durerea termică, îndeosebi la rece, mai mult decât durerea mecanică. Aceasta ar putea semnifica că stimularea în proiecția cortexului motor acționează mai specific asupra căii spinotalamice și asupra sistemului medial al durerii mai mult decât asupra altor căi senzitive [148, 149].

Pe de altă parte, eficacitatea stimulării depinde de orientarea axonilor în câmpul electric indus, iar locul de petrecere a efectului biologic se presupune a fi situat sub electrodul activ, deoarece se consideră că celălalt electrod este de referință. Această presupunere ar putea fi eronată, dacă luăm în considerație că în majoritatea studiilor electrodul de referință este plasat în regiunea frontală sau supraorbitală, adică în apropiere de cortexul orbitofrontal. În aceste cazuri, ceea ce este interpretat ca efectul stimulării anodice a cortexului motor poate fi, de fapt, efectul stimulării catodice a cortexului orbitofrontal, fiind necesare studii ulterioare care să clarifice această presupunere [149].

Efectului stimulării transcraniene electrice cu curent continuu a cortexului motor asupra *durerii induse de laser* a fost evaluat de câteva studii, în care stimularea catodică a redus durerea indusă de laser și amplitudinea potențialului evocat la mâna contralaterală stimulării [45, 219]. S-a arătat, de asemenea, că modularea antinociceptivă produsă de stimularea catodică poate fi prelungită și amplificată de administrarea de pergolid, agonist al receptorilor dopaminergici D₂ [219]. Acest fapt poate fi un rezultat al consolidării efectului stimulării electrice asupra modulării transmisiei sinaptice pe termen lung, mediate de receptori N-metil-D-aspartate, care este

facilitată de medicamente dopaminergice [154]. Alți cercetători au raportat că stimularea catodică reduce amplitudinea potențialelor de durere trigeminale și extracraniene, iar cea anodică conduce la creșterea amplitudinii lor [91]. În ansamblu, aceste studii au prezentat rezultate în favoarea eficacității analgezice a stimulării catodice, cea anodică fiind ineficace sau chiar dăunătoare. Totodată, cercetările efectuate la pacienții cu durere cronică au demonstrat că stimularea anodică (dar nu și cea catodică) ameliorează durerea spontană [67, 70]. Nu se cunoaște exact dacă această discrepanță relevă influența plasticității legate de procesul patologic sau diferențele în mecanismele de procesare a durerii între durerea provocată și cea spontană, acest fapt rămâne a fi determinat pe viitor [149].

Influența stimulării electrice transcraniene cu curent continuu asupra pragului senzitiv și la durere determinat prin utilizarea *curentului electric* a fost cercetată de un singur studiu, care a raportat despre creșterea pragului la curent electric după stimularea anodică în proiecția cortexului motor, ceea ce este în acord cu ameliorarea durerii spontane raportată de aceeași echipă, însă nu a fost studiată influența stimulării catodice asupra pragului dureros determinat prin aceeași metodă [67, 70].

În ceea ce privește efectul stimulării transcraniene electrice cu curent continuu asupra semnelor motorii, în cercetarea noastră au fost analizate scorurile de bradikinezie și de rigiditate, care au prezentat o tendință de ameliorare, dar fără a atinge semnificație statistică (tabelele 4.7 și 4.8).

Tabelul 4.7. Punctele finale pentru regimul de stimulare anodică a cortexului motor

Parametrul	Evaluarea inițială	Evaluarea finală	p
Intensitatea durerii în off	7.6±1.3	4.9±1.1	<0.001
Bradikinezia	11.6±6.4	10±4.9	>0.05
Rigiditatea	5.8±3.5	5.1±2.8	>0.05

Tabelul 4.8. Punctele finale pentru regimul de stimulare inactivă a cortexului motor

Parametrul	Evaluarea inițială	Evaluarea finală	p
Intensitatea durerii în off	7±1.3	6±1.1	>0.05
Bradikinezia	10.2±5.2	9.3±4.3	>0.05
Rigiditatea	6±4.8	5.2±4.1	>0.05

Din contra, alți cercetători au raportat despre ameliorarea semnificativă a bradikineziei la un grup de 13 de pacienți cu BP după opt ședințe de stimulare anodică activă a cortexului motor,

peste 24 de ore, peste 1 lună și 3 luni după intervenția terapeutică [15]. Absența unui efect statistic semnificativ asupra semnelor motorii observat în studiul nostru ar putea fi explicat în numărul de ședințe (5 în cercetarea curentă vs. 8 la alți autori), 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) [134]. Mecanismele invocate în literatură pentru explicația ameliorării motorii observate de alți cercetători ar fi că stimularea anodică crește excitabilitatea și, respectiv, descărcarea neuronilor în nucleul caudat și putamen atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu BP, chiar și sub formă inactivă, ceea ce subliniază existența unui mecanism posibil placebo [218]. Activarea răspândită la stimularea anodică poate conduce la eliberarea dopaminei și sta la baza ameliorării imediat după stimulare [69]. Implicarea dopaminei în efectul stimulării transcraniene cu curent continuu se bazează pe observația că stimularea anodică a cortexului motor primar prelungește perioada silențioasă corticală, care reflectă acțiunea dopaminergică în BP [247]. Atât stimularea cerebrală profundă, cât și stimularea magnetică repetitivă modulează perioada silențioasă corticală, sugerând mecanisme similare asupra excitabilității cortexului motor [68, 69]. Persistența efectului observată într-un studiu controlat implică existența modificărilor funcționale și structurale în activitatea sinaptică -mecanismul de bază al plasticității [15]. Blocarea farmacologică a receptorilor N-metil-D-aspartat previne efectele pe termen lung a stimulării electrice asupra excitabilității corticale, sugerând că stimularea electrică ar putea recruta plasticitatea mediată de receptorii respectivi, acțiune ce depinde de dopamină [154, 155]. Rolul dopaminei în plasticitatea în BP este demonstrat și de efectele stimulării magnetice repetitive de 5 Hz și 1 Hz asupra excitabilității corticale în perioada on, dar nu și off [33]. Astfel, inducerea unui efect de durată ar putea depinde de existența dopaminei, ceea ce ar explica absența efectului de durată a stimulării în absența medicației [134].

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. În cercetarea noastră a fost observată eficacitatea metodei de stimulare transcraniană anodică cu curent continuu în proiecția cortexului motor asupra durerii la pacienții cu boala Parkinson, însoțită de scăderea pragului de durere mecanică la extremitatea inferioară.
2. Ameliorarea semnelor motorii sub acțiunea stimulării electrice nu a atins semnificație statistică, fie datorită numărului de ședințe sau diferențelor în metodele de evaluare a acestora. Studiul respectiv sugerează un potențial terapeutic pentru stimularea electrică în vederea ameliorării durerii la pacienții cu BP.

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 statistice 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 negre mai mare pe partea dreaptă, 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 osteoartrita, 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 antidepressive) 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Albanese A., et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001, 16: 197-201
2. 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
3. Attal N. et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*. 2008;138(2):343-353
4. Bachmann C et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiology* 2010, 121: 2083–2089
5. Bair MJ et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003, 163:2433-45
6. Ballanger B et al. „Paradoxical kinesia” is not a hallmark of Parkinson disease, but a general property of the motor system. *Mov Disord* 2006, 21(9):1490-1495
7. Barbanti P et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia* 2000; 20:720-723
8. Barlow BK et al. The gestational environment and Parkinson disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reprod Toxicol* 2007, 23:457-70
9. Barnes CD, Fung SJ, Adams WL. Inhibitory effect of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. *Pain* 1979, 6:205-215
10. Barone P et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of non motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson disease. *Mov Disord* 2009, 24:1641-1649
11. Becker C, Jick S, Meier C. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008, 70:1438-1444
12. Becker G, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color coded real-time sonography. *Neurology* 1995;45:182–4
13. Beiske AG et al. Pain in Parkinson disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009, 141:173-7
14. Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: Sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med* 2007;4(Suppl B):S178–S193
15. Benninger DH et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81:1105-1111

16. Berg D et al. Five year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson disease. *Mov Disord* 2005, 20:383-385
17. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044–55
18. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684-689
19. Bingel U et al. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002;99:313–21
20. Black KJ et al. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa- related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:590–601
21. Bodi A. Fiziopatologia durerii radiculare in hernia discală lombară. *Curierul medical* Nr.3 (303), 2008, p.149-152.
22. Borckardt JJ et al. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *J Pain* 2012;13:112–20.
23. Bornhoevd K et al. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002;125:1326 –1336
24. Braak H et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:197-211
25. Braak H et al. Parkinson disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007, 113:421-429
26. Braak H et al. Stages in the development of Parkinson disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004, 318:121-134
27. Braak H, Del Tredici K. Reply to „Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson disease” *Acta Neuropathol* 2008, 116:129-131
28. Brefel-Courbon C et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009, 141:14-8
29. 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
30. Broen M et al. Prevalence of pain in Parkinson disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012, 27(4): 480-484
31. Broetz D et al. Radicular and non-radicular back pain in Parkinson disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007, 22:6, 853-856

32. Brooks D. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010, 51:596-609
33. Buhmann C, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:2732-46.
34. Campos-Sousa RN et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:359–363
35. Canavero S, Bonicalzi V. Central Pain Syndrome: diagnosis, pathophysiology and management. New York, NY: Cambridge University Press; 2007
36. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23:1065–75
37. Chaudhuri KR et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010;25:704–709.
38. Chaudhuri KR, Healy DG, Shapira AH. Non motor symptoms of Parkinson disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006, 5:235-45
39. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–474
40. Chesterton LS, et.al. Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters. *Clin J Pain*. 2007;23:760-6.
41. Chudler E, Dong W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995, 60:3-38
42. Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 2001, 85:2602-2612
43. Craig KD: Emotions and psychobiology, in Wall and Melzack's Handbook of Pain. Edited by McMahon SB, Koltzenburg M. Churchill Livingstone, Elsevier, 2006
44. Constantinescu A. et al. 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
45. Csifcsak G et al. Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain Med* 2009;10:122–32.
46. Defazio G et al. Pain as a non-motor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008, 65(9):1191-1194
47. Dellapina E et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011;26:153–157.
48. Dissanayaka N et al. Anxiety disorders in Parkinson's Disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010, Vol 25, 7: 838-845

49. Djaldetti R et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004, 62:2171-2175
50. Djaldetti R et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007, 30:201-205
51. Eggers C et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT Single Photon Emission Computed Tomography. *Mov Disord* 2011, 26(3):416-423
52. Ehrt U, Larsen JP, Aarsland D. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009, 17:269-75
53. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009;24:357-63
54. Elbaz A, et al. Validity of family history data on PD: evidence for a family information bias. *Neurology* 2003;61(1):11–17.
55. Elbaz A. et Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson disease. *Current Opinion in Neurology*, 2008, 21; 454-460
56. Ertas et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1995, 75:257-259
57. Fadok JP et al. Long term memory for pavlovian fear conditioning requires dopamine in the nucleus accumbens and basolateral amygdala. *PloS One* 2010, 5:e12751
58. Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163, 293–304
59. Fairhurst, M. Et al. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 2007, 128, 101–110
60. Fernandez-Liz E et al. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:407–417
- Fields, H.L., Basbaum, A.I. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In *Textbook of Pain*, R. Melzack and P. Wall, eds. (London: Churchill Livingstone), 2005, 125–142
61. Fillingim RB et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May ; 10(5): 447–485
62. 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

63. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991;21:629–638
64. Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research*, 1975, 12: 189-198.
65. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010, 25, Suppl 1, S98-103
66. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5: 63–72
67. 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
68. Fregni F et al. (b). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197–209.
69. Fregni F et al. (c) Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1693-702
70. Fregni F et al. 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
71. Gaenslen A et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease:a prospective blinded study. *Lancet Neurol.* 2008;7:417–424
72. Gallagher D et al. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010, 25(15):2493–2500
73. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LGL. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845–50
74. Gavriluc M. Examenul neurologic. Editura Tipografia Sirius, 2012, 140 p.
75. Gerdelat –Mas A et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson disease: a R III reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78: 1140-1142
76. Gierthmühlen J et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010, (25)9:1195-1202
77. Giuffrida R et al. Pain in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005, 161:407-418
78. Goetz C. et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord* 2008, 23 (5), 690-699
79. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45–49.

80. Graven-Nielsen T, Mense S, Arendt-Nielsen L. Painful and non-painful pressure sensations from human skeletal muscle. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 2004;159(3):273-83. Epub 2004/10/14.
81. Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain*. 2001;17(1):2-10. Epub 2001/04/06.
82. Greenspan JD et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 2007, 132(Suppl 1): S26–S45. doi:10.1016/j.pain.2007.10.014
83. Greffard S et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor for Lewy body associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006, 63:584-8
84. Groppa S et al. Tratamentul unor maladii neurologice cu unde milimetrice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2006 4 (8), 65-67
85. Groppa S. Heredodegenerescențe progresive ale encefalului. Chișinău, 2006, 296 p.
86. Guieu R, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:641–4
87. Groppa S. Durerea—o problemă globală, multidisciplinară, actuală. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, nr. 4 (23), 2011, p.86-94
88. Ha A, Jankovic J. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2012, 27 (4):485-491
89. Haaxma Ch et al. Gender differences in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:819–824
90. Hagelberg N et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002, 99:273-279
91. Hansen N et al. Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Cephalalgia* 2011;31:661–70.
92. Hauser R; Auinger P, Oakes D. Levodopa response in early Parkinson disease. *Mov Disord* 2009, 24 (6):2328–2336
93. Hawkes CH et al. Parkinson disease: a dual hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007, 33:599-614
94. 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
95. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967, 17:427-442

96. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52:2495–505
97. Hughes AJ et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–870
98. Hughes AJ et al. The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:181-184
99. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974, 2:1127–1131
100. 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
101. International Classification of Headache Disorders, II edition. *Cephalalgia* 2004, 24, Suppl 1, 1-160
102. Jaaskelainen S et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain-a fluorodopa –PET study. *Pain* 2001, 90:257-260
103. Jankovic J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529–34.
104. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001, 58:1611-1615
105. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005, 20 (S 11), S11-S16
106. Jarcho J et al. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain* 2012, 153: 744-754
107. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999;56:1–29
108. Jensen M et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *New Engl J Med* 1994, 331:69-73
109. Jones, S.L.,. Descending noradrenergic influences on pain. In: Barnes, C.D., Pompeiano, O. (Eds.), *Progress in Brain Research*, vol. 88. Elsevier, Amsterdam, 1991, pp. 381–394
110. Jurgens TP et al . Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J.Pain*, in press. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00135.x>
111. Juri C, Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2010, 289:60–65

112. Kaasinen V et al. Increased frontal [18F] fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: Sex differences in the prefrontal cortex. *Brain*. 2001;124:1125-1130.
113. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007, 29:147-55
114. Khedr EM et al. Long lasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833– 8.
115. Kim JY et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1922
116. Kroenke K. Somatoform disorders and recent diagnostic controversies. *Psychiatr Clin North Am* 2007, 30:593-619
117. Lacusta V. Stimularea transcraniană directă cu curent continuu. Chișinău, 2011, 203 p.
118. Lisnic V., Gavriluc M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău, 1999, 40 p.
119. Lang N, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005;22:495–504.
120. Lee CS et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 1994, 117:501-4
121. Lee M et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2006, 32(5):462-469
122. Leentjens AF et al. Anxiety rating scales in Parkinson s disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008, 23 (14):2015-2025
123. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson disease. *Lancet* 2009, 373:2055-66
124. Lefaucheur JP et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963–5.
125. Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119(10):2179–84
126. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain* 1993; 53:89–94
127. Lemke MR et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:214–20

128. Letro GH, Quagliato EM, Viana MA. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:591–594
129. Levy G et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000, 55:539-544
130. 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
131. Li ST et al. Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 220–3
132. Lim SY et al. Do dyskinesias and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson disease? *Mov Disord* 2008, 23(12): 1689-1695
133. Loher TJ et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:395-399
134. Lomarev MP, Gurtchin FA, Kirsanova GV. Method of parkinsonism treatment. *Invention SU 1630836 (Russian)*, *Bulleten Isobreteni*, 1991: 8.
135. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage* 2002; 17: 688–99
136. Luedtke K et al. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2012;28:452–461
137. 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
138. Marek K et al. ((¹²³ I)) beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001, 57:2089-2094
139. Martinez-Martin P et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinson disease in an international setting: study using non motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007, 22:1623-1629
140. Massetani R et al. Pain threshold and polysynaptic components of the blink reflex in Parkinson disease. *Funct Neurol* 1989, 4:199-202
141. Melamed E et al.(a) Delayed onset of response to single dose of L-dopa therapy. *Clin Neuropharmacol* 1986, 9:182-188
142. Melamed E et al.(b) Episodic unresponsiveness to single doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators . *Neurology* 1986, 36:100-103

143. Melzack, R., Wall, P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 1965, 150: 971-979.
144. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34:465–470
145. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994
146. Moldovanu I., Odobescu S, Craciun C. Medication overuse in Moldova. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). *Cephalagia* 2008, 28:1229-1233
147. Moldovanu I., Pavlic G. Impactul durerii cronice asupra calității vieții pacienților cu boala Parkinson. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei* 1 (29), 2011, p.131-136
148. Morley JW et al. Suppression of vibrotactile discrimination by transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 2007;26:1007–10
149. Mylius V et al. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain*, 2012, 153:1350–1363
150. Mylius V et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:24-28
151. Negre-Pages L et al. Chronic pain in Parkinson disease: the cross-sectional French DoPaMiP study. *Mov Disord* 2008, 23 (10): 1361-1369
152. Neugebauer, V., et al. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004, 10, 221–234.
153. Nitsche MA et al. (a). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation: technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:255–76
154. Nitsche MA et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006;23:1651–7.
155. Nitsche MA, et al.(b).Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301
156. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9
157. Nolano M et al. Sensory deficit in Parkinson disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008, 131: 1903-1911
158. Nyholm D et al. Large differences in levodopa dose requirement in Parkinson disease: men use higher doses than women. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 260–266
159. O'Sullivan S et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008, 23(1):101-106

160. Obeso J et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008, suppl 3, vol 23, S548-559
161. Obeso J et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2009;64:S30–46
162. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chișinău, Editura Tipografia centrală, 2011, 264 p
163. Olanow W et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78
164. Onofrij M et al. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010, 74:1598-1606
165. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767–83
166. Pascal O. Dezvoltarea asistenței de reabilitare neurologică în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2009, 3(22), p. 8-11
167. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, Jones; 1817.
168. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups in Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:743-755
169. Paulus, M.P., Stein, M.B. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006, 60, 383–387.
170. Pavlic G, Moldovanu I, Odobescu S, Albu S. Mistakes at the beginning of Parkinson disease: report of clinical cases. *Parkinsonism Related Disorders* 2007, vol.13, suppl. 2, S38
171. Pavlic G, Moldovanu I. Could pain be a reason for misdiagnosis of Parkinson disease? *Mov Disord* 2012, vol 27, Suppl 1, S 516
172. Pavlic G. Sonografia transcraniană a substanței negre la pacienții cu boala Parkinson. *Medicina alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament* 2012, nr.17, p. 26-30
173. Pleșca S., Gherman D., Sangheli M. Rolul mioghelozelor și sindromului miofascial în durerea lombară cronică. *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2009, 3(10), 318-322
174. Plow E., Pascual-Leone A., Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The Journal of Pain*, Vol 13, No 5, 2012: pp 411-424
175. Poewe W et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: A 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011;77:759–766
176. Politis M et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010;25:1646–1651
177. Puiu S. Metode informatice de examinare ultrasonografică a patologiilor zonei hepato-pancreato-biliare. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2013

178. Quinn NP et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366–1369
179. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004, 10:129-36
180. Rajput AH et al. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73:206–212.
181. Rascol A. *La maladie de Parkinson*. Paris: Masson, 1998, 184 p
182. Remy Ph. et al. Depression in Parkinson disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005, 128:1314-1322
183. Roh JH et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 397–403
184. Rollman G., Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *The Clinical Journal of Pain*, 2001, 17:20-24
185. Rollman GB. Gender differences in pain: Role of anxiety. *Pain Forum* 1995;4:231–234
186. Rotaru L. et al. Stimularea electrică transcraniană în tratamentul migrenei cronice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2011, 1 (29), 126-130
187. Rub, U., et al.(b) The intralaminar nuclei assigned to the medial pain system and other components of this system are early and progressively affected by the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *J. Chem. Neuroanat* 2002;23:279–290.
188. Saulea A., Dragan B., Romanov S. et al. Analiza diferitelor forme de tremor patologic prin metoda tenzotremorometriei computerizate. *Revista Științifico-Practică „Infomed”* 2005, 2(8), 32-37
189. 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
190. Scherder, E.J.A., Sergeant, J., Swaab, D.F.. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet (Neurol.)* 2003;2:677– 686.
191. Scherfler C et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1229–1238
192. Schestatsky P et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007, 69: 2162-2169
193. Schlesinger I, Eriq I, Yarnitsky D. Paradoxical kinesia at war. *Mov Disord* 2007;22:2394–2397.
194. Schmeichel AM et al. Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. *Neurology* 2008;70:368–73.

195. 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
196. Schrag A et al. Depression rating scales in Parkinson s disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007, 22 (8):1077-1092
197. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, 2001, 31, 65–73
198. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308–312
199. Schweinhardt, P et al. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 2006, 32, 256–265.
200. Scott B et al. Gender differences in Parkinson disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 2000, 102:37-43
201. Scott DJ et al. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006;26:10789–95
202. Selikhova M et al. A clínico-pathological study of subtypes in Parkinson disease. *Brain* 2009, 132:2947-2957
203. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011, (26), S3, S42-S80
204. Sha MC et al. Physical symptoms as a predictor of health care use and mortality among older adults. *Am J Med* 2005, 118:301–6.
205. Shapira A et al. Development of a risk factor calculator based on the STRIDE-PD study for predicting dyskinesia in patients with Parkinson disease. *Mov Disord* 2012, 27 (S1):S138
206. Shulman L. Gender differences in Parkinson disease. *Gender Med* 2007, 4:8-18
207. Siemers E et al. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993, Vol. 8, 4: 501-506
208. Siri C. et al. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease assessed with the SCL-90R self-reported questionnaire. *Neurol Sci Epub* 2009.
209. Slaoui T et al. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:66–71.
210. 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

211. Song G.H et al. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain* 2006, 126,79–90.
212. Spiegel et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114:331–335
213. Spielberger CD et al. Manual for The State-Trait Anxiety Inventory STAI (FormY). Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press, 1983
214. Stacy M, Murck H, Kroenke K. Responsiveness of motor and non-motor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009, doi:10.1016/j.pnpbp.2009.09.023
215. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14: 253–254
216. Steer RA.; Beck, AT.; Garrison, B, Applications of Beck Depression Inventory. In: Sartorius, N.; Ban, T., editors. *Assessment of depression*. New York: Springer; 1986. p. 123-142.
217. Stern M, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012, 27 (1):54-60
218. Strafella A, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *NeuroImage* 2006;31:1666-72
219. Tang N et al. Effects of mood on pain responses and pain tolerance: an experimental study in chronic back pain patients. *Pain* 2008, 138:392-401
220. Taylor BK, Joshi C, Uppal H. Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain. *Brain Res* 2003, 987:135-43
221. Terney D et al. Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:79–91
222. Thacker EL et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68:764–768
223. Tinazzi M et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 2008, 136:117-124
224. Tinazzi M et al. Muscular pain in Parkinson disease and nociceptive processing assessed with CO2 laser evoked potentials. *Mov Disord* 2010, vol 25, 2: 213-220
225. Tinazzi M et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77:822–825

226. Tinazzi M, et al. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci.* 2009, 15;276 (1-2):153-8
227. Tiple D. Specificul tulburărilor vegetative la pacienții cu boala Parkinson. Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2005
228. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. Diagnosis of Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2006, 5(1):75-86
229. Torack RM, Moms JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988;45:211- 218.
230. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007, 55, 377–391
231. Treede RD et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–1635
232. Urakami K et al. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990, 44:589-93
233. Vovc V., Moldovanu I., Stepa V. Caracteristica patternului respirator în durerea cronică neurologică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2013, 2 (38), p. 104
234. Vela L et al. Pain pressure threshold in patients with Parkinson disease with and without dyskinesia. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13:189-192
235. Walter U et al. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:48-54
236. Walter U, Školoudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2010, 289:123–127
237. Weissman MM. Recent advances in depression across the generations. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15:16–9.
238. 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.
239. Winge K et al. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2005;12:842– 850.
240. Winge K., Fowler C. Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006, 21(6):737–745
241. Wolters ECh. Parkinsonism. In: *Parkinson disease and Related Disorders*, Wolters, Van Laar, Berendse (eds), VU University Press, Amsterdam, 2007, 131-143
242. Wood P. Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain* 2006, 120:230-234

243. Wood PB et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 2007;8:51–8.
244. Wooten GF et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:637–9
245. World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), 10th ed. Geneva: WHO; 1993
246. Wu AD, et al Asymmetric corticomotor excitability correlations in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1587-93
247. 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
248. Zambito-Marsala S et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2011, 258(4), 627-633
249. Zappia M, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:601–5.
250. Zecca L et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005;20: 1278-1285
251. Zesiewicz TA et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924–931
252. Вейн А.М.и др. Депрессия в неврологической практике. Москва, 2007. Медицинское информационное агенство, 208 с

ANEXE

Anexa 1

Scala Unificată de Evaluare a Bolii Parkinson (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*)

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 CTIDIANĂ (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 își 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 sa 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 sau 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 data pe zi.

3=Cade în medie o data pe zi.

4=Cade mai des de o data 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 își 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 senzația de amorțeală, furnicături sau dureri ușoare.

2=Are frecvent senzația de amorțeală, furnicături sau dureri; nu sunt supărătoare.

3=Are frecvent senzația 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 pronție/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 (în 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 diskinezii 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 ex. 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 ex. 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 YAGR 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 treburi gospodărești. Are nevoie de un interval de timp de trei sau patru ori mai mare pentru anumite treburi. Trebuie să își petreacă majoritatea zilei în acest scop.

60% Un anumit grad de dependență. Poate realiza majoritatea treburilor 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.

Anexa 2

Scala de evaluare a simptomelor non-motorii în boala Parkinson

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

Severitatea Frecvența Frecvența x Severitatea

1. Pacientul suferă de senzația de cap greu, amețeli, slăbiciune la ridicarea din poziție așezată sau culcată? ☐ ☐ ☐

2. Pacientul cade din cauza pierderii cunoștinței sau din cauza sincopei? ☐ ☐ ☐

SCORUL

Domeniul 2: Somnul/oboseala

1. 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.)

2. Fatigabilitatea (oboseala) sau lipsa de energie (nu lentoarea) limitează activitățile cotidiene ale pacientului? ☐ ☐ ☐

3. Pacientul are dificultăți în adormire sau în menținerea somnului?	☐	☐	☐
4. Pacientul este conștient sau i s-a comunicat despre faptul că vorbește în timpul somnului ori se mișcă de parcă trăiește un vis?	☐	☐	☐
5. 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?	☐	☐	☐
SCORUL			

Domeniul3:Dispoziția/Starea cognitivă

	Severitatea	Frecvența	Severitatea x Frecvența
1. Pacientul a pierdut interesul față de mediul său ambiant?	☐	☐	☐
2.Pacientul a pierdut interesul față de diferite activități sau îi lipsește motivația de a începe activități noi?	☐	☐	☐
3. 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.)	☐	☐	☐
4. Se întâmplă ca pacientul să se simtă nervos, îngrijorat sau înfricoșat fără niciun motiv aparent?	☐	☐	☐
5. Pacientul pare a fi deprimat sau trist sau a exprimat asemenea sentimente?	☐	☐	☐

6. Se întâmplă ca pacientul să aibă dispoziție
indiferentă fără urcușurile și coborâșurile
normale?

☐
☐
☐

7. 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

	Severitatea	Frecvența	Frecvența x Severitatea
1. Pacientul indică că vede lucruri care nu sunt acolo?	☐	☐	☐
2. Pacientul are convingeri despre care știți că nu sunt adevărate? (De exemplu, despre faptul că este rănit, este furat sau înșelat.)	☐	☐	☐
3. Pacientul suferă de diplopie? (2 obiecte reale separate și nu doar vedere încețoșată.)	☐	☐	☐

SCORUL

Domeniul 5: Atenția/Memoria

	Severitatea	Frecvența	Frecvența x Severitatea
1. Pacientul are dificultăți în menținerea concentrației în timpul activităților? (De exemplu, în timpul lecturii sau al unei conversații.)	☐	☐	☐
2. Pacientul uită lucruri care i s-au spus cu puțin timp în urmă sau evenimente ce au avut loc în ultimele zile?	☐	☐	☐

3. Pacientul uită să facă ceva?

☐☐☐

(De exemplu, să ia pastile sau să deconecteze aparatele de uz casnic.)

SCORUL

Domeniul 6: Tractul gastrointestinal

1. Pacientul are scurgeri de salivă în timpul zilei?

☐☐☐

2. Pacientul are dificultăți în deglutiție?

☐☐☐

3. Pacientul suferă de constipație?

(Scaune mai puțin de trei ori pe săptămână.)

☐☐☐

SCORUL

Domeniul 7: Sistemul urinar

1. Pacientul are dificultăți în menținerea urinei?

(Urgențe.)

☐☐☐

2. Pacientul simte necesitatea de a se urina în timp de 2 ore după ultima micțiune? (Frecvent.)

☐☐☐

3. Pacientul trebuie să se scoale regulat noaptea ca să se urineze? (Nocturia.)

☐☐☐

SCORUL

Domeniul 8: Funcția sexuală

1. Pacientul suferă de tulburarea interesului față de sex?

(Foarte mult sporit sau scăzut, vă rog subliniați.)

☐☐☐

2. Pacientul are dificultăți în a face sex?

☐☐☐

SCORUL

Domeniul 9: Diverse

**Severitatea Frecvența Frecvența x
Severitatea**

1. Pacientul suferă de durere care nu este explicată de alte stări? (Este legată de administrarea de medicamente și este ameliorată de medicamentele antiparkinsoniene?)

2. Pacientul indică modificarea capacității de a simți gustul sau mirosul?

3. Pacientul raportează despre modificarea recentă a greutateii (Care să nu fie legată de cura de slăbire.)?

4. Pacientul suferă de transpirații excesive? (Care nu sunt legate de vremea caldă.)

SCORUL

SCORUL TOTAL

Anexa 3

Chestionarul de evaluare a calității vieții pacienților cu boala Parkinson (PDQ-39-Parkinson Disease Questionnaire on Quality of Life)

Din cauza bolii Parkinson, cât de des ați suferit de următoarele, în timpul ultimei luni?
Marcați în pătrățel pentru fiecare întrebare

Ați suferit de :	Niciodată	Ocazional	Uneori	Deseori	Mereu sau nu pot face deloc
1. Dificultăți în activitățile de recreație pe care ați dori să le faceți?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Dificultăți în activitățile de gospodărie, de exemplu ordinea în casă, pregătirea bucatelor?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Dificultăți la purtarea greutăților sau la cumpărături?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Dificultăți la mersul pe o distanță de 500 m?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Dificultăți la mersul pe o distanță de 100 m ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Dificultăți la deplasarea prin casă pe cât de repede ați dori?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Dificultăți să ieșiți în public?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Necesitatea de a fi însoțit de cineva când ieșiți în public?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Ați avut frică sau ați fost îngrijorat de a cădea în public?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Ați fost nevoit să stați în casă mai mult decât ați fi dorit?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Ați avut dificultăți la spălat?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Ați avut dificultăți la îmbrăcat?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Ați avut dificultăți la încheiatul nasturilor sau legarea șireturilor?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Aveți dificultăți să scrieți lizibil?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Aveți dificultăți să tăiați bucatele?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Aveți dificultăți să țineți un pahar cu lichid fără a-l vărsa?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Vă simțiți deprimat?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Vă simțiți izolat și singur?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Vă simțiți că vă vine să plângeți?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Vă simțiți amărât sau supărat?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Vă simțiți anxios sau neliniștit?	☐	☐	☐	☐	☐

22. Vă simțiți îngrijorat despre viitor?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Vă simțiți că trebuie să ascundeți boala Parkinson de alte persoane?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Ați evitat situațiile care implică mâncarea sau băutura în public?	☐	☐	☐	☐	☐
25. V-ați simțit rușinat în public din cauza bolii Parkinson?	☐	☐	☐	☐	☐
26. V-ați simțit îngrijorat despre reacția altor persoane față de Dvs.?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Ați avut probleme în relații cu persoanele apropiate?	☐	☐	☐	☐	☐
28. V-a lipsit susținerea de care aveți nevoie de la soț/partener? (Dacă nu aveți soț/partener marcați aici.)	☐	☐	☐	☐	☐
29. V-a lipsit susținerea de care aveți nevoie din partea familiei sau a prietenilor apropiați?	☐	☐	☐	☐	☐
30. Ați adormit pe neașteptate în timpul zilei?	☐	☐	☐	☐	☐
31. Ați avut dificultăți de concentrare de ex., la lectură sau la vizionarea televizorului?	☐	☐	☐	☐	☐
32. Ați avut dificultăți de memorie?	☐	☐	☐	☐	☐
33. Ați avut visuri stresante sau halucinații?	☐	☐	☐	☐	☐
34. Ați avut dificultăți de vorbire?	☐	☐	☐	☐	☐
35. Ați simțit dificultăți în comunicarea cu alte persoane?	☐	☐	☐	☐	☐
36. V-ați simțit ignorat de alte persoane?	☐	☐	☐	☐	☐
37. Ați avut crampe musculare sau spasme dureroase?	☐	☐	☐	☐	☐
38. Ați avut dureri în articulații sau în corp?	☐	☐	☐	☐	☐
39. V-ați simțit neplăcut de fierbinte sau de rece? (Valuri de fierbinte/rece.)	☐	☐	☐	☐	☐

Anexa 4

CARACTERISTICI DEMOGRAFICE ALE PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON

Tabelul A 4.1 Indicatorii socio-demografici ai pacienților cu BP cu și fără sindrom algic cronic

Parametrul	Grupul cu durere-I n=73, (%)	Grupul fără durere-II n=67, (%)	p χ^2
Genul			
Bărbați	42 (57.5%)	37 (55.2%)	>0.05
Femei	31 (42.5%)	30 (44.8%)	0.08
Domiciliul			
Mediu urban	27 (37%)	22 (32.8%)	>0.05
Mediu rural	46 (63%)	45 (67.2%)	0.27
Starea familială			
Căsătorit	60 (82.2%)	60 (89.5%)	>0.05
Divorțat	4 (5.5%)	2 (3%)	1.55
Văduv	9 (12.3%)	5 (7.5%)	
Tabagism absent	69 (94.5%)	64 (95.5%)	>0.05
Prezent	4 (5.5%)	3 (4.5%)	0.07
Educația			
Studii primare	21 (29%)	23 (34.3%)	>0.05
Școala profesională	35 (48%)	29 (43.3%)	0.52
Studii universitare	17 (23%)	15 (22.4%)	
Cum vă apreciați starea materială			
Ne ajung banii pentru un trai decent	10 (13.7%)	7 (10.4%)	>0.05
Numai pentru strictul necesar	45 (61.6%)	31 (46.3%)	5.44
Nici pentru strictul necesar	18 (24.7%)	29 (43.3%)	
Condiții de trai bune	40 (54.8%)	39 (58.2%)	>0.05
Medii	33 (45.2%)	28 (41.8%)	0.17
Anamneza eredo-colaterală neagravată	70 (95.9%)	58 (86.6%)	<0.05
Agravată	3 (4.1%)	9 (13.4%)	3.88
Partea dominantă			
Dreapta	67 (91.8%)	67 (100%)	>0.05
Stânga	4 (5.5%)	0	5.75
Ambidextru	2 (2.7%)	0	
Hemicorpul mai sever afectat			
Drept	39 (53.4%)	35 (52.2%)	>0.05
Stâng	34 (46.6%)	32 (47.8%)	0.02

Anexa 5
ACTE DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ
ALE REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

*MD -2028 mun. Chișinău, str. Korolenco, 2; tel. +373 22 82-90-01; +373 22 73-72-03; fax: +373 22 72-32-59;
E-mail: imspinn@yahoo.com, inn@ms.md www.inn.md*

A C T

nr. 2/09.2014 din 17.09.2014

**despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale asistentului
universitar IP USMF "N.Testemițanu" Gabriela Pavlic**

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea scalei unificate de evaluare a semnelor motorii în boala Parkinson (UPDRS) la pacienții cu boala Parkinson cu și fără durere cronică.
2. **De către cine și când a fost propusă.** Gabriela Pavlic, 17.09.2014.
3. **Unde a fost implementată.** IMSP INN, secția cefalee și tulburări vegetative, secția consultativă.
4. **Data implementării.** 17.09.2014.
5. **Numărul investigațiilor.** 140 pacienți cu boala Parkinson și durere cronică.
6. **Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea scalei unificate de evaluare a semnelor motorii în boala Parkinson oferă informație cuantificată care permite supravegherea evoluției longitudinale a maladiei, cât și influența tratamentului asupra manifestărilor clinice ale bolii. Avantajul acesteia constă în faptul că pacientul este evaluat la un anumit moment, iar scorul obținut este o reflectare a poverii maladiei asupra pacientului și este util și în descrierea evoluției bolii.
7. **Eficacitatea implementării.** Utilizarea scalei unificate de evaluare a bolii Parkinson este o metodă rapidă, necostisitoare și validă pentru supravegherea pacientului în dinamică și pentru evaluarea răspunsului la levodopa.
8. **Este recomandată.** Pacienților cu boala Parkinson cu și fără durere cronică.

Director general



Andrei UNCUȚA



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

MD -2028 mun. Chișinău, str. Korolenco, 2; tel. +373 22 82-90-01; +373 22 73-72-03; fax: +373 22 72-32-59;
E-mail: inspinn@yahoo.com, inn@ms.md www.inn.md

A C T

nr. 1/09.2014 din 14.09.2014

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale asistentului
universitar IP USMF "N.Testemițanu" Gabriela Pavlic

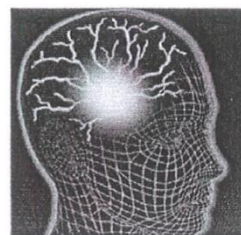
1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de tratament prin stimulare transcraniană electrică directă la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică.
2. **De către cine și când a fost propusă.** Gabriela Pavlic, 17.09.2014.
3. **Unde a fost implementată.** IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, secția cefalee și tulburări vegetative, secția consultativă.
4. **Data implementării.** 17.09.2014.
5. **Numărul investigațiilor.** 20 pacienți cu boala Parkinson și durere cronică.
6. **Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea metodei de tratament prin stimulare transcraniană electrică directă la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică permite ameliorarea durerii evaluată pe baza scalei vizual analogice și poate fi o metodă utilă adițională în tratamentul complex al acestor pacienți.
7. **Eficacitatea implementării.** Stimularea transcraniană electrică directă este o metodă accesibilă, necostisitoare și sigură pentru tratamentul complex al sindroamelor algice în cadrul bolii Parkinson.
8. **Este recomandată.** Pacienților cu boala Parkinson în asociere cu durere cronică.

Director general



Andrei UNCUȚA

Centrul Medical Neuronova-plus
mun. Chișinău, str. Armenească 9/1
Tel. +(373) 22 27-49-45
Certificat de acreditare N 1611 (11.07.2012)
e-mail: lacusta@mtc.md
www.neuronova-clinic.com



ACT 216 (12.03.2015)
despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale asistentului
universitar IP USMF "N.Testemițanu" Gabriela Pavlic

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Determinarea hiperecogenității substanței negre (prin intermediul aparatului de tip Philips Envisor C) la pacienții cu boala Parkinson și durere cronică.
2. **De către cine și când a fost propusă.** Gabriela Pavlic, 12.03.2015.
3. **Unde a fost implementată.** Centrul medical Neuronova-plus.
4. **Data implementării.** 12.03.2015.
5. **Numărul investigațiilor.** 76 pacienți cu boala Parkinson cu și fără sindrom algic cronic.
6. **Rezultatele folosirii metodei.** Înregistrarea hiperecogenității substanței negre presupune localizarea zonelor hiperecogene la nivelul mezencefalului, fiind un indicator ce corelează cu parametrii motorii ai bolii. Determinarea hiperecogenității substanței negre la pacienții cu boala Parkinson este un parametru ce poate fi utilizat în susținerea diagnosticului clinic și pentru evidențierea implicării preponderent a emisferei drepte la pacienții cu sindrom algic cronic. Metoda este adresată medicilor-neurologi și de diagnostic funcțional.
7. **Eficacitatea implementării.** Pacienții beneficiază de o metodă de diagnostic neinvazivă, sigură, necostisitoare, utilizarea căreia permite susținerea diagnosticului de boala Parkinson stabilit clinic și care evidențiază implicarea preponderentă a structurilor emisferei drepte în procesarea nociceptivă la pacienții cu durere cronică.
8. **Este recomandată.** Pacienților cu boala Parkinson cu și fără sindrom algic cronic.

DIRECTORUL Centrului Neuronova-plus



LACUSTA Djulieta

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Gabriela Pavlic, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar, urmând să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Gabriela Pavlic

Semnătura

Data

09.03.2015

CURRICULUM VITAE

Gabriela Pavlic

Data, locul nașterii 08.11.1977, Republica Moldova, Bălți

Studii:

1984-1993 Școala medie nr. 20, orașul Bălți

1993-1996 Liceul cu profil biologie-chimie în cadrul Colegiului de Medicină din or. Bălți, Diplomă de Bacalaureat, profil biologie-chimie.

1996 – 2002 USMF ” N. Testemițanu”, Facultatea de Medicină Generală, Diplomă de licență în Medicină generală.

2002 – 2005 Rezidențiat specialitatea neurologie, Facultatea Rezidențiat USMF ” N. Testemițanu”, Diplomă de licență în neurologie.

2005 – 2011 Doctorat în neurologie. Catedra Neurologie USMF ”Nicolae Testemițanu”.

Stagieri :

2004 Stagiul de neurogenetică în cadrul National Institutes of Health, Bethesda, SUA

2007 Salzburg Weill Cornell Seminar in Neurology, Salzburg, Austria

2008 Stagiul de neurologie efectuat în Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Toulouse, Franța

2009 Movement Disorders Summer School, organizată de Societatea de Tulburări Extrapiramidale (Movement Disorders Society), Marburg, Germania

2010 Stagiul clinic în Spitalul Universitar Essen, Germania

2011 Movement Disorders Summer School, organizată de Societatea de Tulburări Extrapiramidale (Movement Disorders Society), Napoli, Italia

2012 European Headache Summer School, organizat de Centrul de Cefalee din Serbia, Belgrade, Serbia

2013 Summer Stroke School, Dubrovnik, Croația

Activitatea profesională:

2009 – prezent – asistent universitar la Catedra de neurologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

Domeniile de interes științific:

Tulburări extrapiramidale, boala Parkinson, durerea, tulburări neurologice funcționale, cefaleea.

Participări la foruri științifice internaționale:

20-23 mai 2005 6-th EFNS ACADEMY for Young Neurologists, Stare Splyvy, Cehia

27-30 iunie 2007 International Congress of the International Headache Society, Stockholm, Suedia

9-13 decembrie 2007 XVII International Congress of Parkinson disease, Parkinsonism and Related Disorders, Amsterdam, Olanda

7-11 iunie 2008 XXth Annual Congress of the European Society of Neurology, Nice, Franța

24-27 septembrie 2008 VI World Stroke Congress, Viena, Austria

5 decembrie 2012 Seminar pe imagistica dopaminergică în practica neurologică, Toulouse, Franța

3-4 aprilie 2009 IIIth National Italian Congress of Movement Disorders, Catania, Italia

7-11 iunie 2009 XIII Congress of Movement Disorders Society, Paris, Franța.

12-15 septembrie 2009 XIII Congress EFNS, Florența, Italia

16-18 octombrie 2009 Al XI-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău, România, Iași.

20 noiembrie 2009 Seminar pe imagistica dopaminergică în practica neurologică, Praga, Cehia



13-16 decembrie 2009 XXVIII International Congress of Parkinson disease, Parkinsonism and Related Disorders, Miami Beach, SUA.

14-17 aprilie 2010 Научная конференция *Человек и лекарство* посвященная заболеванию Паркинсона и другим экстрапирамидным расстройствам, Moscova, Rusia

28 septembrie-1 octombrie 2010 II World Congress on Parkinson disease, Glasgow, Scoția.

9-12 decembrie 2010 VII International Congress on Mental Dysfunction and other Non-Motor Symptoms in Parkinson disease, Barcelona, Spania

22-26 iunie 15th International Headache Society Congress, 22-26 iunie 2011, Berlin, Germania

12-17 noiembrie 2011 XX World Congress of Neurology, Marrakech, Morocco

11-14 decembrie 2011 XIX International Congress of Parkinson disease, Parkinsonism and Related Disorders, 11-14.12.2011, Shanghai, China.

17-21 iunie 2012 16th Movement Disorders Society International Congress 17-21.06.2012, Dublin, Irlanda

27-31 august 2012 Congresul Asociației Internaționale de Studiu a Durerii, Milano, Italia

13-17 octombrie 2012 Congresul Annual de Neuropsihofarmacologie, Viena, Austria

Lucrări științifice publicate: 20 lucrări publicate la tema tezei, dintre care 1 monografie, 2 lucrări fără coautori și 14 comunicări rezumative la congrese internaționale.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

- aprilie – septembrie 2005 – executor în proiectul susținut de Societatea Internațională de Cefalee ” Primul studiu epidemiologic al cefaleelor primare în Republica Moldova”.
- 2010 - 2011 executor în proiectul moldo-german BMBF ” Stimularea electrică transcraniană cu curent continuu în tratamentul preventiv al pacienților cu migrenă cronică”.
- 2011- 2013 executor în proiectul instituțional al INN ” Studiul polivalent al durerii cronice în cadrul afecțiunilor sistemului nervos. Aspecte epidemiologice, patogenetice, clinice, terapeutice și de prevenție”.

Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.:

2009 – 2013 obținut burse – EFNS (European Federation of Neurological Society), IASP (International Association for the Study of Pain), IHS (International Headache Society), EHF (European Headache Federation), IAPDRD (International Association of Parkinson Disease and Related Disorders).

Apartenența la societăți științifice profesionale naționale, internaționale:

Din 2003 – membru a European Association of Young Neurologists and Trainees

Din 2005 - membru al Societății de Neurologie din Republica Moldova

Din 2007 - membru asociat al Societății Internaționale de Cefalee

Din 2009 - membru asociat a Movement Disorders Society (Societatea de Tulburări Extrapiramidale)

2012 - membru al Asociației Internaționale de Studiu a Durerii

Cunoașterea limbilor: Româna – limba maternă; limbile rusa, engleza, franceza – fluent.

Date de contact (adresa, telefon, e-mail):

Catedra de neurologie a USMF “N.Testemițanu”, Chișinău 2028, str. Korolenko 2, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Tel. fix: (+373) 22 21 89 01, Tel. mob: (+373) 78063687, Fax: (+373) 22 72 32 59

e-mail: gabi_pavlic@yahoo.com