



Universitatea
Transilvania
din Brașov

Universitatea *Transilvania* din Brașov

TEZĂ DE ABILITARE

BOALA PARKINSON ȘI ALTE TULBURĂRI DE MIȘCARE – DE LA DIAGNOSTIC LA TRATAMENT

Domeniul: MEDICINĂ

Autor: FALUP-PECURARIU CRISTIAN

Universitatea Transilvania din Brașov

BRAȘOV, 2021

CUPRINS

LISTA DE ABREVIERI.....	4
(A) Summary.....	6
(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....	10
(B-i) Realizări științifice și profesionale.....	11
Capitolul I. Principalul domeniu de cercetare – dezvoltare și rezultate.....	13
I.1. Tulburări non-motorii în Boala Parkinson.....	14
I.1.1. Disautonomia.....	14
I.1.2. Tulburări cognitive.....	30
I.1.3. Fatigabilitatea.....	36
I.1.4. Tulburări de somn.....	40
I.1.5. Durerea.....	44
I.1.6. Scale de evaluare a tulburărilor non-motorii.....	63
I.2. Demența cu corpi Lewy.....	92
I.3. Distonie.....	106
Capitolul II. Evoluție și realizări profesionale.....	117
II.1. Dezvoltarea carierei profesionale.....	117
II.2. Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale.....	121
II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea internațională.....	123
II.4. Experiența de management și conducere.....	124
Capitolul III. Evoluție și realizări academice.....	125
(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....	126

1.	Plan de dezvoltare a carierei profesionale.....	127
2.	Plan de dezvoltare a activității didactice.....	127
3.	Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare.....	129
(B-iii)	Bibliografie.....	134

LISTA DE ABREVIERI

ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination - Revizuit
ADL	Activities of daily living
ANS	Autonomic nervous system
AOS	Apneea obstructivă de somn
BA	Boala Alzheimer
BDI	Beck depression Inventory
BP	Boala Parkinson
BTX	Toxină Botulinică
CBD	Degenerescență corticobazală
CISI	The Clinical Impression of Severity Index For Parkinson's
DBP	Demență În Cadrul Bolii Parkinson
DBS	Deep brain stimulation
DLB	Demență cu corpi Lewy
DSFS	Scala pentru severitatea și frecvența sialoreei
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiografie
ESS	Epworth sleepiness Scale
ET	Tremor esențial
FC	Frecvența cardiacă
FMD	Tulburări de mișcare funcționale
FSS	Scala de evaluare a severității oboselii
HO	Hipotensiunea ortostatică
HY	Hoehn & Yahr
iADL	Instrumental activities of daily living
ICD	Impulse control disorders
ISI	Indexul de severitate al insomniei

LCIG	Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel
LCR	Lichidul Cefalorahidian
MDS	International Parkinson's and Movement Disorders Society
MDS-UPDRS	Scala unificată de evaluare a Bolii Parkinson varianta Societății pentru tulburări de mișcare
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MSA	Atrofia multisistemică
NMSQuest	Chestionarul simptomelor non motorii în Boala Parkinson
NMSS	Scala simptomelor non motorii
NTS	Nucleul tractului solitar
PDCS	Parkinson's Disease Composite Scale
PDQ-39	Chestionarul pentru Boala Parkinson-39
PKG	Parkinson's Kinetigraph
PLMS	Periodic limb movement disorders
PSP	Paralizia supranucleară progresivă
RBD	REM sleep behavior disorders
REM	Rapid eye movement
RLS	Restless legs syndrome
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
SCOPA-AUT	Scala de evaluare a autonomiei în Boala Parkinson
SCS-PD	Sialorrhea Clinical Scale for PD
SDE	Somnolență diurnă excesivă
SDQ	Chestionarul pentru tulburări de înghițire
SWAL-QOL	Chestionarul de evaluare a calității vieții specific disfagiei
TA	Tensiunea arterială
TTT	Testul mesei înclinate
UPSIT	Testul de evaluare a mirosului al Universității Pensylvania
VP	Parkinsonism vascular

(A) Summary

In the habilitation thesis I presented a synopsis of the scientific, professional and academic activities after obtaining the doctoral degree in medical sciences. In 2008 I sustained the PhD thesis entitled „Contributions to the study of haemodynamics of Willis Circle” under supervision of Prof. Dr. Ion Pascu at University of Medicine and Pharmacy of Târgu Mureş.

The first section of the Habilitation Thesis contains the main results obtained in the field of Parkinson’s disease (PD) and other movement disorders. I presented the professional evolution and achievements, with details related to the development of the medical and academic professional career, the experience in management and leadership and the international recognition.

The scientific and educational activity was focused in the field of Parkinson’s disease and other movement disorders, domain which offered me many professional and personal satisfactions, in addition to multiple challenges. The activity within the International Parkinson’s and Movement Disorders Society (MDS) included numerous educational aspects, intense research activity and collaborations with one of the most prestigious research groups in the world.

The mentorship activity within the team, the involvement of the students and residents led to the increase of the scientific production of our team. The permanent educational activity conducted to my own continuous improvement in this field, but also of my younger colleagues.

I graduated General Medicine Faculty within the „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca in 1995.

I became resident in neurology in 1997 at the Psychiatry and Neurology Hospital of Braşov. In 2003 I became specialist doctor in neurology, and in 2010 senior consultant in neurology.

Regarding the didactic experience, I became university preparer in 1997, at Transilvania University of Braşov, Faculty of Medicine; in 2002 I promoted by contest to Assistant Professor in the same institution, in 2003 Lecturer and in 2017 Associate Professor. In all this time I sustained didactic activity, practical training and courses with the students at General Medicine, General Nursing and Balneo-physio-kineto therapy and rehabilitation.

My clinical, academic and didactic activity has been focusing in the following research directions: describing the various phenotypes of Parkinson's disease and other movement disorders, novel treatments in PD, the assessment of several non-motor impairments in PD, etc. The obtained results of these research directions were materialized in published articles and books, collaboration projects with top international study groups. I presented a significant number of works at different congresses and conferences in my country and abroad. I was member in many organizing committees of several scientific events, being chair of various sections at the national and international congresses. I organized an important number of educational and scientific in-presence events, but also virtual and hybrid events.

I coordinated and I was part of research grants and I interacted and collaborated with other colleagues from Romania and abroad. The results of the researchers have been published in journals with impact factor and presented at various congresses and conferences. I took part of international collaboration projects with prestigious study groups in the field of Parkinson's disease.

I was permanently focused by exchange experiences abroad, which helped me improve my skills in different domains. I followed a large number of courses in Romania and abroad, expanding my knowledge being one of the constant aims during my career.

In the scientific field, I achieved a significant number of publications: a) books – 9, out of which i.) book editor of Elsevier Publishing Group; ii.) co-editor of Elsevier Publishing Group; iii.) editor-in-chief at Springer; iv.) author of a book chapter in Cambridge Publishing Group; v.) single author of a monograph and co-editor of monographs/courses which were issued in publishing houses recognized by CNCSIS (Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior); b) main author of 14 scientific papers with impact factor, 39 scientific papers as co-author published in journals with impact factor, 30 in extension papers in other journals; c) I participated at 136 international Congresses/Conferences/Teaching Courses and 77 national Congresses/Conferences. I participated at research projects, both as project manager and member of research teams. I participated at international clinical trials, as principal investigator, team member or subinvestigator.

The second section contains evolution and development plans of the career, in the scientific, professional and didactic fields.

The evolution and development plans of the career include the studies in current and future research directions: the Lewy Body dementia; the phenotypic characterization of patients with dementia and the non-motor symptoms in Parkinson's disease. Together with our team, I will apply to different national and international grants, depending of the project call.

We will continue and extend the collaboration with other research groups from our country and abroad. Including students in research projects will be a permanent target. The results of these researches can be materialized in scientific communications at national and international congresses and conferences, publications in journals with impact factor, which will increase the visibility of our team. A constant aim will be the increase of the dynamics of scientific reports, especially in journals with high impact factor.

After I will obtain the habilitation, I will follow, when appropriate, the preparing process of the PhD theses as a co-tutor with the international research centers with which we collaborate. Therefore, the future doctoral students will have the access to the devices and techniques that are not available in our country.

One aim is to improve the electronic databases of the patients, for a better characterization in time for these groups of patients. Also, these databases will constitute very useful clinical data, which can be used for bachelor and doctoral theses.

The ability to coordinate research teams, to organize and conduct didactic activities, to explain and facilitate the learning and research processes is sustained by the personal experience in managing a research team, proved by the number of scientific works and presentations at national and international conferences and congresses as part of a research study group. One important aspect is the mentorship. This concept has a tremendous importance, as it will polish up the young colleagues and it will offer the necessary tools in the learning process.

**(B) Realizări științifice și
profesionale și planuri
de evoluție și dezvoltare
a carierei**

(B-i)

Realizări științifice și profesionale

Introducere

Scopul principal al acestei teze este de a prezenta câteva aspecte relevante din domeniul Bolii Parkinson și al tulburărilor de mișcare, cu menționarea principalelor contribuții pe care le-am avut în decursul carierei mele. Sunt prezentate atât detalii științifice, cât și educaționale. Acest domeniu este unul provocator, care necesită cunoștințe, dedicație, mentorat. De-a lungul timpului, mi-am perfecționat cunoștințele prin participare la cursuri, congrese, stagii de perfecționare de scurtă și lungă durată. Am învățat de la lideri de opinie în domeniu.

După susținerea Tezei de Doctorat "Contribuții la hemodinamica Poligonului Willis" activitatea științifică și educațională s-a concentrat în domeniul tulburărilor de mișcare, domeniu care mi-a adus, pe lângă multiple provocări, și satisfacții profesionale și personale. Activitatea în cadrul International Parkinson's and Movement Disorders Society (MDS) a cuprins diferite aspecte educaționale, activitate de cercetare și colaborări cu unele dintre cele mai prestigioase colective din lume. Activitatea de mentorat în cadrul colectivului a presupus, în primul rând, implicarea studenților și a rezidenților, fapt ce a dus la creșterea producției științifice a colectivului. Activitatea educațională permanentă a dus atât la perfecționarea mea continuă în acest domeniu, cât și a colegilor mei mai tineri. Metodele educaționale moderne, implicarea tehnologiei din ce în ce mai mult în educație, a permis obținerea rezultatelor din ce în ce mai bune. Lucrul în echipă, fără ierarhii artificiale, a dus la un spirit colegial, propice dezvoltării tinerilor colegi.

Capitolul 1. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate

Boala Parkinson (BP) și tulburările de mișcare reprezintă un domeniu fascinant al neurologiei. Boala Parkinson reprezintă o boală neurodegenerativă, cu o prevalență crescută în ultima perioadă.

Activitatea mea clinică, academică, didactică s-a concentrat pe următoarele direcții de cercetare:

1. Descrierea diferitelor fenotipuri de boală Parkinson și alte tulburări de mișcare
2. Tratamente inovative în BP
3. Evaluarea diferitelor tulburări non-motorii în BP.

O abordare eficientă a Bolii Parkinson necesită un plan de acțiune cu următoarele componente:

1. Programe de cercetare și dezvoltare cu focus pe prevenția, mecanismele bolii și biomarkeri. Dezvoltarea de medicamente noi i-a în considerare diferitele tipuri de BP, încorporând aspectele clinice, genetice, imagistice. Pentru aceasta, trebuie să existe o armonizare în programele de cercetare și dezvoltare naționale și internaționale.
2. Management integrativ al pacienților cu Boala Parkinson. E necesară elaborarea de registre naționale pentru BP și unele tulburări de mișcare, identificarea factorilor genetici și populaționali de mediu. Educarea pacienților cu BP și a persoanelor de îngrijire reprezintă un aspect din ce în ce mai important.
3. Recunoașterea impactului pe care BP îl are în societate, cu costurile directe și indirecte legate de îngrijirea acestor bolnavi. Evaluarea calității vieții pacienților cu BP este o componentă foarte importantă, cu multipli factori implicați.
4. Parteneriate strategice între mediul academic, asociațiile de pacienți, industria farmaceutică.

I.1 Tulburări non-motorii în Boala Parkinson

I.1.1. Disautonomia în Boala Parkinson

Spectrul simptomelor de disautonomie în Boala Parkinson cuprinde (1):

1. Disfuncție gastro-intestinală: hipersalivație și tulburări de deglutiție, disfagie, greață, disconfort epigastic, gastropareză, constipație, evacuare incompletă a intestinului, pseudo-ocluzie intestinală, volvulus sigmoidian.
2. Disfuncție urinară: imperiozitate micțională, nicturie, dificultăți în inițierea urinării, retenție de urină.
3. Disfuncție sexuală: disfuncție erectilă, alterarea ejaculării, reducerea sensibilității vaginale și a lubrifierii.
4. Disfuncție cardiovasculară: hipotensiune ortostatică, hipotensiune postprandială.
5. Disfuncție termoreglatorie: anomalii de sudorație (localizate sau asimetrice), hiperhidroză, hipohidroză, intoleranță la cald sau la rece.

Prevalența disfuncției autonome în boala Parkinson cuprinde procente diferite cum ar fi: disfuncție olfactivă (70-90%), durerea (în funcție de criteriile folosite, între 20-90%), hiperhidroză (20-40%), hipotensiune ortostatică (10-60%), constipație (30-60%) (2).

În boala avansată, disautonomia are un impact major în activitățile zilnice.

(A) Disautonomia este asociată independent cu alterarea activităților zilnice: există o corelație între simptomele autonome, evaluate prin SCOPA-AUT (Scala de evaluare a disautonomiei în boala Parkinson) și alterarea calității vieții. Cea mai puternică corelație este cu domeniile gastrointestinal, urinar/sexual și cardiovascular.

(B) hipotensiunea ortostatică simptomatică și asimptomatică au înrăutățit activitățile zilnice (activities of daily living - ADL) și activitățile zilnice instrumentale (instrumental activities of daily living - iADL) similar cu pacienții fără hipotensiune ortostatică.

(C) Scorurile ajustate pentru activitățile zilnice/activitățile zilnice instrumentale au fost similare la pacienții tratați cu DBS (deep brain stimulation - stimulare cerebrală profundă)

subtalamic și la cei cu infuzie de gel intestinal levodopa-carbidopa (levodopa-carbidopa intestinal gel - LCIG). Cea mai accentuată alterare cardiovasculară s-a observat în cohorta de LCIG (probabil datorită dozei crescute de medicație dopaminergică) (3).

Date recente sugerează că severitatea simptomelor autonome progresează cu 20% la un an de zile. Disautonomia este independent asociată cu alterarea activităților zilnice și a calității vieții (3). S-a observat o înrăutățire a domeniilor cardiovascular, gastrointestinal, termoreglator și urinar/sexual, cel mai frecvent asociate cu alterarea calității vieții. Apariția precoce a disfuncției autonome este un factor independent al progresiei rapide a bolii și o scurtare a supraviețuirii la pacienții cu boală Parkinson (4).

Disautonomia la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a bolii Parkinson

Prezența simptomelor non-motorii în etapa prodromală a bolii Parkinson poate contribui la definirea unui grup cu risc mai crescut pentru apariția tulburărilor motorii în boala Parkinson. Disfuncția autonomă este deja prezentă în etapa prodromală a BP.

(A) Există date care arată prezența disfuncției urinare ($p=0.002$) și intestinale ($p=0.001$), acestea variind semnificativ între cele trei grupe de studiu, în timp ce hipotensiunea ortostatică și disfuncția sexuală nu diferă. Comparativ cu grupul de control, indivizii la risc crescut de dezvoltare a bolii Parkinson au raportat o incidență mai crescută a constipației și a disfuncției urinare. Pacienții cu boală Parkinson mai ușoară au raportat probleme mai frecvente și mai severe în ceea ce privește funcția urinară și intestinală comparativ cu grupul de control.

(B) Scorul cumulativ al simptomelor de disautonomie, ce evaluează prezența simultană (0-4) a simptomelor, diferențiază cele trei grupuri; 45% dintre indivizii la risc crescut pentru boală Parkinson au arătat implicarea a cel puțin două sisteme diferite comparativ cu grupul de BP ușoară. Cei mai mulți subiecți de control (56%) nu au prezentat simptome de disautonomie.

Un studiu în care s-a evaluat disfuncția autonomă în boala Parkinson și efectul duratei de evoluție a bolii și a vârstei, înrolând 3414 pacienți cu boală Parkinson în Germania, a arătat o corelație semnificativă a hipotensiunii ortostatice și a incontinenței urinare cu vârsta și durata de evoluție a bolii. Disfuncția sexuală a fost corelată numai cu vârsta. Tulburările de somn (raportate semnificativ mai crescut la persoanele de sex feminin) au fost corelate numai cu durata de evoluție a bolii (5).

Disfuncția autonomă este comună nu numai în primele etape de evoluție a bolii Parkinson ci mai ales în cele avansate, acestea crescând în severitate odată cu evoluția bolii.

Proporția anormală a testelor fiecărei funcții autonome (răspunsul frecvenței cardiace la inspirul profund, testul de reflex axonal cantitativ sudomotor, rata Valsalva) crește odată cu creșterea stadiului HY, excepție făcând testul de înclinare a capului (6).

Patologia structurilor autonome în boala Parkinson

Din punct de vedere anatomic, sistemul nervos autonom poate fi împărțit în: rețeaua autonomă centrală, căile simpatice și parasimpatice și sistemul nervos enteric. Nucleul este reprezentat de nucleul tractului solitar (NTS), care integrează sistemul nervos somatic și sistemul nervos autonom și menține homeostazia prin proiecțiile la nivelul hipotalamusului. Patologia bolii Parkinson implică hipotalamusul + proiecțiile neuronale pre-ganglionare parasimpatice la nivelul nucleului dorsal motor al vagului + proiecțiile neuronale pre- și post-ganglionare simpatice + organe ce includ glanda submandibulară, esofagul inferior, duodenul, pancreasul, bronhiile (7).

Un subiect dezbătut în literatură este cel al atrofiei nervului vag. Ultrasonografia de înaltă rezoluție a nervului vag, spinal accesoriu și frenic la pacienții cu boală Parkinson s-a făcut comparativ cu subiecții de control. Acest studiu demonstrează atrofia bilaterală a nervului vag, dar nu și atrofia nervului spinal accesoriu sau frenic la pacienții cu BP, comparativ cu subiecții de control de aceeași vârstă. Acest studiu nu demonstrează o anatomopatologie specifică BP de la nivelul intestinului via nervul vag, dar poate indica o susceptibilitate mai crescută a acestui nerv lung în cazul α -synucleinopatiilor (8).

Disfuncția autonomă este asociată cu alterări la nivelul materiei albe și la nivelul conectivității funcționale a creierului, precum și tulburări cognitive de novo în boala Parkinson. Conectivitatea structurală a fost semnificativ alterată la pacienții cu BP și disfuncție autonomă comparativ cu pacienții cu BP fără disfuncție autonomă. Au fost, de asemenea, identificate regiuni centrale ale rețelei cu conexiuni mai puternice, incluzând girusul frontal inferior bilateral (partea orbitală), girusul frontal inferior drept (partea operculară), cortexul olfactiv stâng (9).

Scale de evaluare a disautonomiei în boala Parkinson

Scalele pentru boala Parkinson propuse de către grupul de lucru MDS sunt sintetizate mai jos:

- Scale de sialoree care au întrunit criteriile pentru a fi sugerate: Scala pentru Severitatea și Frecvența Sialoreei (DSFS), Scala de Evaluare a Salivației și Scala Clinică de Sialoree pentru boala Parkinson (SCS-PD).
- Scale pentru disfagie care au întrunit criteriile pentru a fi sugerate: Chestionarul pentru Tulburări de Înghițire (SDQ) și Chestionarul de Evaluare a Calității Vieții specific Disfagiei (SWAL-QOL)
- Scale pentru Constipație: modulul ROME III pentru constipație (nu a întrunit criteriile pentru recomandate/sugerate)
- Scale globale: Scala de evaluare a disautonomiei în boala Parkinson (SCOPA-AUT) și Chestionarul Simptomelor Nonmotorii pentru boala Parkinson (NMSQuest) au întrunit criteriile pentru a fi recomandate, în timp ce Scala Simptomelor Nonmotorii (NMSS) a întrunit criteriile pentru a fi sugerată (10).

Unele scale sunt utilizate în screeningul simptomelor legate de hipotensiunea ortostatică și oferă informații despre severitatea și/sau frecvența acestor simptome. SCOPA-AUT și COMPASS (Scala compusă pentru simptome autonome) sunt “recomandate” cu limitări; cele mai importante testări clinice au fost realizate pentru SCOPA-AUT. Scalele NMMS și OGS (Scala observațională a mersului) sunt “sugerate”(11).

În ceea ce privește disfuncția olfactivă, aceasta are prevalența de 90% în rândul pacienților cu boala Parkinson. Aceasta poate precede simptomele motorii, fără legătura cu durata/severitatea parkinsonismului. Cauza principală este neurodegenerarea bulbilor olfactivi și este asociată cu denervarea noradrenergică cardiacă (12).

Hiposmia este asociată cu disfuncție parasimpatică pupilară și cardiovasculară și cu alte tulburări non-motorii incluzând disfuncție gastrointestinală, cognitivă, disfuncții în ceea ce privește calitatea vieții și activitățile zilnice la bolnavii cu boala Parkinson (12). Anosmia este asociată cu disfuncție baroreflexă și cardiacă și denervare noradrenergică extracardiacă organ-selectivă și este independentă de parkinsonism sau denervarea striatală dopaminergică. Funcția

baroreflexă simpatoneurală și cardiovagală determinată printr-o varietate de metode a fost de asemenea scăzută la grupul de pacienți cu anosmie. Grupul de pacienți cu anosmie au avut scăderi mai mari ale presiunii sistolice în timpul fazei II a manevrei Valsalva și a ortostațiunii și a avut creșteri fracționale mai scăzute ale rezistenței vasculare periferice totale și ale nivelelor plasmatiche de norepinefrină (NE) și dihidroxifenilglicol (DHPG) în timpul ortostațiunii (13).

Hiposmia poate fi folositoare ca marker al progresiei bolii. Există corelații ale deficitului olfactiv în boala Parkinson, atât cu manifestările motorii cât și cu manifestările non-motorii ale BP. Datele din literatură sugerează o corelație negativă între scorul testului de evaluare a mirosului (UPSIT) și scorul total SCOPA-SLEEP. Pentru fiecare subscală, un scor mai crescut a fost asociat cu un scor UPSIT mai scăzut. Corelația cea mai puternică a fost pentru somnolența diurnă (14).

Evaluarea disfuncției olfactive

1. Testul de identificare a mirosului: evaluează abilitatea individului de a identifica mirosuri specifice, dintr-o listă cu mai multe variante (instrumente de evaluare: UPSIT cu 40 itemi, Testul de evaluare a mirosului varianta multi-culturală-CC-SIT cu 12 itemi, Testul de evaluare a mirosului SIT versiunea B, dezvoltat special pentru bolnavii cu boala Parkinson, Q-SIT rapidă cu 3 itemi);
2. Pragul de detecție a mirosului: evaluează concentrația minimă necesară pentru identificarea fiecărei substanțe (instrumente de evaluare: testul olfactometru Toyota& Takagi, stick-uri mirositoare);
3. Discriminarea olfactivă: evaluează abilitatea de a discrimina dacă două mirosuri prezentate sunt identice sau diferite (instrumente de evaluare: stick-uri mirositoare, testul de memorie olfactivă);
4. Memoria olfactivă: evaluează abilitatea de amintire a unor mirosuri prezentate anterior, după scurgerea unui interval de latență (instrumente de evaluare: testul de memorie olfactivă);
5. Magnitudinea olfacției: evaluează olfacția prin măsurarea reducerii reflexe a mirosirii atunci când o substanță urât mirositoare este prezentată (instrumente de evaluare: testul de magnitudine a mirosirii) (15) (16).

Disfuncția pupilară este dată de denervare la nivelul nucleului Edinger-Westphal +/- la nivelul ganglionului ciliar și reprezintă disfuncția sistemului nervos periferic simpatic și parasimpatic. Schimbările diametrului pupilar se corelează cu schimbările bruște ale tonusului

autonomic (16,17). Răspunsul midriatic pupilar la dipivefrină diluată a fost corelat semnificativ cu durata de evoluție a bolii la pacienții cu boală Parkinson (16).

Schimbările diametrului pupilar, semnele motorii și somnul

Schimbările diametrului pupilar se referă la totalitatea schimbărilor bruște ale diametrului pupilar la întuneric, ce reflectă fluctuațiile spontane în ale tonusului autonomic. Schimbările spontane în diametrul pupilar sunt asociate pozitiv cu somnolența și severitatea bolii Parkinson (17).

Disfuncția gastrointestinală în boala Parkinson cuprinde mai multe caracteristici: deteriorarea dentiției, salivație în exces, disfagie, gastropareză, dismotilitate intestinală, disfuncție anorectală (15).

În ceea ce privește prevalența disfuncției gastrointestinale la pacienții cu boala Parkinson/grupul de control per total, pacienții cu boală Parkinson au prezentat o incidență semnificativ mai crescută a disfuncțiilor gastrointestinale comparativ cu grupul de control. Cea mai frecvent întâlnită disfuncție a fost reprezentată de salivație anormală (70%), urmată de disfuncția defecației (18).

Toți pacienții cu BP au raportat cel puțin un simptom (comparativ cu grupul de control 67.5%). Gura uscată, salivația în exces, disfagia, constipația și disfuncția defecației au fost semnificativ mai întâlnite la pacienții cu BP comparativ cu subiecții din grupul de control (19). Alterarea capacității de înghițire a medicației orale este frecvent întâlnită la pacienții cu boala Parkinson și apare de obicei, dar nu exclusiv, în stadiile avansate de evoluție a bolii. Înghițirea capsulelor a fost mai ușoară, iar tabletele de dimensiuni crescute au fost înghițite mai bine decât cele de dimensiuni scăzute. Jumătate din pacienții cu disfagie pentru medicație orală au prezentat și aspirația apei la nivelul căilor aeriene, ceea ce sugerează că recomandarea de dizolvare a acestor tablete în apă poate fi periculoasă pentru acești pacienți (20).

Salivația în exces este prezentă la 70% dintre pacienții cu boală Parkinson până la 88% dintre pacienții cu boală în stadiu avansat. Cauzele au fost deglutiție deficitară (producția de salivă este de fapt redusă la majoritatea pacienților cu boală Parkinson), deficiență dopaminergică.

Cauzele sunt multiple:

1. Secreția salivară: flux salivar crescut

2. Inabilitatea de a menține saliva în cavitatea bucală: hipomimie, postură flexată anormală
3. Disfuncție a clearance-ului salivar: bradikinezie linguală, disfagie orofaringiană, dismotilitate la nivelul esofagului superior (21).

Disfagia și salivația în exces beneficiază de scale de evaluare

1. Scale de identificare a disfagiei și al salivației excesive în boala Parkinson: NMSS, PD-NMSQuest, SCOPA-AUT, SDQ (doar disfagie);
2. Scale de identificare și de evaluare a severității disfagiei și a salivației excesive în boala Parkinson: DRS (Scala de evaluare a salivației), DSFS (Scala de evaluare a frecvenței și a severității salivației), MDS-UPDRS (Scala Unificată de Evaluare a Bolii Parkinson varianta Societății pentru Tulburări de Mișcare) itemii 2.2. (disfagie) și 2.3. (salivație excesivă), ROMP (Inventarul motor oral Radboud pentru boala Parkinson) subscala de disfagie, respectiv subscala de salivație excesivă, SCS-PD (doar salivație), SWAL-QOL (doar disfagie) (22).

Evaluarea disfagiei are în vedere testul de înghițire a apei (volumul maxim de înghițire; viteza maximă de înghițire), evaluarea endoscopică prin fibră optică a deglutiției (FEES), studiul videofluoroscopic al deglutiției (VFSS), care reprezintă standardul de aur, manometrie de înaltă rezoluție (HRM) (23).

Scăderea ponderală este întâlnită la 52% dintre pacienții cu boală Parkinson, poate preceda dezvoltarea simptomelor motorii. Unele studii sugerează creștere ponderală în fazele precoce ale bolii Parkinson. În BP complicațiile non-motorii ce afectează gustul, olfacția, cogniția, starea de spirit și recompensele pot afecta percepția asupra mâncării, comportamentul legat de mâncare și motivația pentru consumul de mâncare. Acestea pot influența negativ greutatea corporală și obiceiurile legate de alimentație (22,24–26). Pacienții cu o pierdere mai pronunțată a funcției olfactive au un risc semnificativ mai crescut pentru scădere ponderală.

S-a demonstrat că pacienții care au prezentat scădere ponderală au un risc mai crescut de a dezvolta dischinezie comparativ cu cei care nu au prezentat scădere ponderală (21 vs 6%), prin urmare greutatea corporală mai scăzută reprezintă un factor de risc pentru dischinezie, în timp ce greutatea corporală mai crescută poate reprezenta un factor protectiv împotriva

dischineziei. Debutul dischineziei ar agrava pierderea ponderală datorită activității hiperkinetice, perpetuând un cerc vicios ”scădere ponderală-dischinezie-scădere”.

Gastropareza are o prevalență de 70-100% dintre pacienții cu boală Parkinson (27).

Disautonomia & fatigabilitatea

Au existat corelații semnificative între simptomele de disautonomie (determinate prin intermediul scalei COMPASS modificată) și fatigabilitate (măsurată prin intermediul Scalei de evaluare a severității oboselii-FSS). Au existat de asemenea corelații semnificative între scala COMPASS modificată și sex, scalele ISI (Indexul de severitate a insomniei), ESS (Epworth Sleepiness Scale) și scorurile somatice în cadrul scalei BDI (Beck Depression Inventory) (28).

Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Danglis I, Karakasis H, Milioni D, Falup-Pecurariu C. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120.

Scala de evaluare a disautonomiei în boala Parkinson: proprietățile scalei SCOPA-AUT au fost evaluate într-un grup de pacienți greci.

Scopul studiului a fost de a evalua apariția simptomelor autonome la pacienții cu boala Parkinson (BP), utilizând scala SCOPA-AUT și de a determina relația între simptomele autonome și parametri legați de boală. În studiu au fost înrolați o sută șaiszeci și unu de pacienți cu BP (29). Criteriile de excludere au fost demența, deficit senzorial (orbire), boală severă concomitentă, medicație interzisă și incapacitatea de a răspunde la chestionare. Studiul a fost realizat în Departamentul de Neurologie al Universității Aristotel din Salonic, Grecia, între 2010 și 2015.

S-a folosit chestionarul SCOPA-AUT. Acesta este un chestionar compus din 23 de itemi specifici, ce se completează de către pacient, pentru evaluarea disfuncției autonome la pacienții cu BP. Cei 23 de itemi ai SCOPA-AUT sunt grupați în șase domenii: i) funcția gastro-intestinală (șapte itemi), ii) funcția urinară (șase itemi), iii) funcția cardiovasculară (trei itemi), iv) funcția termoreglării (patru itemi), v) funcția pupilo-motorie (un item) și vi) funcția sexuală (doi itemi pentru bărbați și doi pentru femei). Scorul maxim este 69, cu scor pentru fiecare item

variind de la 0 (nu a experimentat niciodată simptomul) la 3 (care se confruntă adesea cu simptomul) (30). Traducerea și retroversiunea SCOPA-AUT au fost făcute în/din limba greacă. SCOPA-AUT a fost tradus în greacă de doi vorbitori nativi de greacă, în mod independent, cu cunoștințe excelente ale englezei. Versiunea greacă a SCOPA-AUT, obținută prin consens, a fost tradusă înapoi în engleză (retroversiune) de doi nativi englezi fără acces la versiunea originală în engleză a chestionarului. Această primă traducere de tip retroversiune a fost comparată cu versiunea originală și modificările au fost făcute pentru a elimina toate discrepanțele dintre original și versiunile de retroversiune. Pacienți cu BP (cu ajutorul persoanei de îngrijire atunci când a fost necesar) și pacienți de control sănătoși au completat versiunea greacă a SCOPA-AUT.

Analiza datelor a cuprins o analiză a fiabilității scorului total SCOPA-AUT și a domeniilor sale (subscalele), care a fost inițial realizată folosind calculul coeficientului Cronbach alfa (31). Un Cronbach alfa de peste 0,70 a fost stabilit ca nivel satisfăcător de fiabilitate (32). Corelații între itemi (Inter-item correlations IICC) și item corectat la coeficienții de corelație totală (CITCC) din toate domeniile scalei au fost de asemenea calculate. Toți subiecții au răspuns la testele SCOPA-AUT fără dificultate. Analiza fiabilității a dat rezultate satisfăcătoare, indicele Cronbach alfa pentru scala totală (alfa = 0,824) arătând o foarte bună consistență internă a scalei. Același lucru s-a aplicat majorității domeniilor de scală, cu excepția domeniului gastrointestinal și cel al termoreglării. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

Media IICC care descrie omogenitatea subscalele și CITCC pentru toate domeniile din scală sunt prezentate și în Tabelul 1. În plus, itemii care au o corelație totală a itemilor peste 0,400 sunt prezentați. Este de remarcat faptul că, deși unele elemente ale scalei nu au atins nivelul stabilit de 0,400 al CITCC, acest lucru nu a avut un efect semnificativ asupra coeficientului de fiabilitate, ștergerea acestor elemente nu a crescut valoarea alfa peste 0,824.

Tabel 1 – Consistența internă a scalei pentru rezultatele chestionarului Parkinson-Autonom (SCOPA-AUT) pentru cei 150 de pacienți cu boala Parkinson și cei patruzeci de pacienți de control care au fost înrolați în studiul actual. IICC: inter-item correlation coefficient, CITCC: item corectat cu coeficientul total de corelație (corrected item to total correlation coefficient); inter-item correlations – corelații item-item (*Reprodus după Bostantjopoulou S et al. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120*).

Domeniu	Crobach's alpha	Item homogeneity (mean IICC)	CITCC range	CITCC over 0.400 (summary)
Gastrointestinal	0.655	0.311	0.049-0.628	Item No 5 & 6
Urinar	0.806	0.512	0.442-0.650	all
Cardio-vascular	0.764	0.500	0.625-0.628	all
Termoreglator	0.678	0.489	0.017-0.684	Item No 17, 18 & 21
Sexual (bărbați)	0.862		0.789 [^]	
Sexual (femei)	0.916		0.852 [^]	

Corelațiile dintre scorurile domeniilor SCOPA-AUT sunt prezentate în Tabelul 2. Nu toate subscalele s-au corelat bine cu altele. Au fost observate corelații deosebit de slabe între domeniul pupilomotor și domeniul sexual pentru femei. În ceea ce privește precizia, SEM a fost satisfăcător în toate domeniile, cu excepția subscalei termoreglării (Tabelul 2).

Tabel 2 - Validitatea internă (coeficienții ρ) și precizia (eroarea standard a măsurătorii-SEM) a SCOPA-AUT pentru cei 150 de pacienți cu Boala Parkinson și cei patruzeci de pacienți de control, care au fost înrolați în studiul actual. Gastr.: Gastrointestinal, Urin.: Urinar, Cardio: Cardiovascular, Ther.: Termoreglator, Pup.: Pupilomotor, SEM: standard error of measurement (eroarea standard a măsurătorii) (*Reprodus după Bostantjopoulou S et al. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120*).

Domeniu	Gastr.	Urin.	Cardio	Ther	Pup.	SEM
Gastrointestinal	-					1.786
Urinar	0.293*	-				1.70#
Cardio-vascular	0.344*	0.288*	-			0.516#
Termoreglator	0.352*	0.244**	0.195 [^]	-		1.295
Pupilomotor	0.144	0.156	0.131	0.282*	-	-
Sexual (bărbați)	0.126	0.381*	0.282**	0.158	0.108	0.688#
Sexual (femei)	0.074	0.033	0.092	0.026	0.071	0.447#

Toate domeniile PDQ-39, cu excepția subscalei de stigmat social, corelate cu scorul total SCOPA-AUT și ρ au variat de la 0,189 (subscala de sprijin social PDQ-39) până la 0,397 (scala de mobilitate PDQ-39) (intervalul p : 0,02 - 0,000).

Tabel 3 – Scorurile medii ale scalelor auxiliare ale celor 150 de pacienți cu boala Parkinson în Non-Motor Symptoms Questionnaire și Parkinson’s Disease Questionnaire-39 (*Reprodus după Bostantjopoulou S et al. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120*).

Auxilliary Scales	Mean	Standard Deviation	Theoretical range
NMSQuest	7.19	4.13	0-30
PDQ-39 mobility	16.95	19.24	0-100
PDQ-39 ADL	20.72	19.39	0-100
PDQ-39 emotional well being	26.44	18.66	0-100
PDQ-39 stigma	19.42	22.51	0-100
PDQ-39 social support	9.44	17.40	0-100
PDQ-39 cognition	15.17	14.25	0-100
PDQ-39 communication	13.44	17.35	0-100
PDQ-39 bodily discomfort	20.22	20.62	0-100
PDQ-39 single index	17.73	12.36	0-100

NMSQuest: Non-Motor Symptoms Questionnaire, PDQ-39: Parkinson’s Disease Questionnaire-39.

Tabel 4 Corelații între scorul Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease-Autonomic questionnaire (SCOPA-AUT) și scale auxiliare Non-Motor Symptoms Questionnaire și Parkinson’s Disease Questionnaire-39 (*Reprodus după Bostantjopoulou S et al. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120*).

SCOPA-AUT	NMSQest	PDQ-39Single Index
Total	0.671*	0.411*
Urinar	0.489*	0.262**
Cardiovascular	0.513*	0.255***
Termoreglator	0.447*	0.210^
Sexual (bărbați) n=97	0.410*	0.431*
Sexual (femei) n=53	0.403*	0.306***
	0.009#	0.214§

NMSQuest: Non-Motor Symptoms Questionnaire, PDQ-39: Parkinson’s Disease Questionnaire-39,

*: p =0.000, **: p =0.001, ***: p =0.002, ^: p =0.010, #: p =0.949, §: p =0.124.

Pacienții cu BP au obținut un scor mai mare decât grupul de control în ceea ce privește scorul total SCOPA-AUT și subcategoriile gastrointestinal și urinar ($p < 0,001$), scala urinară având cel mai înalt scor dintre toate. Media valorilor tuturor subscalelor SCOPA-AUT la pacienții cu BP și a pacienților de control sunt prezentate în Tabelul 5. Au fost observate cele mai ridicate niveluri ale coeficientului p în itemii relevanți pentru sialoree, constipație, tulburările de defecare, incontinență și nicturie.

Tabel 5 – Scorurile totale SCOPA-AUT și scorurile medii ale subscalelor: comparații între cei 150 de pacienți cu boala Parkinson și cei patruzeci de participanți de control similari (*Reprodus după Bostantjopoulou S et al. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the SCOPA-AUT scale. Hippokratia. 2016 Apr-Jun;20(2):115-120*).

SCOPA-AUT	Subjects	Mean	SD	p
Total	PD	11.9467	8.26392	0.000
	NC	6.4194	5.72581	
Gastrointestinal	PD	3.2333	3.04423	0.000
	NC	1.1935	1.88714	
Urinary	PD	4.8667	3.90434	0.000
	NC	2.2581	2.23559	
Cardiovascular	PD	0.5133	1.05383	0.863
	NC	0.4839	0.96163	
Thermoregulatory	PD	1.7733	2.29135	0.493
	NC	1.4839	2.18893	
Pupillomotor	PD	0.2733	0.68441	0.568
	NC	0.2258	0.66881	
Sexual total	PD	1.0333	1.37776	0.056
	NC	0.7742	1.58555	

SCOPA-AUT: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire, SD: Standard Deviation, PD: patients with Parkinson's disease, NC: controls.

În studiu nu a fost demonstrat un "efect de podea" ("floor effect"), deoarece un scor total 0 au avut doar 1,35% din pacienții cu BP și 3,25% din persoanele din grupul de control. Cel mai înalt scor SCOPA-AUT a fost de 50 (un pacient cu BP), în timp ce numai 3,3% dintre pacienții cu BP au înregistrat un scor de peste 30.

Pe scurt, rezultatele acestui studiu arată că scala SCOPA-AUT are un profil de fiabilitate bun și se corelează bine cu altele modalități de măsurare a simptomelor nonmotorii și a calității sănătății la pacienții cu BP. A fost remarcabilă precizia bazată pe SEM la majoritatea subscalelor, cu excepția domeniului termoreglării. În scale precum SCOPA-AUT ce acoperă o varietate heterogenă de simptome, unele discrepante ale parametrilor statistici sunt așteptate și au fost observate și în alte studii (33). Validitatea compoziției a fost evaluată indirect întrucât nu există un alt test echivalent cu care să poată fi comparat. Cu toate acestea, SCOPA-AUT, în general, a arătat o semnificativă corelație cu scalele auxiliare (PDQ-39 și NMSQuest) pe care le-am folosit pentru comparații. O corelație puternică cu stadiul bolii a adăugat mai multă greutate la validitatea instrumentului.

Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, Jordan J, Habek M, Hilz M, Traon AP, Stankovic I, Struhal W, Sutton R, Wenning G, Van Dijk JG.

Recomandări pentru testul mesei înclinate și alte teste de provocare în disfuncțiile autonome cardiovasculare ce pot cauza pierderea tranzitorie a stării de conștiență: Consensul European Federation of Autonomic Societies (EFAS) aprobată de American Autonomic Society (AAS) și de European Academy of Neurology (34)

Testul mesei înclinate (TTT) este acum utilizat pe scară largă în practica clinică după o varietate de protocoale. La 6 iulie 2018, Federația Europeană a Societăților Autonome (EFAS) a organizat o întrunire pentru a obține consensul cu privire la utilizarea TTT în diagnosticul tulburărilor care pot provoca pierderea tranzitorie a conștienței (transient loss of consciousness - TLOC) și pentru a stabili situațiile în care sunt necesare teste suplimentare. Declarația rezultată a fost revizuită de toți participanții, la o a doua sesiune în 30 iunie 2019, apoi la o a treia sesiune în 27 ianuarie 2020 și trimisă spre aprobare panelului pentru sistemului nervos autonom (ANS) al Academiei Europene de Neurologie (EAN). Această declarație de consens reflectă opinia experților în domeniu, dar nu este un ghid clinic bazat pe dovezi formale.

TTT și alte teste cardiovasculare autonome de provocare vizează în primul rând obținerea unui răspuns fiziopatologic pentru intoleranță ortostatică și TLOC. Instrumentul fundamental pentru diagnosticul diferențial este reprezentat de istoricul obținut de la pacienți sau de la martorii oculari (35)(36). TTT poate oferi o completare importantă a istoricului, dacă evaluarea inițială nu dă un diagnostic clar sau foarte probabil. Rolul TTT (37) în diagnosticarea sincopii vasovagale (VVS) a fost pe larg dezbătut (38–41). Randamentul diagnostic folosind anamneza, evaluarea inițială de către medici și urmărirea pe termen lung ca referință poate ajunge până la 60%, cu o precizie de aproximativ 90% (41). Acest randament al diagnosticului poate crește până la 85%, cu un istoric suplimentar obținut de un expert în sincopă (42).

TTT și alte teste ale funcției autonome (exemplu manevra Valsalva) pot ajuta la distincția dintre cauzele neurogene și non-neurogene pentru hipotensiunea ortostatică (HO) clasică și la identificarea disfuncției simpatice sau parasimpatice la cei cu HO neurogenă (35) (43,44). Testele funcției autonome specializate, inclusiv răspunsurile la respirația profundă și la manevra Valsalva, pot ajuta, de asemenea, la diagnosticarea HO neurogenă, precum și la identificarea disfuncției simpatice sau parasimpatice la cei cu HO neurogenă (35) (45,46).

Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S57-S64. doi: 10.3233/JPD-202036 (47)

Hipotensiunea ortostatică (HO) face parte din spectrul simptomelor non-motorii în cadrul bolii Parkinson. Se estimează că unul din trei pacienți cu BP poate prezenta HO manifestă (cele mai frecvente simptome fiind sincopa, amețeli, căderi inexplicabile, tulburări cognitive, tulburări de vedere, dispnee, fatigabilitate etc.) (33,48), iar unii pacienți pot fi asimptomatici (49), (50). Identificarea HO este deosebit de importantă, deoarece netratată poate afecta desfășurarea activităților zilnice și poate crește riscul de căderi, cu numeroase consecințe aferente (51).

În acest studiu au fost sintetizate informațiile cele mai importante referitoare la screening-ul, diagnosticul și opțiunile terapeutice recomandate în HO, cu scopul de a oferi un ghid practic de abordare a HO la pacienții cu BP sau cu atrofie multisistemică. Ghidul practic începe cu un prim pas de identificare corectă a HO, fiind recomandată măsurarea tensiunii arteriale (TA) și a frecvenței cardiace (FC) în clinostatism și la 3 minute de menținere a poziției ortostatice (52). Diagnosticul de HO se stabilește dacă se înregistrează o scădere a TA sistolice ≥ 20 mmHg și/sau a TA diastolice cu ≥ 10 mmHg în ortostatism față de valoarea obținută în clinostatism (53). Valorile tensionale ≤ 90 mmHg în poziție supină sunt, de asemenea, sugestive pentru HO și se însoțesc frecvent de simptome de intoleranță la ortostatism (49). Dacă în ortostatism se înregistrează scăderi tensionale nesemnificative după 3 minute, se recomandă prelungirea timpului de menținere a ortostatismului și măsurarea TA după 5 – 10 minute, pentru a identifica HO întârziată (care poate fi un precursor al HO clasice) (54). Odată ce a fost stabilit diagnosticul de HO este necesară excluderea cauzelor non-neurologice și a altor factori agravanți, cum ar fi stările de deshidratare, anemia, infecțiile sau efectele adverse ale medicamentelor. În continuare, sunt prezentate metodele de testare a funcției autonome cardiovasculare, care sunt utile pentru diferențierea între HO neurogenă și cea non-neurogenă (de exemplu variabilitatea FC). Chestionarele standardizate și jurnalele de monitorizare ambulatorie a TA (un exemplu este ilustrat în Figura 1) sunt de asemenea utile pentru completarea evaluării HO.

Home blood pressure diary

Name: _____ Date of birth: _____ height: _____ cm
weight: _____ kg

Date	Fluid intake (liters)	Measurements	In the morning (before breakfast)				After lunch				In the evening (before going to bed)			
			systolic	diastolic	HR	Symptoms*	systolic	diastolic	HR	Symptoms*	systolic	diastolic	HR	Symptoms*
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												
_____	___ l	5' min supine												
		3' min standing												

* X = postural dizziness | O = no complaints; HR = heart rate

Figura 1 Jurnal de tensiune arterială la domiciliu (preluat după Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S57-S64. doi: 10.3233/JPD-202036 (47)

Tratamentul HO este stratificat pe mai multe etape, descrise pe larg în acest studiu: corectarea cauzelor non-neurogene de HO și a factorilor exacerbanți (deshidratarea, anemia etc.), modificarea stilului de viață (de exemplu evitarea expunerii la căldură, a consumului de alcool, a meselor bogate în carbohidrați) (55), măsuri non-farmacologice (cum ar fi creșterea aportului hidric și regim alimentar normosodat) și măsuri farmacologice. Pentru fiecare medicament indicat în tratamentul HO (midodrină, fludrocortizon, eritropoietină) sunt descrise mecanismele de acțiune, dozele recomandate și precauții de administrare (56), (57), (58). O sinteză a celor prezentate este oferită în Figura 2 (59), (60).

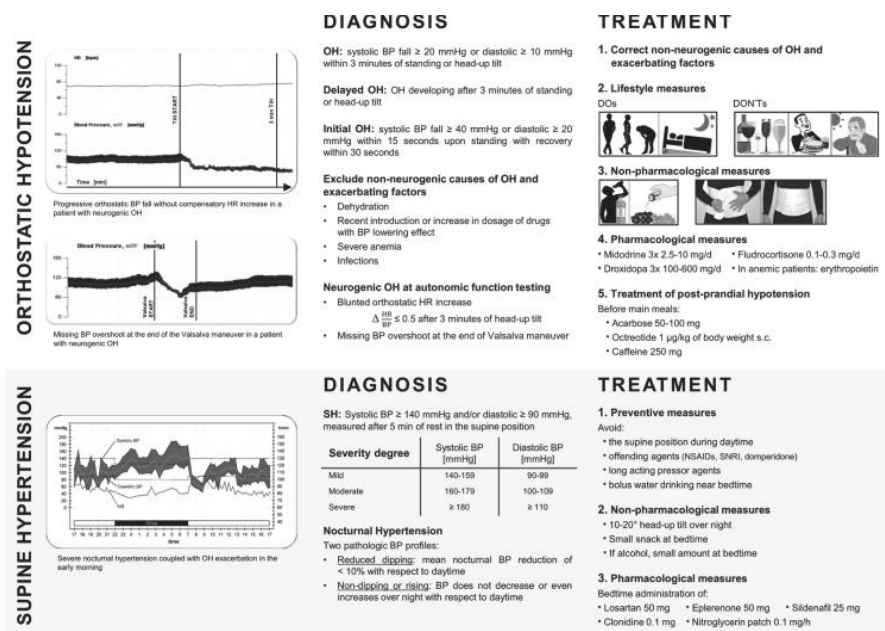


Figura 2 Diagnosticul și tratamentul hipotensiunii ortostatice și a hipertensiunii supine (preluat după Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S57-S64. doi: 10.3233/JPD-202036 (47))

De asemenea, articolul cuprinde și recomandări pentru tratamentul hipotensiunii post-prandiale și al hipertensiunii nocturne și supine, incluzând măsuri preventive și opțiuni terapeutice farmacologice și non-farmacologice (61). HO este o manifestare complexă care necesită o abordare minuțioasă, constituind uneori o provocare terapeutică pentru clinician. Sunt necesare studii care să ofere noi perspective asupra mecanismelor și alternative terapeutice. Perspectivele pentru viitor cuprind strategii privind evaluarea rolului nivelului plasmatic al noradrenalinei în mecanismul fiziopatologic al HO și al altor strategii care pot optimiza îngrijirea medicală a pacienților cu BP și HO.

I.1.2. Tulburări cognitive

Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, Diaconu S, Siri C, Reali E, Pezzoli G, Bisiacchi P, Antonini A, Biundo R. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62)

Tulburarea cognitivă este frecventă în boala Parkinson (BP) și în parkinsonismul atipic (63), cum ar fi paralizia supranucleară progresivă (PSP) și mai puțin frecventă în atrofia multisistemică (MSA) (64–66). Cu toate acestea, gradul și caracteristicile tulburărilor cognitive nu sunt evaluate de rutină.

Într-adevăr, nu este întotdeauna posibilă evaluarea neuropsihologică extinsă, în timp ce scalele cognitive create pentru screeningul rapid ar fi mai potrivite pentru a sprijini clinicianul în procesul de diagnosticare.

Scopul acestui studiu observațional multicentric a fost de a compara sensibilitatea testelor MoCA și MMSE în detectarea tulburărilor cognitive la pacienții cu PSP și MSA probabil, comparativ cu pacienții cu BP. Într-un studiu în care au fost evaluați 130 de pacienți cu parkinsonism (35 pacienți cu MSA, 30 cu PSP și 65 cu BP din trei centre diferite (Veneția (IT), Milano (IT) și Brașov (RO)). Pacienții cu MSA și PSP au avut corespondent de vârstă, gen și educație cu pacienții cu BP. Pacienții au răspuns la întrebările MMSE și MoCA în două ocazii diferite, la interval de 5-7 zile și au fost efectuate dimineața, după administrarea tratamentului, într-o ordine aleatorie, în fiecare centru. Pentru a normaliza diferențele dintre scorul subitemilor din fiecare scală, s-au împărțit scorurile dintr-un subitem la punctajul maxim al subitemului. Media ponderată a subelementelor a fost apoi convertită în procente. Receiver Operating Characteristics (ROC) cu zona de sub Curba (ASC) (IC 95%) a fost de asemenea calculată. Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (PPV) și valoarea predictivă negativă (VAN) au fost calculate pentru scorurile totale MMSE, MoCA și subscorurile ce ajung la semnificație statistică. S-a definit scorul cut-off optim ca valoarea ce optimizează combinația scorurilor de sensibilitate și de specificitate ale fiecărui test prin intermediul indicelui Jouden J (67).

Detaliile demografice și clinice sunt prezentate în Tabelul 6 [date subtipurilor MSA: parkinsonian (MSA-P n = 26) și tipul cerebelos (MSA-C n = 9) sunt afișate în Tabelul 6]. Pacienții cu PSP au fost mai în vârstă decât MSA ($p = 0,01$), în timp ce nu a existat nicio diferență de vârstă între BP vs. MSA sau PSP. Nu au existat diferențe între grupuri în ceea ce privește educația și genul. Durata bolii a fost mai mare în cazul pacienților cu BP decât a celor cu PSP ($p = 0,01$) și MSA ($p = 0,0001$). La debutul bolii, pacienții cu PSP au fost mai în vârstă decât cei cu BP ($p = 0,02$), și față de pacienții cu MSA.

Tabel 6 Caracteristici demografice și clinice ale pacienților cu MSA, BP și PSP (modificat după Fiorenzato E. et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62))

	MSA (n = 35)				PSP (n = 30)				PD (n = 65)				MSA vs. PSP	PSP vs. PD	MSA vs. PD
	Mean (SD)	Mdn	Min	Max	Mean (SD)	Mdn	Min	Max	Mean (SD)	Mdn	Min	Max	P value		
Vârstă (ani)	64.5 (6.1)	64.5	49	77	69.8 (7.4)	70.0	57	88	67.5 (7.5)	68.0	49	85	*		
Gen (m/f)	18/17				12/18				40/25						
Educație (ani)	10.1 (4.1)	9.0	5	18	9.0 (3.2)	8.0	4	17	9.6 (4.2)	8.0	4	18			
Durata bolii (ani)	4.5 (1.9)	4.0	1	10	5.4 (3.1)	4.5	2	14	7.7 (4.5)	7.0	0	22		*	***
Vârsta de debut (ani)	60.1 (5.9)	61.5	44	69	64.4 (7.5)	64.0	48	80	59.7 (8.7)	59.0	43	74		*	
MDS-UPDRS-III	38.6 (19.4)	35.5	11	93	41.2 (16.6)	37.5	16	73	24.0 (11.9)	22.0	4	68		**	**
LDED	602.1 (340.0)	621	0	1340	476.1 (303.0)	500	0	1208	897.3 (552.3)	800	0	2511		**	*
DAED	85.9 (96.9)	9	0	240	53.0 (84.7)	0	0	249	143.3 (108.3)	160	0	400		**	*

Deviațiile standard (standard deviation - SD) pentru a compara grupurile - analiza unidirecțională a varianței și testul post-hoc Bonferroni corectat. Analizele Chi-pătrat au fost utilizate pentru variabilele nominale. Diferența semnificativă Bonferroni-corectat pentru comparații multiple la: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ și *** $p < 0,0001$. Atrofia multisistemică MSA, paralizia supranucleară progresivă PSP, boala Parkinson PD, mediana Mdn, MDS-UPDRS III Movement Disorder Society Unified - Scale III de evaluare a bolii Parkinson, doză zilnică echivalentă cu levodopa LDED, doză echivalentă cu agonist dopaminergic DAED

Analiza rezultatelor cognitive a arătat că scorul mediu MMSE a fost mai mare decât scorul mediu total MoCA pentru întregul grup ($27,05 \pm 2,43$ vs. $21,54 \pm 3,93$), precum și în MSA ($27,7 \pm 2,4$ vs. $22,9 \pm 3,0$, $p < 0,0001$), PSP ($26,0 \pm 2,9$ vs. $18,2 \pm 3,9$, $p < 0,0001$), și BP ($27,3 \pm 2,0$ vs. $22,3 \pm 3,5$, $p < 0,0001$). Scorurile MMSE și MoCA au avut corelații semnificative (MSA: $r = 0,63$, $p < 0,0001$, PSP: $r = 0,75$, $p < 0,0001$ și BP: $r = 0,68$, $p < 0,0001$). Subtipurile MSA-P și MSA-C au avut performanță similară la MoCA și MMSE și, prin urmare,

s-au analizat în acest studiu toți pacienții MSA ca o cohortă. Compararea rezultatelor MoCA între grupuri a arătat că pacienții cu PSP au avut un scor mediu mai mic ($18,2 \pm 3,9$) decât MSA ($22,9 \pm 3,0$, $p < 0,00001$) și respectiv BP ($22,3 \pm 3,5$, $p < 0,00001$). Dimpotrivă, această diferență a fost mai puțin semnificativă pentru MMSE, atunci când s-a comparat scorul la pacienții cu PSP ($27,7 \pm 2,4$) vs. MSA ($26,0 \pm 2,0$, $p = 0,004$) și vs. BP ($27,3 \pm 2,0$, $p = 0,01$). Analizele sub-elementelor MMSE au arătat că pacienții cu PSP aveau un subscor inferior în „copierea pentagonelor” comparativ cu MSA ($p = 0,0223$) și BP ($p = 0,0121$). Pacienții cu PSP au avut scoruri la subitemii MoCA mai mici decât MSA și BP, respectiv, în „sarcina de numărare” (50 vs. 80%, $p = 0,0223$; 50 vs. 78%, $p = 0,0121$), „sarcina de abstractizare” (37 vs. 71%, $p = 0,0125$; 37 vs. 62%, $p = 0,0402$) și „fluența literelor” (13 vs. 43%, $p = 0,0173$; 13 vs. 62%, $p = 0,00001$).

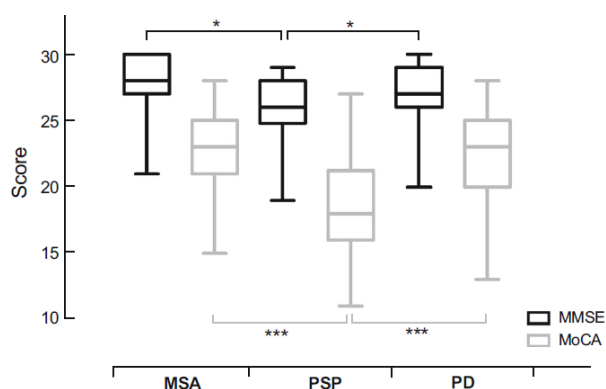


Figura 3 Diferențe între grupuri pentru scorurile MMSE și MoCA. Analiza unidirecțională a varianței și testul post-hoc corectat Bonferroni pentru a compara performanțele grupurilor cu parkinsonism în ceea ce privește scorurile MMSE și MoCA. Diferențe semnificative corectate Bonferroni pentru comparație multiplă la: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ și *** $p < 0,0001$. Graficele arată medianele cu percentila superioară (75) și quartila inferioară (percentila 25). Graficele care se extind de la dreptunghiuri indică valorile maxime și minime. MSA Atrofie multisistemică, PSP paralizie supranucleară progresivă, PD Parkinson's disease (boala Parkinson), MMSE Mini-Mental State Examination, MoCA Montreal Cognitive Assessment (*reprodus după Fiorenzato E. et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62)*)

Principala constatare a studiului multicentric a fost aceea că testul MoCA este mai sensibil decât MMSE în detectarea afectării cognitive în cazul parkinsonismelor atipice, în special a pacienților cu PSP. Studiile anterioare la pacienții cu PSP și MSA au demonstrat superioritatea altor scale cognitive scurte, cum ar fi Scala de evaluare a demenței (DRS), Bateria de evaluare frontală (FAB) și Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revizuit (ACE-R), comparativ cu cel utilizat în mod obișnuit (MMSE) (68–70). Mai mult decât atât, a existat o tendință ca pacienții cu PSP să performeze mai prost decât cei cu MSA și BP la testul MoCA la subtemii de „desenat cub” și la subtemii MMSE „pentagoane”. Într-adevăr, studiile anterioare au arătat că pacienții cu PSP pot prezenta deficiențe și în sarcinile vizuospatiale.

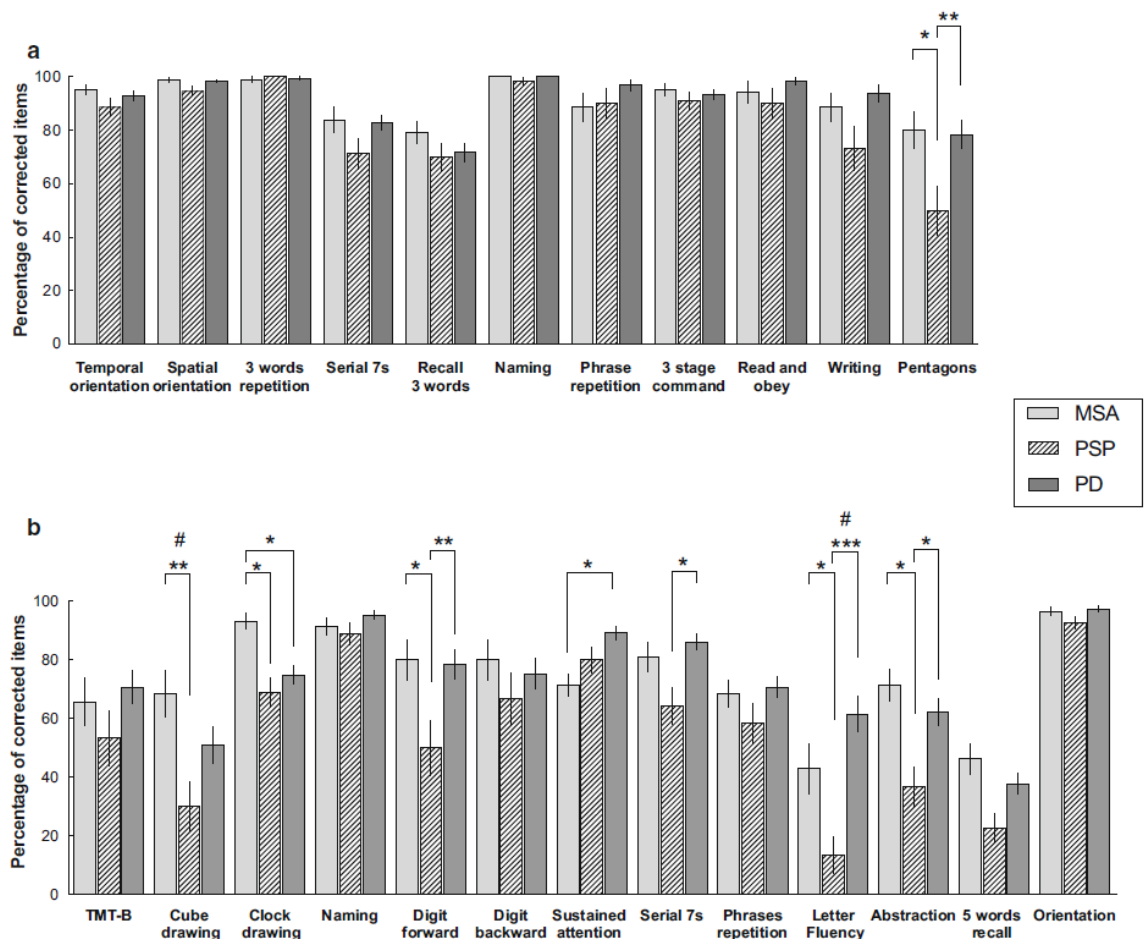


Figura 4 Diferențe între grupuri pentru subscorurile MMSE și MoCA a. Performanță în sub-elementele MMSE. B. Performanță în sub-elementele scalei MoCA

Între grupuri, s-au efectuat analize Pearson Chi-square pentru compararea performanțelor pe sub-elementele MMSE și MoCA. MSA Atrofie sistemică multiplă, PSP paralizie supranucleară

progresivă, BP Boala Parkinson, *MMSE* Mini-Mental State Examination, *MoCA* Montreal Cognitive Assessment, *TMT-B* Trail Making Test (partea B). * $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, # semnificativ după corecția Bonferroni a valorilor $p < 0,05$ (reprodus după Fiorenzato E. et al. *Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62)*)

Tabel 7 ROC pentru scor cut-off optim între grupuri (reprodus după Fiorenzato E. et al. *Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62)*)

	Cut-off	Specificitate (95% CI)	Sensibilitate (95% CI)	PPV	NPV
PSP vs MSA					
MMSE	26	0,77 (0,60-0,90)	0,57 (0,37-0,75)	0,68	0,68
MoCA	19	0,89 (0,73-0,97)	0,70 (0,51-0,85)	0,84	0,78
MoCA fluență	7	0,71 (0,54-0,85)	0,70 (0,51-0,85)	0,68	0,74
PSP vs PD					
MMSE	26	0,74 (0,62-0,84)	0,57 (0,37-0,75)	0,50	0,79
MoCA	19	0,80 (0,69-0,89)	0,70 (0,51-0,85)	0,62	0,85
MoCA fluență	7	0,86 (0,75-0,94)	0,70 (0,51-0,85)	0,70	0,86
PD vs MSA					
MMSE	28	0,46 (0,29-0,63)	0,72 (0,60-0,83)	0,71	0,47
MoCA	20	0,77 (0,60-0,90)	0,32 (0,21-0,45)	0,72	0,38
MoCA fluență	10	0,54 (0,37-0,69)	0,61 (0,47-0,74)	0,66	0,49

În concluzie, în acest studiu preliminar, s-a constatat că MoCA este o scală cognitivă generală adecvată pentru screening-ul abilităților cognitive în parkinsonismul atipic. Mai mult,

s-a propus ca pronunțarea a șapte sau mai puține cuvinte pe minut în sarcina de fluență fonemică ar sprijini un diagnostic de PSP.

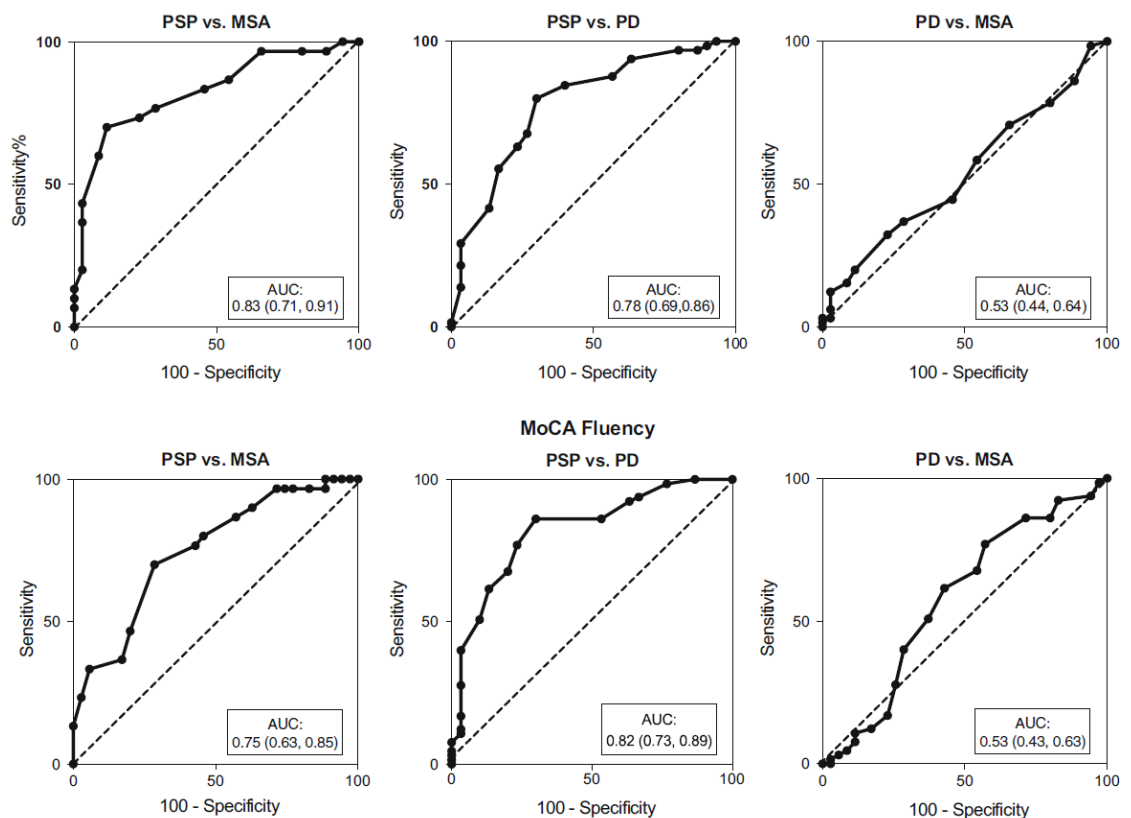


Figura 5 Curbele caracteristice ale receptorului de operare (Receiver-operating characteristic ROC) sunt diferite între MSA, PSP și PD folosind testul MoCA, respectiv subitemul de fluență a literelor. Conform curbei ROC, rata reală pozitivă (sensibilitatea) este reprezentată grafic în funcție de rata fals pozitivă (100-specificitate) pentru fiecare scor (MoCA, subitem fluența literelor) comparativ PSP vs. MSA, PSP vs. PD și MSA vs. PD. Zona de sub curba ROC (AUC) este o măsură care arată modul în care un parametru poate distinge între două grupuri de diagnostic. Intervalele de încredere (IC) pentru sensibilitate și specificitate sunt prezentate între paranteze. *MSA* Atrofie multisistemică, *PSP* paralizie supranucleară progresivă, *PD* Boala Parkinson, *MMSE* Mini-Mental State Examination, *MoCA* Montreal Cognitive Assessment, AUC zona de sub curbă (reprodus după Fiorenzato E. et al. *Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00702-016-1589-3 (62)*)

I.1.3. Fatigabilitatea

Di Vico IA, Cirillo G, Tessitore A, Siciliano M, Venturelli M, Falup-Pecurariu C, Tedeschi G, Morgante F, Tinazzi M. Fatigue in hypokinetic, hyperkinetic, and functional movement disorders. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Mar 29;S1353-8020(21)00111-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.018 (71)

Fatigabilitatea descrie un sentiment copleșitor de oboseală, lipsă de energie sau nevoie de efort sporit pentru a efectua activități uzuale. Este omniprezentă, apare disproporționat față de activitatea desfășurată, nu este ameliorată de odihnă sau somn și de multe ori interferă cu sarcinile mentale și/sau fizice (72,73). Afectează aproximativ 2-11% din populația generală (72) și mulți pacienți ce urmează tratament medical cronic, cu afecțiuni cronice sau tulburări neurologice. Fatigabilitatea este o acuză frecventă la pacienții cu tulburări hipokinetice, cum ar fi boala Parkinson (BP). Cu toate acestea, în alte tulburări de mișcare, inclusiv sindroamele parkinsoniene atipice, tremor esențial (ET), distonie și tulburări de mișcare funcționale (FMD), fatigabilitatea ar putea fi o problemă subestimată.

Acest articol oferă o imagine de ansamblu actualizată a epidemiologiei, mecanismelor fiziopatologice, tratamentul actual și perspectiva viitoare a fatigabilității în tulburările de mișcare hipokinetice, hiperkinetice și tulburările de mișcare funcționale. Se discută despre potențialele caracteristici unificatoare ale oboselii în domeniul tulburărilor de mișcare, subliniind importanța sa în practica clinică și în cercetare. Căutarea datelor în literatură a fost efectuată până în iunie 2020.

Definiție și cuantificare

În prezent, nu există o definiție unanim acceptată a fatigabilității în BP sau alte tulburări de mișcare și criteriile de diagnostic pentru oboseala legată de BP rămân ca și ipoteze (73). Definiții comune ale fatigabilității se regăsesc în Tabelul 8.

Tabelul 8 Definiții comune ale fatigabilității

<p>1. Fatigabilitate: sentiment copleșitor subiectiv de oboseală, lipsă de energie sau nevoie de efort sporită pentru a efectua activități uzuale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigabilitate mentală: oboseală cognitivă care limitează inițierea și/sau rezistența în activități mentale • Fatigabilitate fizică: sentiment fizic de oboseală care limitează inițierea și/sau rezistența sarcinilor fizice • Fatigabilitate primară: oboseală izolată care nu este legată de factorii cauzali secundari • Fatigabilitate secundară: oboseală cauzată de afecțiuni medicale sau alte simptome non-motorii <p>2. Fatigabilitatea performanței: scăderea obiectivă a performanței măsurabilă fiziologic în timpul sarcinilor motorii sau cognitive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigabilitatea performanței mentale: fatigabilitatea cognitivă în timpul activităților mentale • Fatigabilitatea performanței fizice: fatigabilitate în timpul sarcinilor fizice • Fatigabilitatea performanței centrale: fatigabilitatea indusă de mecanismele centrale (de la creier la măduva spinării) • Fatigabilitatea performanței periferice: fatigabilitatea indusă de mecanisme deasupra joncțiunii neuromusculare
--

Natura subiectivă a fatigabilității face dificilă existența unor măsurători obiective riguroase, biomarkerii fiabili sunt absenți, iar singurele măsuri disponibile sunt fie chestionare fie fișe de auto-rapoarte. Screeningul pentru oboseală în BP poate fi efectuat folosind Scala de evaluare a bolii Parkinson (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale MDS-UPDRS) (74) sau Scala de evaluare a simptomelor non-motorii (Non-Motor Symptom Assessment Scale NMSS) în timpul unei evaluări holistice motorii și non-motorii (30). Fatigabilitatea în BP ar trebui să fie evaluată în continuare cu scale validate (75). Scala de severitate a fatigabilității (Fatigue Severity Scale FSS) (76) este o scală unidimensională recomandată atât pentru screening-ul, cât și gradarea severității în BP (77). Printre scalele multidimensionale, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) este singura care distinge cinci subdomenii de

oboseală (activitate redusă, motivație redusă, oboseală generală, mentală și fizică); este recomandată pentru evaluarea gradului de severitate (30).

Tulburări de mișcare hipokinetice

1. Boala Parkinson (BP)

Fatigabilitatea afectează aproximativ jumătate dintre pacienții cu BP (78) și este cel mai invalidant simptom pentru o treime din pacienți (79). Fatigabilitatea în BP a fost constant raportată ca fiind unul dintre cei mai puternici predictorii a unei calități a vieții diminuate, încă din stadiile incipiente ale bolii (76,80,81). Nu există o asocieră clară între fatigabilitatea legată de BP și severitatea bolii, progresia acesteia sau terapia dopaminergică. Poate apărea devreme în cursul BP sau, uneori, în stadii premotorii (82); nu se corelează cu severitatea simptomelor motorii (78) și este doar slab asociată cu efecte legate de medicație (83).

2. Alte sindroame parkinsoniene

În cele șapte studii care au explorat fatigabilitatea în parkinsonismul atipic și secundar (79,84–88), aceasta a fost caracteristica predominantă non-motorie a sindroamelor parkinsoniene, fiind prezentă până la 80% din pacienții cu atrofie multisistemică (MSA), paralizie progresivă supranucleară (PSP) și parkinsonism vascular (VP), la 70% din pacienții cu demență cu corpi Lewy (DLB) și în aproape 55% din pacienții cu degenerescență corticobazală (CBD) (79).

Tulburări de mișcare hiperkinetice

Până în prezent, șase studii au abordat fatigabilitatea în distonia idiopatică care afectează diferite părți ale corpului (generalizată, segmentară cervical, craniană și alte distonii focale) (89), distonie cervicală (CD) (90–92), distonie mioclonică (MD) datorată mutației epsilon sarcoglican (SCGE) (93), distonie dopa-responsivă (DRD) asociată cu mutația GTP-ciclohidrolaza-1 (GCH-1) (91). Fatigabilitatea severă până la moderată a fost raportată la 46% dintre pacienții cu distonie și a fost percepută ca fiind unul dintre cele trei simptome cele mai invalidante la 37% dintre pacienți (87).

Fiziopatologia fatigabilității în Boala Parkinson - deoarece majoritatea studiilor au fost efectuate la pacienții cu BP, una dintre întrebările fundamentale la care trebuie răspuns

este dacă aceste rezultate ar putea servi drept model pentru a înțelege fiziopatologia de fatigabilitate în alte tulburări de mișcare. Datele din literatură sugerează trei mecanisme fiziopatologice principale care au fost implicate în geneza fatigabilității în BP: (i) anomalii ale circuitelor cortico-subcortice; (ii) dezechilibrul neurotransmițătorilor; și (iii) mecanisme neuroinflamatorii.

Până în prezent, puține studii exclusiv la pacienții cu BP au inclus fatigabilitatea drept criteriu de selecție a pacienților sau ca rezultat primar măsurat (94). Cercetările experimentale au identificat ca având un rol potențial în fatigabilitate tratamentele care modulează neurotransmisia dopaminergică, deși nu există nici o dovadă convingătoare până acum. Terapia dopaminergică a ameliorat performanța motorie la pacienții cu BP (95) și a încetinit progresia fatigabilității la începutul BP comparativ cu placebo, dar fără efect doză-răspuns (83).

I.1.4. Tulburările de somn

Pacienții cu BP pot să aibă toate tulburările de somn: insomnie, somnolență diurnă excesivă, tulburări de somn legate de respirație, sindromul picioarelor neliniștite (restless legs syndrome-RLS), mișcări periodice ale membrelor inferioare (periodic limb movement disorders – PLMS), alterare a comportamentului somnului REM (REM sleep behavior disorders – RBD). Tulburările de somn sunt manifestări frecvent întâlnite la pacienții cu BP care se prezintă la controlul de rutină. Este bine cunoscut faptul că simptomele nonmotorii sunt diverse și pot afecta calitatea vieții la pacienții cu BP, cel puțin la fel de mult ca simptomele motorii.

Unul dintre cele mai cuprinzătoare studii multicentrice legat de prevalența simptomelor nonmotorii a utilizat Chestionarul cu simptome nonmotorii, care e ușor de folosit ca instrument de screening, la mai mult de 500 de pacienți cu BP. Somnul a fost unul dintre cele mai afectate sisteme. Repartiția procentuală a acestora a fost următoarea: insomnia fost raportată în 45,71% dintre cazuri, somnolența diurnă excesivă în 31,11%, visele intense, vivide în 35,69%, picioarele neliniștite în 41,71% (96).

În ceea ce privește abordarea problemelor legate de somn în practica clinică, evaluarea ar trebui făcută urmând mai mulți pași. Anamneza detaliată orientează asupra tipului de afectare a somnului și orientează pentru stabilirea metodelor de evaluare mai detaliate. Scalele și chestionarele specifice sunt metode ușor de utilizat în practică pentru a depista tulburările de somn și pentru a le evalua severitatea. Metode obiective de evaluare a tulburărilor de somn includ dispozitive precum actigrafia sau Parkinson's Kinetigraph (PKG). Standardul de aur al evaluării tulburărilor de somn nocturn rămâne video-polisomnografia, dar această investigație ar trebui recomandată numai în cazuri selecționate (97).

Un studiu recent a fost efectuat pentru a testa un dispozitiv purtat la încheietura mâinii cu scopul de a detecta ritmurile circadiene de somn, aspectele motorii și perturbările autonome, care pot fi potrivite pentru evaluarea obiectivă și neinvazivă a pacienților cu BP. Temperatura de la nivelul încheieturii mâinii, timpul în mișcare, expunerea la lumină și ritmurile de somn au fost măsurate continuu la pacienții cu BP timp de șapte zile consecutive, utilizând un dispozitiv de monitorizare circadiană ambulator (ACM). Acest studiu a demonstrat că un dispozitiv ACM multicanal colectează informații fiabile și complementare de la caracteristicile motorii și non-motorii (temperatură, ritmul somnului). Activitatea în timpul zilei (ca indicativ al deficienței motorii), timpul de mișcare în timpul somnului (reprezentativ pentru somnul fragmentat) și raportul lor (A/T) sunt cei mai buni indici pentru a caracteriza obiectiv cele mai

frecvente simptome ale BP, permițând o metodă de evaluare a pacienților (98).

O altă metodă obiectivă de monitorizare a funcției motorii la pacienții cu BP și de colectare a datelor legate de somn este Parkinson's Kinetigraph (PKG). Acesta joacă un rol important pentru a analiza somnul în timpul nopții și în timpul zilei. În studiul publicat de Klingelhofer și colab. s-a făcut înregistrarea în cadrul unui studiu comparativ prospectiv. Datele din înregistrările PKG pe șase perioade consecutive de 24 de ore au fost comparate cu jurnalele Hauser (ca măsură subiectivă). Durata somnului nocturn în rapoartele PKG a fost definită ca timpul total de la prima apariție a imobilizării (definită ca cel puțin 14 minute de imobilizare continuă) până la sfârșitul ultimului segment de imobilitate. Pe baza rapoartelor publicate, aceste perioade de imobilizare au o concordanță de 85% cu detectarea somnului de către polisomnografia ambulator pe timp de zi (99). Polisomnografia este standardul de aur al evaluării problemelor de somn în timpul nopții la pacienții cu BP. Aceasta permite recunoașterea etapelor somnului și apoi este realizată o hipnogramă (100).

Insomnia reprezintă dificultățile recurente de a adormi sau de a rămâne adormit, cu consecințe psihologice sau cognitive în timpul zilei. Din totalul pacienților cu BP 60% au avut insomnie. Frecvența insomniei crește odată cu stadiile motorii avansate ale BP și cu necesitatea unei doze zilnice mai mari de terapie dopaminergică. Pentru a identifica caracteristicile insomniei, unele dintre cauze și calitatea globală a somnului, utilizarea unor chestionare și scale simplifică activitatea clinicianului în timpul practicii clinice (101).

Falup-Pecurariu C, Titova N, Ray Chaudhuri K. Editorial: Movement Disorders and Sleep - Underlying Mechanisms, Clinical Aspects and Treatment. Front Neurol. 2019 Oct 17;10:1034. doi: 10.3389/fneur.2019.01034. eCollection 2019.

Disfuncțiile somnului în BP, cum ar fi de exemplu trezirile nocturne și somnolența diurnă, au fost identificate chiar de James Parkinson la descrierea inițială a bolii și continuă să reprezinte o provocare și în prezent, în ceea ce privește mecanismele fiziopatologice și consecințele pe care le pot avea asupra calității vieții pacientului (102), (103), (104). La perturbarea arhitecturii somnului pot contribui diferiți neurotransmițători – de exemplu

disfuncția serotoninergică la nivelul rafeului sau la nivelul sistemului limbic poate determina tulburări ale somnului în BP și în alte afecțiuni neurodegenerative (105).

În această ediție specială a *Frontiers in Neurology*, referitoare la disfuncțiile somnului în cadrul tulburărilor de mișcare, sunt aduse în discuție posibilele mecanisme fiziopatologice și aspectele clinice necesare identificării și tratării acestor condiții.

Somnolență diurnă excesivă (SDE)

Etiologia somnolenței excesive în BP este multifactorială. Neurodegenerarea primară în BP afectează mai multe sisteme ale trezirii și determină diminuarea vigilenței. De asemenea, a fost raportată degenerarea sistemului hipocretinei. Coexistența tulburărilor primare de somn, disfuncția autonomă și o gamă largă de comorbidități psihiatrice și comportamentale prezente în mod obișnuit în BP (anxietatea, apatia, depresia), la care se adaugă și efectul medicamentelor sunt factori cunoscuți care contribuie la SDE.

Tulburarea de somn legată de respirație constă într-un grup de tulburări de somn caracterizate prin încetarea repetată a respirației în timpul somnului. Apneea de somn este tulburarea prototip și poate fi clasificată în continuare ca fiind obstructivă. Cel mai comun mecanism fiziopatologic responsabil de apneea în somn este colapsul faringian repetitiv în timpul somnului. Având în vedere că BP reprezintă o tulburare neurodegenerativă, apneea centrală și mixtă pot fi mai răspândite în BP comparativ cu populația generală. Rigiditatea peretelui toracic și bradikinezia pot contribui, de asemenea, la creșterea rezistenței căilor respiratorii superioare în timpul somnului, care afectează respirația (106). Conform rezultatelor unui studiu recent, apneea obstructivă de somn la pacienții cu BP poate fi, de asemenea, legată de poziție, majoritatea pacienților prezentând apnee în timp ce se află în decubit dorsal (107).

Există mai multe teste de screening care ar putea fi utilizate în practica clinică dacă există vreo suspiciune de apnee în somn. Cu toate acestea, specificitatea acestor instrumente diminuează odată cu creșterea severității apneei de somn. Confirmarea diagnosticului necesită o înregistrare poligrafică sau polisomnografică. Wisconsin Sleep Questionnaire este un chestionar generic pentru investigația sforăitului, apneei obstructive de somn (AOS) și problemelor de somn. Este unul dintre cele mai frecvent utilizate chestionare pentru investigarea AOS. Chiar dacă are o sensibilitate ridicată, se caracterizează printr-o specificitate scăzută, în special pentru diagnosticarea AOS moderată. Chestionarul Berlin este utilizat pentru

depistarea apneei de somn, care include 10 itemi, care pot fi împărțiți în 3 domenii.

Este un instrument ușor pentru examinarea AOS. Limitările sale includ specificitate scăzută.

Alterarea comportamentului somnului REM (REM sleep behaviour disorder – RBD) are următoarele caracteristici esențiale (conform American Academy of Sleep Medicine-2):

- comportamente vătămătoare în timpul somnului
- vise neplăcute/coșmaruri
- comportamente anormale care apar în timpul somnului REM
- anomalii electromiografice (EMG) în timpul somnului REM: creșterea tonusului muscular și/sau creșterea fazei musculare de contracție.

Comportamentele anormale în timpul somnului REM sunt posibile datorită pierderii atoniei musculare fiziologice în RBD. Această „acțiune din vise” predispune persoanele cu RBD la traumatisme. Există mai multe scale de screening RBD validate pentru diagnosticul RBD atunci când polisomnografia nu este disponibilă sau când somnul REM nu este documentat în timpul înregistrării polisomnografiei. Aceste instrumente includ Chestionarul de screening al tulburărilor de comportament al somnului REM, Inventarul de tulburări ale comportamentului de somn REM Innsbruck, RBD-HK și chestionarul Mayo Sleep (108).

I.1.5. Durerea

Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore J, Antonini A, Odin P, Pal S, Sophia R, Carroll C, Martino D, Falup-Pecurariu C, Kessel B, Andrews T, Paviour D, Trenkwalder C, Chaudhuri KR; EUROPAR and MDS Non-motor PD Study Group. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. Eur J Neurol. 2018 Oct;25(10):1255-1261. doi: 10.1111/ene.13691 (109)

Prevalența durerii în BP a fost estimată a fi în jur de 68% (interval 40% - 85%) (105). Cu toate acestea, durerea în BP este încă insuficient diagnosticată și adesea nedeclarată (110) și numai aproximativ jumătate dintre pacienții cu BP cu durere folosesc analgezice (105). Mai mult decât atât, pacienții cu BP ce prezintă durere sunt mai susceptibili să sufere de anxietate, depresie și să aibă o calitate scăzută a somnului (111). Durerea la pacienții cu BP s-a dovedit, de asemenea, că interferează într-o oarecare măsură cu munca și cu alte activități din viața de zi cu zi (112,113). Datorită efectului multidimensional al durerii în BP, acesta este unul dintre cei mai relevanți factori determinanți ai calității vieții, corelate cu sănătatea în general (114) și în BP (115,116).

Mai multe tipuri de durere pot fi prezente în BP (de exemplu, distonică, musculo-scheletală, centrală și radiculară) (117), mai multe tipuri putând fi prezente la un singur pacient, ceea ce complică gestionarea acestui simptom non-motor (118). Mai mult, fiziopatologia durerii în BP este complexă, putând fi periferică (rigiditate, distonie), legată de măduva spinării (coloana de celule intermediolaterale) și centrală (deficiență de monoamine în trunchiul cerebral) (119–121).

King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) (Tabel 9) este un chestionar de screening, rapid și ușor de înțeles, cu 14 întrebări ce au ca variante de răspuns „Da” sau „Nu” și care evaluează dacă un tip specific de durere este sau nu prezent, similar chestionarului pentru simptome non-motorii (NMSQ), ce se utilizează pe scară largă pentru simptomele non-motorii (122). Deoarece KPPQ (chestionar completat de pacient) este derivat al King's Parkinson's Pain Scale - KPPS (chestionar completat de clinician), fiecare întrebare a KPPQ corespunde unui item din KPPS. Deși KPPQ nu folosește domenii pentru a grupa aceste 14 întrebări, atât KPPS cât și KPPQ abordează aceleași tipuri specifice de durere. Obiectivul acestui studiu multicentric este de a determina validitatea și fiabilitatea KPPQ folosind un

eșantion de pacienți cu BP și un grup control de persoane sănătoase. Studiul a fost internațional, multicentric, observațional, transversal.

Pacienți cu BP consecutivi cu un diagnostic de BP (123) care au răspuns „Da” la întrebarea 10 a Chestionarului pentru simptome non-motorii (NMSQ), „Dureri inexplicabile (nu datorate condițiilor cunoscute)” (30) au fost incluși în acest studiu. Pentru acest studiu, s-a propus un eșantion de 300 de pacienți, luând în considerare atât variabilitatea potențială, cât și efectul autoevaluărilor durerii și al numărului de centre participante. Grupul de control a fost reprezentat de 150 de persoane sănătoase (raportul dintre pacienți: control = 2: 1), care au fost evaluate prin intermediul KPPQ.

Pentru fiecare participant, a fost calculat un „scor total” KPPQ (KPPQ-TS) prin însumarea numărului de răspunsuri „Da”. De asemenea, pentru a compara performanța KPPQ cu KPPS care a fost luată ca „standard de aur”, itemii KPPQ au fost grupați în domenii conform cu cei ai scalei KPPS. Atât pentru NMSQ, cât și pentru NMSS, prevalența diferitelor tipuri de durere a fost determinată de proporția de pacienți care răspund pozitiv la fiecare item (scor ≥ 1), considerând un scor de 0 ca absența simptomului.

Se prezintă datele de la 300 de pacienți și 150 de persoane sănătoase în funcție de vârstă și sex. Nu au existat diferențe semnificative între grupul de pacienți și cel de control în ceea ce privește vârsta (medie \pm SD: $64,86 \pm 10,54$ vs. $64,86 \pm 10,54$; $p = 0,90$), sexul (bărbați, 59,7% vs. 60%; $p = 0,95$), etnia ($p = 0,63$) și anii de educație ($14,11 \pm 3,99$ vs. $14,39 \pm 3,93$; $p = 0,33$). HY median al pacienților a fost de 2 (2 - 3; limite: 1-5) (Tabelul 9).

Tabelul 9 Prevalența tipurilor de durere conform Chestionarului King's pentru durerea din boala Parkinson KPPQ (reprodus după Martinez-Martin P, et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol.* 2018 Oct;25(10):1255-1261. doi: 10.1111/ene.13691 (109))

Itemii	KPPQ			KPPS	
	control	pacienți	p	pacienți	p
1. Durere la nivelul articulațiilor	77,33	78,67	0,75	81,33	0,046
2. Durere legată de organul intern	13,33	19,67	0,75	21,00	0,41
3. Dureri nespecifice generalizate în zona stomacului	11,33	19,00	0,096	17,67	0,43
4. Durere în interiorul corpului	19,33	32,33	0,039	31,67	0,77
5. Durere dischinetică	0	16,67	0,0004	17,00	0,86
6. Crampe dureroase într-o regiune în perioadele „off”	11,33	48,33	0,0001	32,67	0,0001
7. Durere generalizată „off”	0,67	24,67	0,0001	22,33	0,31
8. Durere asociată PLM sau RLS	14,67	32,67	0,0001	28,00	0,023
9. Durere în timp ce se întoarce în pat	18,67	48,33	0,0001	47,67	0,69
10. Durere la mestecat	4,67	6,67	0,40	6,67	1,0
11. Durere datorată măcinării dinților	6,00	6,00	1,00	5,67	0,74
12. Senzație de arsură în gură	5,33	3,00	0,22	2,67	0,65
13. Dureri arzătoare la membre	12,00	18,00	0,10	18,33	0,87
14. Durere cu caracter de înțepătură	22,00	42,33	0,0001	41,67	0,66
Domenii	Control	Pacienți	p	Pacienți	p
1. Durere musculo-scheletală	77,33	78,67	0,75	81,33	0,05
2. Durere cronică	30,00	40,00	0,003	40,00	1,0
3. Dureri legate de fluctuație	12,00	56,33	0,0001	44,00	0,0001
4. Dureri nocturne	28,67	57,33	0,0001	66,00	0,41
5. Durere oro-facială	14,00	13,00	0,71	13,33	0,76
6. Edem/umflare	23,33	31,67	0,009	30,33	0,54
7. Durere cu caracter de înțepătură	22,00	42,33	0,0001	41,67	0,65

La testarea concordanței testelor KPPQ și KPPS kappa a avut valori de la 0,56 (punctele 6 și 7 KPPQ) la 0,86 (punctul 14), cu 11 itemi (78,6%), atingând valori kappa mai

mari de 0,60 (concordanță substanțială). În general, „scorul total al prevalenței” KPPQ-TS și KPPS au afișat un nivel ridicat de concordanță (ICC = 0,88).

Tabelul 10 prezintă corelațiile KPPQ-TS cu alte scale pentru durere. În timp ce s-a găsit o corelație strânsă cu scorul total al KPPS ($r_s = 0,80$), coeficienții au fost slabi/moderați cu celelalte scale pentru durere ($r_s = 0,31-0,46$). Totuși, scorul total KPPS a arătat valori ale coeficientului de corelație ușor mai ridicate cu aceste evaluări ale durerii ($r_s = 0,47-0,50$)

Tabelul 10 Corelațiile scorului KPPQ (*reprodus după Martinez-Martin P, et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. Eur J Neurol. 2018 Oct;25(10):1255-1261. doi: 10.1111/ene.13691 (109)*)

	Instrument	Spearman t
Cu alte instrumente pentru cuantificarea durerii	Scorul total KPPS	0,80
	Durere VAS (frecvență/severitate)	0,31
	PDQ-8 Punctul 8	0,46
	Articol EQ-5D Durere/disconfort	0,32
Cu variabile legate de BP	SCOPA - Motor	0,42
	Scala simptomelor non-motorii	0,47
	Impresia clinică a indicelui de severitate	0,37
	Scala de somn a bolii Parkinson	0,57
	Chestionarul bolii Parkinson-8	0,56
	Scala Hoehn și Yahr	0,15
	Doza zilnică echivalentă de levodopa	0,24
Cu alte instrumente	HADS - Anxietate	0,45
	HADS - Depresie	0,43
	EQ-5D	-0,45

Acesta este primul studiu de validare a chestionarului KPPQ, ce cuantifică durerea la pacienții cu BP. Acest instrument de screening completat de către pacient a fost derivat din KPPS și permite declararea directă a durerii pe care fiecare pacient o experimentează. Analiza din acest articol a arătat că, atunci când KPPQ a fost aplicat grupului de pacienți și la grupul control, prevalența diferitelor tipuri de durere a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele așteptate, deoarece durerea este experimentată atât de pacienții vârstnici, cât și de cei cu BP. Cu toate acestea, atunci când au luat în considerare diferențele dintre KPPQ-TS, pacienții cu BP au declarat semnificativ mai multe simptome decât persoanele sănatoase. În ceea ce privește reproductibilitatea KPPQ, a existat o concordanță semnificativă pentru fiecare item din ambele aplicații ale KPPQ, cu excepția unei întrebări (5. Dureri dischinetice) și pentru KPPQ-TS. Aceste constatări duc la concluzia că KPPQ este un instrument cu reproductibilitate satisfăcătoare. La compararea KPPQ cu KPPS, au existat diferențe semnificative în proporția de răspunsuri pozitive pentru un singur element și un domeniu. Acest lucru poate fi explicat prin diferențele de formulare a articolului corespunzător din KPPQ (6. Crampe dureroase într-o regiune în perioadele „off”) și în KPPS (5. Durere într-o regiune în timpul distoniei „Off”). În caz contrar, a existat un acord semnificativ între prevalența KPPQ și KPPS pentru fiecare item, ceea ce sugerează că acestea sunt echivalente atunci când KPPS este utilizat ca instrument de screening. Au existat, de asemenea, un nivel ridicat de concordanță și o corelație puternică între scorurile totale pentru ambele instrumente (Tabel 11).

Tabelul 11 Potențialul de screening al tipurilor de durere folosind KPPQ și KPPS ca și referință (reprodus după Martinez-Martin P, et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol.* 2018 Oct;25(10):1255-1261. doi: 10.1111/ene.13691 (109))

Itemii	Sensibilitate	Specificitate	Valoare predictivă pozitivă	Valoare predictivă negativă	Acuratețe
1. Durere la nivelul articulațiilor	95,1%	92,9%	98,3%	81,3%	94,7%
2. Durere legată de organul intern	77,8%	95,8%	83,1%	94,2%	92,0%
3. Dureri nespecifice generalizate în zona stomacului	79,2%	93,9%	73,7%	95,5%	91,3%
4. Durere în interiorul corpului	75,8%	87,8%	74,2%	88,7%	84,0%
5. Durere dischinetică	66,7%	93,6%	68,0%	93,2%	89,0%
6. Crampe dureroase într-o regiune în perioadele „off”	90,8%	72,3%	61,4%	94,2%	78,3%
7. Durere generalizată „off”	70,1%	88,4%	63,5%	91,2%	84,3%
8. Durere asociată PLM sau RLS	85,7%	80,0%	73,5%	94,1%	87,3%
9. Durere în timp ce se întoarce în pat	91,6%	91,1%	90,3%	92,3%	91,3%
10. Durere la mestecat	80,0%	98,6%	80,0%	98,6%	97,3%
11. Durere datorată măcinării dinților	76,5%	98,2%	72,2%	98,6%	97,0%
12. Senzație de arsură în gură	75,5%	99,0%	66,7%	99,3%	98,3%
13. Dureri arzătoare la membre	65,5%	92,7%	66,7%	92,3%	87,7%
14. Durere cu caracter de înțepătură	92,8%	93,7%	91,3%	94,8%	93,3%
Domenii					
1. Durere musculo-scheletală	95,1%	92,9%	98,3%	81,3%	94,7%
2. Durere cronică	80,0%	86,7%	80,0%	86,7%	84,0%
3. Dureri legate de fluctuație	92,4%	72,2%	72,2%	92,4%	81,0%
4. Dureri nocturne	94,0%	89,4%	91,9%	92,4%	92,0%
5. Durere oro-facială	85,0%	98,1%	87,2%	97,7%	96,3%
6. Edem/umflare	79,1%	89,0%	75,8%	90,7%	86,0%
7. Durere cu caracter de înțepătură	92,8%	93,3%	91,3%	94,8%	93,3%

Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore JB, Antonini A, Odin P, Pal S, Sophia R, Carroll C, Martino D, Falup-Pecurariu C, Kessel B, Andrews T, Paviour D, Trenkwalder C, Chaudhuri KR; EUROPAR & MDS Non-Motor PD Study Group Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov 8;6(1):57-64. doi: 10.1002/mdc3.12694. (124)

Introducere

Tulburările de somn și durerea sunt simptomele non-motorii predominante ale bolii Parkinson, fiind prezente de la stadiul prodromal până la cel paliativ al BP (96,117,125–

127). Tulburările de somn afectează 60-98% dintre pacienții cu BP (128–130). Depresia, anxietatea, problemele cognitive, stresul și somnolența în timpul zilei sunt rezultatul tulburărilor de somn din BP, având astfel un impact negativ asupra calității vieții pacienților (131,132).

Prin folosirea scalei King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) (133), durerea a fost subdivizată formal în mai multe categorii. Cercetările anterioare au arătat că prevalența durerii este de 68-81% la pacienții cu BP (134–136). Aceasta se poate manifesta în mai multe modalități, cum ar fi: durere musculo-scheletală (41-89%), distonică (15-17%), radicular-neuropatică (27-32%) și durerea centrală (4-22%) (114,125,134–139). În plus, 35% dintre pacienții cu BP sunt afectați de două tipuri de durere, iar 10% de trei și 2% de patru tipuri (136). Astfel, durerea poate deveni invalidantă la unii pacienți cu BP și le poate afecta capacitatea de a desfășura activitățile din viața de zi cu zi (activities of daily living - ADL) (135,140), având un impact negativ asupra calității vieții (122,141,142). În ciuda impactului negativ al acestui simptom non-motor, durerea rămâne adesea subdiagnosticată și nedeclarată de către pacienți (143). Pacienții cu BP ce prezintă și durere au o calitate a somnului mai slabă și mai multe tulburări de somn decât pacienții fără durere. Folosind Parkinson's Disease Sleep Scale-Version 2 (PDSS-2) și KPPS (144), studiul de față urmărește influența tipurilor de durere asupra calității somnului la pacienții cu BP, dar și relațiile între tulburările de somn la aceștia și diferiți factori precum: anxietatea, depresia, complicațiile motorii și calitatea vieții.

Trei sute de pacienți cu BP consecutivi au fost evaluați cu PD Sleep Scale-Version 2 (PDSS-2), King's PD Pain Scale (KPPS), King's PD Pain Questionnaire (KPPQ), Visual Analog Scales for Pain (VAS-Pain), și Scala pentru depresie și anxietate în spital. Aceștia au fost recrutați din nouă centre pentru tulburări de mișcare din UK (opt) și România (unul) din august 2013 până în februarie 2016. În lotul de studiu, majoritatea au fost bărbați (59,7%), predominant caucazieni (84,8%). Stadiul HY median a fost 2 (limite 1-5). Alte date descriptive ale eșantionului sunt afișate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Caracteristicile descriptive ale eșantionului (reprodus după Martinez-Martin P et al. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov 8;6(1):57-64. doi: 10.1002/mdc3.12694. (124))

	Medie	DS	Minim	Maxim
Vârsta	64,86	10,54	29	88
Vârsta la debutul BP	59,49	11,15	29	83
Durata PD	5,23	4,83	0	22
Numărul anilor de școală	14,11	3,99	0	24
LEED	587,18	464,15	0	2620
SCOPA-Motor				
Evaluare motorie	9,57	5,43	0	30
Activități de zi cu zi	5,71	3,46	0	18
Complicații motorii	2,13	2,64	0	11
Scor total	17,41	9,27	1	48
NMS-scale				
Cardiovascular	2,31	3,45	0	24
Somn/oboseală	12,45	10,22	0	48
Dispoziție/Apatie	9,66	13,85	0	72
Percepție/halucinații	1,42	3,61	0	24
Atenție/ memorie	5,8	7,77	0	36
Gastrointestinal	5,32	6,47	0	36
Urinar	8,02	8,86	0	36
Funcție sexuală	2,48	5,07	0	24
Altele	10,91	7,88	0	40
Scor total	58,37	42,61	0	235
CISI-PD				
Afectare motorie	2,51	1,16	0	5
Dizabilitate	2,17	1,16	0	5
Complicații motorii	0,69	0,96	0	4
Scor total	6,79	3,71	0	16
HADS				
Anxietate	6,62	4,39	0	19
Depresie	5,45	3,82	0	18
Index EQ-5D	0,57	0,27	-0,15	1
Index PDQ-8	27,67	20,25	0	93,75

Pentru PDSS-2, scorul total mediu a fost de $18,57 \pm 10,89$ (interval 0-51), în timp ce scorurile medii pentru KPPS au fost $22,85 \pm 19,45$ (0-102) și $3,96 \pm 2,56$ (1-12) pentru KPPQ, iar pentru VAS-Pain au fost $32,78 \pm 24,40$ (0-100). Tabelul 13 prezintă ratele de prevalență pentru fiecare problemă de somn evaluată de PDSS-2; 99,3% din eșantion a fost afectat de cel puțin o problemă de somn.

Tabelul 13 Prevalența tulburărilor de somn, evaluată cu PDSS-2 (Scala pentru somn în Boala Parkinson –Versiunea 2) (reprodus după Martinez-Martin P et al. *Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 8;6(1):57-64. doi: 10.1002/mdc3.12694. (124)*)

Item		Prevalență
1	Calitate slabă a somnului	71,7%
2	Dificultăți de a adormi	45,0%
3	Dificultăți de a rămâne adormit	66,0%
4	Neliniștea picioarelor sau a brațelor noaptea	53,3%
5	Nevoia de a mișca mâinile și picioarele	46,2%
6	Coșmaruri noaptea	41,3%
7	Halucinații tulburătoare noaptea	15,3%
8	Treziri frecvente pentru a urina	85,0%
9	Disconfort și imobilitate pe timpul nopții	54,7%
10	Durere a mâinilor sau a picioarelor	50,2%
11	Crampe musculare în mâini și picioare	54,2%
12	Postură dureroasă dimineața	44,1%
13	Tremor în timpul nopții	48,2%
14	Oboseală și somnolență după trezire dimineața	72,0%
15	Sforăit sau dificultăți ale respirației	25,0%
	Total	99,3%

PDSS-2 s-a corelat moderat sau puternic cu domeniile KPPS ce evidențiază durerile legate de fluctuații ($rS = 0,34$), durerile nocturne (0,52), edemul, durerile legate de edem/umflare (0,31) și durerile radiculare (0,32), deasemenea cu scorul total KPPS (0,57) care a prezentat corelație slabă cu domeniile KPPS rămase ($rS = 0,20-0,28$). În mod similar, corelațiile cu KPPQ (0,57) și VAS-Pain (0,35) au fost moderate până la înalte. Acești

coeficienții au fost ușor modificați doar în analiza corelației parțiale a scorurilor totale (KPPS, 0,51; KPPQ, 0,52; și VAS-Pain, 0,31). Când componenta „Durere din PDSS-2” a fost exclusă din scorul total PDSS-2, toți coeficienții de corelație cu scorurile totale au scăzut. Mai mult, cele două evaluări legate de calitatea vieții (QoL) au arătat corelație de la moderată până la ridicată cu cele trei scale privind durerea din studiu: -0,45 până la -0,60 pentru EQ-5D-3L și 0,42 până la 0,59 pentru PDQ-8. Tabelul 14 prezintă rezultatele a șase modele de regresie liniară multiple. În analizele folosind KPPS și KPPQ, durerea s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor al tulburărilor de somn evaluate de PDSS-2 ($p < 0,001$); cu toate acestea, în analiza utilizând VAS-durerea, depresia și apoi anxietatea au fost cei mai buni predictorii ai acestor probleme de somn ($p < 0,001$). Cu toate acestea, atunci când domeniul „durerea PDSS-2” a fost exclus, depresia și tulburările urinare au fost primul și al doilea factor determinant ca importanță în modelele cu KPPS și KPPQ, în timp ce nu au existat modificări în cele ale modelului VAS-Durerea (Tabelul 14).

Tabelul 14 Modele de regresie liniară multiple ale PDSS-2 folosind măsurători ale durerii HADS-Anxietate, Scala pentru depresie și anxietate în spital-anxietate; HADS-Depresie, Scala pentru depresie și anxietate în spital-depresie; KPPS, Scala King pentru durere în boala Parkinson; NMSS, Scara simptomelor nonmotorii; PDSS-2, scara de somn a Bolii Parkinson - versiunea 2; SCOPA-Motor, scale impactului Bolii parkinson-Motorii; VAS-Durere, Scara analogică vizuală – pentru durere (*reprodus după Martinez-Martin P et al. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 8;6(1):57-64. doi: 10.1002/mdc3.12694. (124)*)

Model de regresie multiplă liniară folosind KPPS										
	PDSS-2 Scor total					PDSS-2 Scor total fără domeniul durere				
	Coeff	SE	t	p	Beta	Coeff	SE	T	p	Beta
HADS-Anxiety	0.48	0.14	3.44	0.001	0.19	0.41	0.12	3.51	0.001	0.21
HADS-Depression	0.74	0.17	4.47	<0.001	0.26	0.53	0.14	3.84	<0.001	0.23
NMSS Urinary Domain	0.21	0.06	3.81	<0.001	0.17	0.22	0.05	4.63	<0.001	0.22
KPPS	0.16	0.03	5.25	<0.001	0.29	0.08	0.03	2.98	0.003	0.17
Constant	2.87	3.23	0.89	0.375		5.24	0.83	6.30	<0.001	
<i>F=41.52, p<0.0001; Adj. R-squared=0.49</i>					<i>F=33.90, p<0.0001; Adj. R-squared=0.44</i>					
Model de regresie multiplă liniară folosind KPPQ										
	PDSS-2 Scor total					PDSS-2 Scor total fără domeniul durere				
	Coeff	SE	t	p	Beta	Coeff	SE	t	p	Beta
HADS-Anxiety	0.47	0.14	3.40	0.001	0.19	0.39	0.12	3.39	0.001	0.20
HADS-Depression	0.72	0.16	4.39	<0.001	0.25	0.52	0.14	3.79	<0.001	0.23
NMSS Urinary Domain	0.21	0.06	3.79	<0.001	0.17	0.21	0.05	4.59	<0.001	0.22
KPPQ	1.24	0.22	5.53	<0.001	0.29	0.72	0.19	3.87	<0.001	0.21
Constant	4.27	1.04	4.10	<0.001		4.40	0.87	5.08	<0.001	
<i>F=42.29, p<0.0001; Adj. R-squared=0.49</i>					<i>F=35.43, p<0.0001; Adj. R-squared=0.45</i>					
Model de regresie multiplă liniară folosind VAS-Durere										
	PDSS-2 Scor total					PDSS-2 Scor total fără domeniul durere				
	Coeff	SE	T	p	Beta	Coeff	SE	t	p	Beta
SCOPA-Motor Complic.	0.60	0.21	2.88	0.004	0.14	0.50	0.17	2.98	0.003	0.15
HADS-Anxiety	0.56	0.14	3.90	<0.001	0.23	0.47	0.12	3.96	<0.001	0.24
HADS-Depression	0.74	0.17	4.29	<0.001	0.26	0.54	0.14	3.86	<0.001	0.24
NMSS Gastrointestinal	0.21	0.08	2.44	0.015	0.12	0.15	0.07	2.18	0.030	0.11
NMSS Urinary Domain	0.24	0.06	4.07	<0.001	0.19	0.23	0.05	4.84	<0.001	0.23
VAS-Pain	0.04	0.02	2.03	0.043	0.10					
Constant	5.50	1.07	5.13	<0.001		5.41	0.88	6.18	<0.001	
<i>F=35.40, p<0.0001; Adj. R-squared=0.45</i>					<i>F=31.67, p<0.0001; Adj. R-squared=0.42</i>					

A fost explorat și un model suplimentar de regresie liniară multiplă, utilizând modalitățile durerii din KPPS ca predictorii ai PDSS-2. În acest model, doar durerile nocturne ($p < 0,001$; $\beta = 0,38$) și musculo-scheletice ($p = 0,003$; $\beta = 0,15$) au fost determinanți semnificativi ai tulburărilor generale de somn (Tabelul 15).

Tabelul 15 Tipurile de durere din KPPS utilizate ca predictorii ai PDSS-2 folosind un model de regresie liniară multiplă. Abrevieri: KPPS, Scala King pentru durere în boala Parkinson; PDSS-2, Scala de somn a Bolii Parkinson - versiunea 2 (*reprodus după Martinez-Martin P et al. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 8;6(1):57-64. doi: 10.1002/mdc3.12694. (124).*)

PDSS-2 total score	Model de regresie multiplă liniară folosind tipurile de durere KPPS					PDSS-2 Scor total fără domeniul durere				
	PDSS-2 Scor total					PDSS-2 Scor total fără domeniul durere				
	Coef	SE	t	p	Beta	Coef	SE	t	P	Beta
Musculoskeletal Pain	0.41	0.14	2.99	0.003	0.15	0.28	0.12	2.44	0.015	0.13
Chronic Pain	0.18	0.12	1.55	0.122	0.09	0.13	0.10	1.33	0.184	0.08
Fluctuation-related Pain	0.14	0.08	1.86	0.064	0.10	0.12	0.07	1.80	0.073	0.11
Nocturnal Pain	0.71	0.11	6.40	<0.001	0.35	0.47	0.09	4.96	<0.001	0.29
Oro-facial Pain	0.21	0.26	0.79	0.427	0.04	0.18	0.22	0.80	0.422	0.04
Discoloration, Oedema/SP	0.23	0.15	1.52	0.128	0.08	0.15	0.13	1.20	0.232	0.07
Radicular Pain	0.32	0.17	1.93	0.054	0.10	0.19	0.14	1.26	0.210	0.07
Constant	10.50	0.97	10.82	<0.001		9.65	0.83	11.67	<0.001	
<i>F=22.13, p<0.0001; Adj. R-squared=0.33</i>					<i>F=14.13, p<0.0001; Adj. R-squared=0.24</i>					

În conformitate cu constatările anterioare, aproape toți pacienții din acest eșantion (99,3%) au declarat că au cel puțin o tulburare de somn conform PDSS-2, confirmând prevalența ridicată a acestui simptom non-motor în BP (128). În studiul nostru aceste probleme au fost nocturina (85,0%), oboseală/somnolență la trezire (72,0%) și calitate slabă a somnului (71,7%). Cu toate acestea, PDSS-2 nu a fost niciodată folosit pentru a analiza prevalența tulburărilor de somn în BP și, prin urmare, rezultatele noastre nu pot fi comparate în prezent cu alte studii. De exemplu, problemele legate de „Durerea din PDSS-2” au arătat rate de prevalență de 44,1 până la 54,2%, dar, după cunoștințele noastre, datele care cuprind o combinație similară de itemi nu au fost explorate anterior. O limitare a acestui studiu este includerea doar a pacienților care suferă de cel puțin o formă de durere și, prin urmare, constatările acestea nu pot fi generalizate.

Pe de altă parte, este foarte bine cunoscut faptul că durerea poate interfera cu somnul. Mai exact, s-a demonstrat că durerea în BP este legată de o calitate mai slabă a somnului (145,146) conform PDSS-2. Mai mult, scorul PDSS-2 a fost moderat sau puternic corelat cu scorurile KPPS, VAS-Durere și KPPQ. Deoarece aceste valori ale coeficientului au fost ușor modificate la ajustarea în funcție de vârstă, durata PD, examenul motor și LEDD, rezultatele acestui studiu sugerează că aceste variabile legate de BP nu se asociază semnificativ cu

impactul durerii asupra somnului nocturn. În mod similar, Beiske și colab. au constatat că durerea nu a fost asociată cu vârsta, durata bolii sau severitatea bolii (125).

Tulburările de somn și durerea sunt factori semnificativi în viața pacienților, după cum demonstrează corelațiile moderate până la înalte ale PDSS-2, KPPS, KPPQ și VAS-Durere atât cu EQ-5D-3L, cât și cu PDQ-8, utilizate în acest studiu. Când s-a luat în considerare doar „Durerea în PDSS-2”, au existat corelații moderate cu întrebarea durerii/disconfortului EQ-5D-3L și cu itemul 8 al PDQ-8, constatări ce sunt în conformitate cu studiile anterioare care au identificat că durerea este un factor determinant al calității vieții (147).

În concluzie, rezultatele acestui studiu arată că (1) tulburările de somn ar putea afecta majoritatea pacienților cu BP; (2) durerea prezintă o asociere moderată cu severitatea tulburărilor de somn; (3) tulburările de somn pot fi influențate mai mult de anumite subtipuri de durere.

Rota S, Boura I, Batzu L, Titova N, Jenner P, Falup-Pecurariu C, Chaudhuri KR. 'Dopamine agonist Phobia' in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. Expert Rev Neurother. 2020 Sep;20(9):953-965. doi: 10.1080/14737175.2020.1806059 (148)

Agoniștii dopaminergici (AD) sunt folosiți pe scară largă pentru tratamentul simptomelor motorii ale bolii Parkinson, efectele lor terapeutice fiind documentate în urma a numeroase studii clinice. Cu toate acestea, posibilele efecte adverse induse de această clasă de medicamente pot constitui un motiv de îngrijorare pentru pacienți și pentru clinicieni. Pentru prima dată în literatura de specialitate, această trecere în revistă extensivă (review) aduce în discuție conceptul de “fobie de agoniști dopaminergici” care poate fi identificată la anumiți medici care recomandă pacienților doze reduse de AD. Un concept asemănător a fost descris și referitor la folosirea levodopei – “fobia de levodopa”, aceasta fiind caracterizată de o teamă nejustificată de efectele adverse pe care le-ar putea provoca levodopa și de încercarea de a evita acest tratament, care este uneori absolut necesar pentru pacienții cu BP (149), (150). În contextul “medicinii personalizate” – în cadrul căreia se încearcă adaptarea opțiunilor terapeutice la nevoile individuale ale fiecărui pacient în parte (151) – fobia de agoniști dopaminergici se datorează încercării de a evita efectele adverse frecvente ale AD, respectiv somnolența diurnă excesivă, hipotensiunea ortostatică, edemele periferice sau tulburările

comportamentale (precum tulburările de control al impulsurilor) (152). Pe de altă parte, efectele benefice ale AD asupra BP sunt semnificative, nu doar asupra simptomelor motorii, cât și a celor non-motorii (153), (154).

Acest studiu analizează efectele clinice ale fiecărui agonist dopaminergic în parte asupra simptomelor non-motorii în vederea depășirii “fobiei de AD” și a utilizării raționale, bazată pe dovezi, a acestei clase de medicament. Studiul însumează evidențele de cel mai înalt nivel bazate pe criteriile Societății de Tulburări de Mișcare (Movement Disorders Society – MDS) și pe studiile de specialitate, pentru a oferi o nouă perspectivă asupra medicinei personalizate în conformitate cu simptomele (în special cele non-motorii) ale pacientului cu BP. Recomandările sunt clasificate în funcție de nivelul de evidență (1-3) și de modul cel mai adecvat de utilizare în simptomele non-motorii vizate.

Agoniștii dopaminergici discutați sunt pramipexol (referitor la tulburările de dispoziție – depresia și anhedonia – și la alterarea comportamentului somnului REM), ropinirol (în raport cu tulburările de dispoziție – depresia, apatia și tulburările de somn), piribedil (în raport cu depresia, apatia, cogniția și somnolența diurnă excesivă), rotigotina platură transdermic (în raport cu tulburările de somn, tulburările de dispoziție – depresia și apatia, tulburările urinare și durerea) și apomorfina (în raport cu depresia și apatia, halucinații, funcția cognitivă, sindromul picioarelor neliniștite și durerea).

Mesajele-cheie aduse în discuție sunt următoarele: pramipexol poate fi utilizat în mod eficient pentru tratamentul simptomelor depresive, cu potențial rol de ameliorare a alterării comportamentului somnului REM; ropinirol poate fi benefic în tratamentul depresiei și posibil al apatiei; piribedil poate fi folosit pentru ameliorarea apatiei, fără riscul de a exacerba somnolența diurnă excesivă; rotigotina este utilă pentru îmbunătățirea tulburărilor de somn, inclusiv a sindromului picioarelor neliniștite, iar apomorfina ar avea roluri importante de ameliorare a simptomelor nocturne implicate în perturbarea somnului, sindromul picioarelor neliniștite, noctură, dar și de control al anhedoniei și al tulburărilor de dispoziție. Efectele benefice ale agoniștilor dopaminergici asupra simptomelor non-motorii sunt sintetizate în Figura 6.

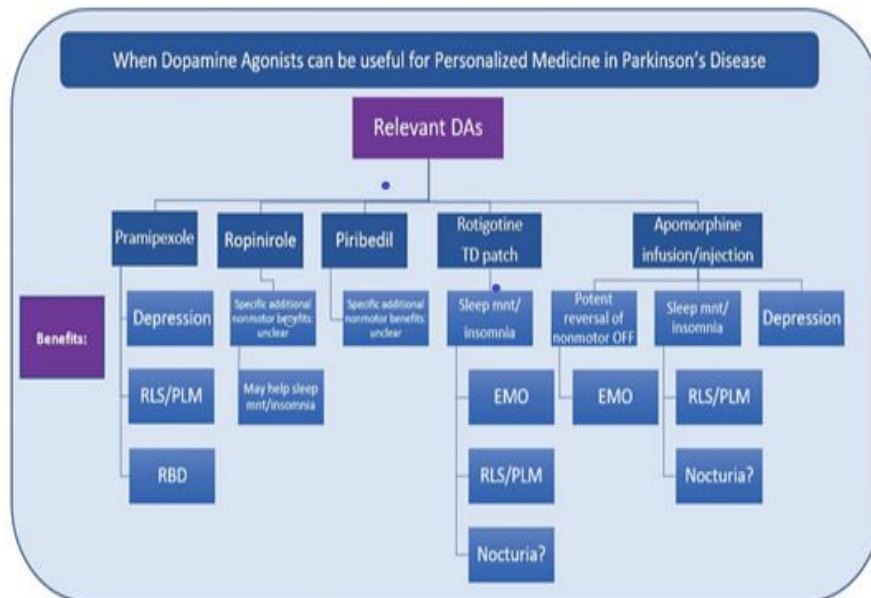


Figura 6 Rolul agoniștilor dopaminergici pentru abordarea personalizată a tulburărilor non-motorii în Boala Parkinson (reprodus după Rota S, et al. 'Dopamine agonist Phobia' in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother.* 2020 Sep;20(9):953-965. (148))

Tabelul 16 Cauzele posibile ale “fobiei de agoniști dopaminergici” și posibilele efecte la pacienții cu Boală Parkinson (reprodus după Rota S, et al. 'Dopamine agonist Phobia' in *Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. Expert Rev Neurother. 2020 Sep;20(9):953-965. (148)*)

Dopamine agonist	Possible perceived causes of phobia	Possible detrimental effects of phobia
Pramipexole	<ul style="list-style-type: none"> • ICD (e.g. compulsive gambling) • Somnolence 	<ul style="list-style-type: none"> • Underuse in depressed or apathetic PD as mono or adjunctive therapy • Some RBD patients may benefit
Ropinirole	<ul style="list-style-type: none"> • ICD (e.g. hypersexuality) • Somnolence 	<ul style="list-style-type: none"> • NA
Rotigotine TD patch	<ul style="list-style-type: none"> • Skin reaction • Poor motor efficacy compared to oral therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • Underuse in patients with a range of sleep dysfunction as targeted therapy (as in text) • Underuse in patients with fluctuation related pain or problematic EMO
Apomorphine injection/infusion	<ul style="list-style-type: none"> • Skin nodule • Needlephobia • Invasive 	<ul style="list-style-type: none"> • Underuse for rapid recovery from motor and nonmotor off periods • Infusion underused in PD with depression

În concluzie, “fobia de agoniști dopaminergici” poate fi frecventă în rândul medicilor neurologi. Recomandările experților în domeniu care au contribuit la realizarea acestui studiu sunt de a încuraja abordarea medicinei personalizate, în vederea limitării acestei fobii. Pentru a aplica în mod rațional principiile acestei strategii a medicinei personalizate, medicul trebuie să țină cont de profilul simptomelor non-motorii ale fiecărui pacient și de avantajele pe care le prezintă fiecare AD, având în vedere recomandarea dozei minime eficiente și monitorizând atent efectele adverse.

Rizos A, Sauerbier A, Falup-Pecurariu C, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P, Kessel B, Henriksen T, Silverdale M, Durner G, Ray Chaudhuri K; EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group. Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):875-879. doi: 10.1007/s00702-020-02168-0 (155)

Agoniștii dopaminergici (AD) și-au dovedit eficiența în ameliorarea simptomelor motorii și non-motorii ale Bolii Parkinson, aceste efecte benefice fiind dovedite în diverse trial-uri clinice

(156), (157). Au fost dezvoltate formule cu durată de acțiune scurtă, dar și cu durată de acțiune lungă, acestea din urmă fiind asociate cu mai puține efecte adverse motorii și cu o complianță mai bună la tratament (158). Una dintre complicațiile frecvente ale administrării agonistilor dopaminergici este tulburarea de control al impulsurilor (impulse control disorders – ICD), care a fost studiată, împreună cu gradul de tolerabilitate, și la formulele cu durată lungă de acțiune (159). Conform unui studiu anterior ”Agonist immediate and prolonged release Impulse Control Evaluation (DAICE)” – frecvența ICD s-a dovedit a fi mai puțin semnificativă la administrarea transdermică (TD) a rotigotinei (159). Cu toate acestea, datele despre tolerabilitatea AD sunt sumare și există controverse referitoare la administrarea acestora pe termen lung la pacienții vârstnici. Până la momentul prezentului studiu nu au fost conduse studii care să investigheze dacă AD cu durată lungă de acțiune sau cei cu administrare transdermică sunt mai bine tolerați la pacienții vârstnici, majoritatea trial-urilor clinice excluzând această categorie de pacienți din loturile de studiu. Acest fapt are o importanță cu atât mai mare cu cât incidența BP în rândul populației vârstnice a crescut și se estimează că va crește în viitor. Studiul de față oferă rezultatele gradului de tolerabilitate al agonistilor dopaminergici non-ergot administrați pe o perioadă de minim 6 luni, conform analizei bazei de date a studiului DAICE.

Material și metode

Acest studiu a analizat informațiile înregistrate în cursul studiului DAICE, care a inclus date medicale retrospective observaționale și investigații prospective bazate pe examinările clinice ale pacienților cu BP cu vârste diferite, aflați în diverse stadii ale BP, care erau în tratament sau la care s-a inițiat agonist dopaminergic – în special formulele cu eliberare prelungită (prolonged release – PR), orale sau transdermic. Pentru componenta retrospectivă, s-au folosit datele înregistrate referitoare la efectele adverse ale AD, iar pentru componenta prospectivă, toți pacienții în tratament cu AD au fost ulterior examinați clinic și intervievați referitor la gradul de tolerabilitate al AD. Acest studiu a inclus 8 centre europene (din Marea Britanie, Spania, Danemarca și România) care aparțin grupului EUROPAR, o colaborare Europeană de cercetare a simptomelor Non-motorii în cadrul Bolii Parkinson și a Grupului de Studiu al Simptomelor Non-Motorii în Boala Parkinson, dezvoltat de Societatea de Tulburări de Mișcare (Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group). Au fost incluși 425 de pacienți cu BP în tratament cu AD cu durată de acțiune scurtă sau prelungită. Pacienții au fost clasificați ca fiind tineri (<75 de ani) sau vârstnici (≥ 75 de ani). Au fost înregistrate date

privitoare la caracteristicile demografice, durata bolii, istoricul de administrare al AD (doză și durată), întreruperea administrării tratamentului cu AD și motivele care au condus la această decizie, durata administrării curente de AD, folosirea concomitentă a altor medicamente antiparkinsoniene și comorbiditățile. Tolerabilitatea a fost evaluată pe baza criteriilor lui Shulman, respectiv menținerea tratamentului pentru o durată de minim 6 luni clasează acel tratament ca fiind “tolerat” (160). Din totalul de 425 de pacienți înrolați în cele 8 centre, 60.9% au fost de sex masculin, vârsta medie fiind de 68.3 ani iar durata medie de evoluție a BP a fost de 7.5 ani. Mai mult de jumătate dintre pacienți (68.5%) au fost considerați a fi tineri. S-a înregistrat o tolerabilitate de 84.4% pentru pacienții aflați în tratament cu rotigotină (RTG), 92.3 % pentru cei tratați cu ropinirol (ROP-XL) și 94.1% pentru cei tratați cu pramipexol (PPX-PR). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative referitor la ratele de tolerabilitate la pacienții tineri vs. vârstnici pentru cele 3 categorii de AD, așa cum se poate observa în figura 7.

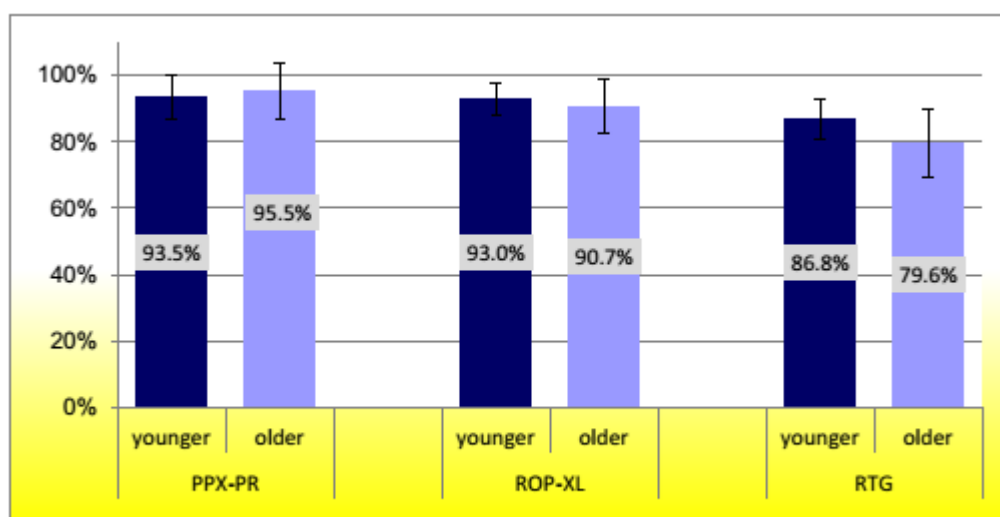


Figura 7 Ratele de tolerabilitate ale agoniștilor dopaminergici la pacienții sub 75 de ani și peste 75 de ani (reprodus după Rizos A et al. *Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. J Neural Transm (Vienna).* 2020 Jun;127(6):875-879. (155)

Tabelul 17 Ratele de tolerabilitate ale agoniștilor dopaminergici la pacienții sub 75 de ani și peste 75 de ani și dozele medii administrate (reprodus după Rizos A et al. *Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):875-879. (155)*)

	PPX-PR	ROP-XL	RTG
Tolerability (total group)	94.1%	92.3%	84.4%
Mean dose total group	2.9 mg	12.5 mg	8.4 mg
Mean dose (<75 years)	3.2 mg	13.7 mg	8.8 mg
Mean dose (≥75 years)	2.3 mg	9.2 mg	7.8 mg

PPX-PR pramipexole prolonged release, ROP-XL ropinirole extended release, RTG rotigotine

Există o multitudine de cauze pentru întreruperea tratamentului cu agoniști dopaminergici, atât la pacienții mai tineri, cât și la cei mai în vârstă, așa cum se poate vedea în Tabelul de mai jos.

Tabelul 18 Cauzele principale de întrerupere a tratamentului cu agoniști dopaminergici (reprodus după Rizos A et al. *Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):875-879. (155)*)

Age range	PPX-PR (N=76)		ROP-XL (N=165)		RTG (N=183)	
	<75 years (N=52)	≥75 years (N=24)	<75 years (N=117)	≥75 years (N=48)	<75 years (N=122)	≥75 years (N=61)
Skin reaction (%)	NA	NA	NA	NA	9.8	4.4
Lack of effect (%)	0	0	1.8	0	5.5	3.8
Somnolence (%)	0	1.3	1.2	0.6	0.5	0.5
Hallucinations (%)	1.3	2.6	2.4	1.8	1.1	1.1
Confusion (%)	0	1.3	1.2	0.6	0.5	1.6
ICD (%)	0	2.6	3.6	1.2	1.6	0.5

PPX-PR pramipexole prolonged release, ROP-XL ropinirole extended release, RTG rotigotine, ICD impulse control disorder, N number, DA dopamine agonists

Acest studiu observațional oferă informații referitoare la tolerabilitatea AD din practica medicală reală. Rezultatele obținute prin acest studiu indică faptul că AD cu durată lungă de acțiune sunt bine tolerați indiferent de vârsta pacientului, neobservându-se diferențe semnificativ statistice referitor la tolerabilitate între grupele de vârstă sau între cele trei categorii de medicamente administrate.

Gradul de tolerabilitate este bun, comparând și cu datele studiilor precedente (160). Cu toate acestea, trebuie ținut cont și de câteva limite ale studiului derivate din metodologia de studiu aleasă. Informațiile culese în acest studiu observațional sunt din viața și practica medicală reală, existând limite metodologice referitoare la compararea efectelor adverse (ex. numărul diferit al pacienților în brațele de tratament). Cu toate acestea, prin acest studiu au fost analizate pentru prima dată informații importante referitoare la tolerabilitatea AD în cadrul unei colaborări multicentrice, iar punctul forte al acestui studiu rezidă din faptul că a fost inclusă grupa de pacienți cu BP vârstnici (≥ 75 de ani) care, de obicei, este exclusă în trial-urile clinice. Mai mult decât atât, a fost un studiu observațional open-label a practicii clinice reale. Concluziile acestui studiu susțin că AD cu durată lungă de acțiune și AD cu administrare transdermică sunt bine tolerați la pacienții vârstnici cu BP fără demență, deși reacțiile adverse dermatologice ar putea limita utilizarea acestora. Pornind de la constatările referitoare la tolerabilitatea bună a AD la pacienții vârstnici, medicii neurologi practicieni pot aborda conceptul medicinei personalizate în managementul BP la această categorie de pacienți, prin administrarea tratamentului cu AD, ținând cont de indicațiile și reacțiile adverse cel mai frecvent observate în rândul fiecărui AD în parte.

I.1.6. Scale de evaluare a tulburărilor non-motorii

van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. Acta Neurol Scand. 2021;143(1):3–12 (161)

The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use (1)

Scala de simptome non-motorii (NMSS) (2) a fost publicată pentru prima dată în 2007, în urma mai multor studii internaționale de validare, în perioada în care cercetarea și practica clinică erau concentrate în mare măsură pe caracteristicile motorii (3), simptomele non-motorii (SMN) fiind frecvent nerecunoscute (4). Întrucât există o gamă largă de simptome non-motorii în boala Parkinson, scala NMSS a fost elaborată pentru a surprinde toate aceste aspecte, fiind ca o continuare a scalei de screening Non-Motor Symptoms Questionnaire. NMSS are un total de 30 de simptome non-motorii grupate în nouă domenii: cardiovasculare și căderi, somn/fatigabilitate, dispoziție/apatie, probleme de percepție, atenție/memorie, gastrointestinal, urinar, sexual și diverse (acesta din urmă acoperind domenii precum durere, miros, schimbare de greutate și hiperhidroză), intervalul de timp acoperit fiind ultima lună. Scorul se calculează astfel: se multiplică severitatea (scor 0-3) cu frecvența (scor 1-4) pentru fiecare întrebare (2). Intervalul pentru scorurile totale NMSS este 0-360, iar publicația originală a confirmat prevalența ridicată a SNM în toate fazele BP.

În cele ce urmează rezumăm datele globale de validare/utilizare clinică pentru NMSS și discutăm cele mai relevante studii care folosesc NMSS ca instrument de măsurat, evidențiind contribuția acestei scale la detectarea NMS în BP.

Validare

Studiul de validare original al NMSS a avut 242 de pacienți cu BP înrolați din Europa, Japonia și SUA (vârsta medie $67,2 \pm 11$ ani, durata bolii $6,4 \pm 6,0$ ani) și a prezentat un scor mediu NMSS de $56,5 \pm 40,7$ (interval: 0-243), fără efecte de podea și tavan pentru scorul total NMSS (2), ipoteze de scalare satisfăcătoare și consistență internă bună pentru majoritatea domeniilor. Studiul test-retest a arătat reproductibilitate satisfăcătoare ($ICC > 0,80$) pentru toate domeniile, cu excepția cardiovascular ($0,45$). A doua validare internațională (411 Pacienți cu BP din 10 țări de pe trei continente) a confirmat că scala în ansamblu nu are efecte de podea sau tavan și prezintă proprietăți clinimetrice robuste în ciuda naturii sale multidimensionale.

Rezultate similare au fost observate într-o cohortă chineză și în două studii de validare suplimentare (Tabelul 19) (5), deși anumite domenii NMSS au proprietăți mai puțin favorabile în ceea ce privește efectul de podea și tavan.

Tabel 19 – date de validare pentru Non Motor Symptoms Scale (modificat după van Wamelen DJ, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. Acta Neurol Scand. 2021;143(1):3–12 (161))

Studiu	Corelația item total (Cronbach alpha)				Corelația domeniu – scor total			Test – Retest	
	Chaudhuri et al 2007	Martinez-Martin et al 2009	Wang et al 2009	Cervantes-Arriaga et al 2010	Cova et al 2017	Chaudhuri et al 2007	Martinez-Martin et al 2009	Wang et al 2009	Koh et al 2012
Țara	Europa USA Japonia	Brazilia India Japonia Venezuela Europa	China	Mexic	Italia	Europa USA Japonia	Brazilia India Japonia USA Venezuela Europa	China	Korea
Număr de pacienți	242	411	126	150	1	242	411	126	102
Cardiovascular		(0,53)		NA	0,35	0,45	0,72		0,58
Amețală	0,46	0,43	0,30			0,53	0,68	0,28	
Leșin			0,09			0,49	0,84	1	
Somn/fatigabilitate		(0,58)		0,86	0,80	0,92	0,77		0,70
Somnolență diurnă	0,32	0,26	0,51			0,85	0,75	0,94	
Fatigabilitate	0,47	0,45	0,61			0,95	0,70	0,69	
Inițierea somnului	0,36	0,40	0,61			0,87	0,65	0,86	
Picioare neliniștite	0,47	0,34	0,44			0,74	0,62	0,84	
Dispoziție/apatie		(0,85)		0,35	0,71	0,93	0,91		0,76
Pierderea interesului	0,65	0,67	0,62			1	0,81	0,78	
Pierderea motivației	0,68	0,68	0,55			0,50	0,77	0,83	
Nervozitate	0,61	0,55	0,50			0,88	0,70	1	
Tristețe	0,62	0,65	0,61			0,90	0,89	0,87	
Dispoziție plăcută	0,62	0,56	0,65			0,62	0,70	0,82	
Anhedonie	0,65	0,70	0,58			0,82	0,63	0,70	
Perceptual		(0,45)		0,25	0,32	0,83	0,71		0,77
Halucinații	0,37	0,31	0,22			0,77	0,85	1	
Deziluzii	0,44	0,27	0,25			0,86	0,68	1	
Diplopie	0,42	0,25	0,31			0,31	0,56	0,25	
Atenție/memorie		(0,77)		0,44	0,57	0,94	0,83		0,76
Concentrate	0,54	0,53	0,46			0,94	0,65	0,72	
Uitarea	0,73	0,73	0,52			0,93	0,78	0,86	
Uită să facă diferite lucruri	0,66	0,59	0,23			0,87	0,67	1	
Gastrointestinal		(0,49)		0,30	0,62	0,84	0,78		0,79
Sialoree	0,23	0,32	0,37			0,96	0,71	0,53	

Disfagie	0,24	0,43	0,34		0,60	0,80	0,40	
Constipație Urinar	0,21	0,22	0,45		0,99	0,79	0,96	
Urgență	0,51	(0,72)		0,26	0,70	0,83	0,83	0,78
Frecvență	0,58	0,53	0,37		0,68	0,81	0,86	
Nocturie	0,51	0,51	0,50		0,94	0,79	0,52	
Disfuncții sexuale		(0,52)	0,91	NA	0,26	0,94	0,67	0,93
Interes	0,65	0,36	0,19		1	0,69	0,73	
Dificultăți în activitatea sexuală					0,65	0,67	1	
Diverse		(0,44)		0,43	0,54	0,65	0,81	0,59
Durere	0,17	0,35	0,42		0,63	0,70	0,60	
Miros/ gust	0,30	0,23	0,37		0,95	0,73	0,51	
Modificări de greutate	0,10	0,20	0,32		0,78	0,71	0,40	
Hiperhidroză	0,15	0,22	0,40		0,83	0,81	0,68	

Studii de validare a convergenței cu alte instrumente care evaluează simptomele non-motorii

Conform datelor existente, scorurile NMSS s-au corelat pozitiv cu Chestionarul Simptomelor Non-motorii și s-au observat corelații moderate sau semnificative cu alte scale desemnate să evalueze simptome non-motorii specifice (ex: scale de evaluare a somnului/a simptomelor neuro-psihiatrice sau autonome) (5), (6), (7), detaliate în continuare în această trecere în revistă. O sinteză a acestor corelații se poate observa în Figura 8.

PD Tool	Domain 1 - Cardiovascular	Domain 2 - Sleep/fatigue	Domain 3 - Mood/apathy	Domain 4 - Perceptual	Domain 5 - Cognition	Domain 6 - Gastrointestinal	Domain 7 - Urinary	Domain 8 - Sexual	Domain 9 - Miscellaneous	NMSS total
UPDRS part I										
UPDRS part III										
SCOPA-Aut										
SCOPA-PC										
SCOPA-Cog										
SCOPA-Motor										
CISI-PD										
MMSE										
MoCA										
NPI										
BDI										
HAM-A										
GDS										
PSQI										
PDSS										
ESS										

Figura 8. Asocierea Non-Motor Symptoms Scale și domeniile sale cu alte instrumente de evaluare. Numai asociațiile cu valoare a $r(S)$ mai mare de 0.3 sunt arătate. Galbenul indică o valoare a $r(S)$ de 0.30-0.59, verde o valoare de ≥ 0.60 , iar albul indică că $r(S)$ nu a fost evaluat (*reprodus după van Wamelen DJ, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. Acta Neurol Scand. 2021;143(1):3–12 (161)*)

Referitor la simptomele neuropsihiatrice și cognitive, domeniul apatie/dispoziție al NMSS s-a corelat semnificativ cu scorurile totale ale SCOPA-cognitiv (8), iar Scala Anxietății și a Depresiei în Spital (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) s-a corelat semnificativ cu domeniile somn/fatigabilitate, dispoziție/cogniție și gastrointestinal ale NMSS (9). S-au observat și corelații inverse între scorurile MMSE (Mini-Mental State Evaluation) și domeniul cognitiv al NMSS (10). Domeniul tulburărilor de somn s-a corelat, de asemenea, cu scorurile altor scale, cum ar fi Scala Somnului în Boala Parkinson (Parkinson's Disease Sleep Scale – PDSS), Indexul Calității Somnului Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI), Scala Somnolenței Epworth, Scala Depresiei Geriatrice și Scala Anxietății Hamilton (5). În ceea ce privește evaluarea

domeniului disfuncțiilor autonome, scorul total NMSS s-a corelat cu scorurile SCOPA-Autonomic, în special referitor la simptomele somn/fatigabilitate, gastrointestinal, urinar și sexual (6), (7).

NMSS s-a dovedit utilă și în *cuantificarea severității simptomelor non-motorii*, folosindu-se următoarele scoruri: 0 = fără simptome non-motorii; 1-20: intensitate ușoară; 21-40: intensitate moderată; 41-70: intensitate severă; ≥ 71 : severitate foarte mare (11). De asemenea, NMSS a fost evaluată și în ceea ce privește corelarea cu *calitatea vieții* (observându-se o asociere semnificativă) (12) și cu *simptomele motorii* (evaluate și în raport cu efectul administrării tratamentului antiparkinsonian, care poate avea rezultate benefice asupra simptomelor motorii, dar nu neapărat și asupra celor non-motorii) (9), (13).

NMSS în studii clinice - Studii randomizate

Au fost realizate în total opt studii randomizate, controlate cu placebo pentru a evalua rezultatul NMSS. Dintre acestea, două studii au examinat efectul rotigotinei asupra simptomelor non-motorii. Într-o analiză post-hoc a Studiul RECOVER (14), Chaudhuri și colab. au arătat că la 178 de pacienți cu BP tratați cu rotigotină s-a observat o ameliorare a simptomelor precum fatigabilitate, simptome de depresie, anhedonie și apatie, comparativ cu 89 de pacienți tratați cu placebo, rezultate obținute pe baza NMSS (15). Într-un studiu ulterior ce a folosit NMSS ca instrument de măsurare principală a rezultatelor, nu s-a demonstrat această superioritate a Rotigotinei față de placebo (16). Alte studii controlate randomizate la scară largă care utilizează NMSS ca instrument de cuantificare a rezultatului sunt Exenatide (4) și PANDA (17). În niciunul din aceste studii, nu a fost demonstrat efectul Exenatide și a oxicodonei asupra simptomelor non-motorii. De asemenea, este în derulare studiul DUOGLOBE (DUOropa/Duopa in Patients with Advanced Parkinson's Disease—a GLOBal OBServational Study Evaluating Long-Term Effectiveness (DUOGLOBE)), un studiu post-marketing observațional al pacienților cu BP tratați cu Levodopa prin infuzie continuă cu gel intestinal (LCIG), ce folosește NMSS ca instrument de cuantificare a rezultatelor.

Un alt aspect al acestui review este de a aduce în discuție utilitatea NMSS în diverse studii clinice și epidemiologice. Unele studii de cohortă sau longitudinale au folosit scala NMSS pentru evaluarea prevalenței și a evoluției simptomelor non-motorii în BP, ca de exemplu studiul spaniol COPPADIS-2015 (18) sau studiul ICARUS, acesta din urmă demonstrând nu doar că scorurile totale ale NMSS pot prezenta fluctuații, dar și scorurile pentru domenii individuale cum ar fi cel cardiovascular și al tulburărilor de somn (19).

Open label și studii comparative

NMSS a fost explorat pentru prima dată ca instrument de măsură primar pentru pacienții BP într-un studiu European multicentric cu infuzie jejunală de Levodopa (LCIG) în 2009, demonstrând că LCIG îmbunătățește scorul NMSS (22). Martinez-Martin și colab. au arătat o îmbunătățire a scorurilor NMSS totale și a scorurilor pe domenii și în cazul tratamentului continuu cu apomorfina (23).

Avantaje și dezavantaje

Identificarea și cuantificarea greutăților date de tulburările non-motorii, dar și a simptomelor specifice au o importanță crucială, întrucât acestea sunt în strânsă legătură cu calitatea vieții pacienților cu BP. NMSS este un instrument foarte util în acest sens, mai multe studii confirmând că scorul total NMSS este, în mare parte, fără efecte de podea sau tavan și că are numeroase proprietăți clinimetrice robuste.

Concluzii

Dezvoltarea și validarea la nivel mondial a NMSS a furnizat, pentru prima dată, o foaie de parcurs pentru cuantificarea clinică a simptomelor non-motorii la pacienții cu BP. Scala a fost validată cu proprietăți psihometrice acceptabile în materie de fiabilitate și reproductibilitate. Până în prezent, peste 100 de studii de cercetare originale au folosit NMSS ca instrument de măsură a rezultatului, demonstrând în mod clar prevalența ridicată și povara simptomelor non-motorii în BP.

van Wamelen DJ, Sauerbier A, Leta V, Rodriguez-Blazquez C, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Violante M, Rizos A, Tsuboi Y, Metta V, Bhidayasiri R, Bhattacharya K, Borgohain R, Prashanth LK, Rosales R, Lewis S, Fung V, Behari M, Goyal V, Kishore A, Lloret SP, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. Cross-sectional analysis of the Parkinson's disease Non-motor International Longitudinal Study baseline non-motor characteristics, geographical distribution and impact on quality of life. Sci Rep. 2021 May d5;11(1):9611. doi: 10.1038/s41598-021-88651-4. PMID: 33953218; PMCID: PMC8100281. (170)

Simptomele non-motorii sunt o componentă cheie a bolii Parkinson și contribuie semnificativ la reducerea calității vieții (1,2). Deși instrumente validate, precum chestionarul NMS (NMSQ) (3) și Scala NMSS (4) au fost dezvoltate pentru a aborda povara NMS în BP, nu multe studii au explorat în mod cuprinzător datele simptomelor non-motorii obținute din cohorte mari de pe diferite continente, acest lucru fiind relevant deoarece s-au raportat diferențe intraetnice în modele de NMS (5). În ultimii ani, au existat mai multe studii de cohortă pentru cartografierea progresiei simptomelor motorii și non-motorii ale BP, cum ar fi Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI), cohorta Discovery și Tracking-PD și COPPADIS (6,7). Aceste eforturi de colaborare sunt cruciale pentru a înțelege progresia BP și pentru a identifica biomarkeri relevanți, care vor ajuta la precizarea unui prognostic și gestionarea acestei afecțiuni. A fost adăugat la această lucrare și The Non-Motor International Longitudinal Study (NILS), deoarece reprezintă unul dintre puținele studii multicentrice care include o evaluare detaliată a non-motorului.

NILS (adoptat în portofoliul național de cercetare din Marea Britanie) a fost înființat în 2011 și are o acoperire globală, adunând date din Asia, SUA, America Latină, Europa, precum și centre din Australia. Scopul principal al NILS este de a analiza caracteristicile non-motorii în populațiile de BP neselectate, folosind NMSS (în prezent cea mai frecvent utilizată scală dedicată simptomelor non-motorii din BP la nivel mondial), împreună cu o gamă de chestionare validate pentru simptomelor motorii și non-motorii. Testarea extensivă de validare și faptul că NMSS include o gamă largă de simptome non-motorii permite o înțelegere a povarei și a progresiei simptomelor non-motorii într-un cadru din viața reală.

În acest raport, ne propunem să prezentăm inițiativa NILS și datele disponibile în prezent, obținute de la 1.607 participanți cu BP care au participat până acum la NILS. Aici, descriem

evaluarea inițială, la un moment anume din timp, evaluarea povării non-motorii într-un design transversal și ne adresăm predictorilor calității vieții. Ca obiective secundare, am evaluat prezența diferențelor non-motorii la participanții care nu au primit medicamente față de cei cu boală mai avansată. În cele din urmă, am investigat dacă profilurile non-motorii diferă în funcție de populațiile BP, așa cum sunt definite de locația lor geografică.

Metode

Au fost extrase date prospective, longitudinal din NILS, care a fost adoptat de Institutul Național de Cercetări în Sănătate din Marea Britanie (Nr. UKCRN: 10084). Această inițiativă include 34 de centre din întreaga lume, care conțin în prezent date pentru peste 1.600 de pacienți cu BP care au avut o evaluare inițială.

Scopul principal al studiului actual este de a evalua povara simptomelor non-motorii, exprimată prin scorurile totale NMSS. Alte rezultate au constat în evaluări ale simptomelor non-motorii specifice, măsurate prin scale validate, și pentru a evalua care factori au determinat calitatea vieții, așa cum este definit de instrumentul PDQ-8, printr-un model de regresie liniară multiplă.

Obiectivele secundare ale studiului au fost: 1) de a determina dacă povara și profilurile simptomelor non-motorii au fost diferite între pacienții naivi și cei tratați și 2) a determina dacă povara și profilul simptomelor non-motorii au fost diferite în funcție de locația geografică. Pentru a evalua primul obiectiv secundar, participanții au fost împărțiți în trei grupuri: 1) pacienți de novo naivi la medicamente; 2) pacienți care utilizează medicamente dopaminergice, cu o durată a bolii mai mică de cinci ani; 3) pacienți care utilizează medicamente dopaminergice, cu o durată a bolii de cinci ani sau mai mult. Pentru cel de-al doilea obiectiv secundar, am grupat pacienții pe baza locației geografice a evaluărilor lor. Aceste grupuri depind de locația centrului participant la NILS unde pacientul a fost evaluat (continent și țară a centrelor participante la NILS): 1) Europa (Regatul Unit, Suedia, Germania, Italia, Țările de Jos, România, Spania, Grecia, și Israel); 2) America (Ecuador, Brazilia, Venezuela, Argentina, Statele Unite și Mexic); 3) Asia (India și Japonia). Din câte știm, cu peste 1.600 de pacienți, studiul actual este unul dintre cele mai mari

studii multi-naționale transversale care evaluează simptomele non-motorii la pacienții cu BP. Principalele constatări au fost:

a) o prezență universală a simptomelor non-motorii, indiferent de vârstă, severitate afectării motorii, durata bolilor și locul geografic de evaluare, cu o povara generală severă non-motorie;

b) cel mai frecvent, cea mai mare povară a fost observat pentru domeniul somn/fatigabilitate, dispoziție/apatie, urinar și diverse;

c) simptomele non-motorii au avut un impact semnificativ asupra calității vieții, care a fost cel mai bine cuantificat de secțiunile starea de spirit/apatie și somn/oboseală din NMSS

d) povara simptomelor non-motorii a crescut odată cu durata bolilor, începând după cinci ani de la diagnostic;

e) diferențele geografice ale sarcinii non-motorii par să existe, cu cele mai mari scoruri NMSS în America și cele mai scăzute în Asia, deși cu diferențe marcate în sarcina anumitor domenii non-motorii, inclusiv domeniile somn/oboseală, urinare și diverse.

În rezumat, am observat că SNM sunt foarte frecvente în toate etapele BP și că povara medie a simptomelor non-motorii este moderată, dar pare să crească până la severă în boala mai avansată. În cohorta noastră, cele mai frecvente simptome non-motorii în PD au fost probleme de somn/oboseală, urinare și diverse, împreună cu scoruri HADS ridicate și scăzute a PDSS (acesta din urmă indicând o calitate slabă a somnului). Cu toate acestea, par să existe diferențe geografice, cu scoruri NMSS mai mari în America și scoruri mai mici în India și Japonia, împreună cu diferențe în domeniu și sarcina specifică. Aceste date exploratorii pot servi drept bază pentru cercetările viitoare în ceea ce privește efectul localizării geografice și a etniei asupra simptomelor non-motorii. Simptomele cu cel mai puternic impact asupra calității vieții au fost depresia, anxietatea și somnul. Datele din această cohortă mare de BP ar trebui să fie urmărite de date longitudinale care să analizeze progresia specifică a simptomelor non-motorii în PD și efectul etniei asupra acestora.

Tabel 20 Date demografice pentru întreaga cohortă și pentru diferite centre de evaluare. Datele prezentate sunt ca medii \pm deviație standard, cu excepția stadiului Hoehn-Yahr (mediana (percentile 25-75)) sau a numărului (procent). 1 – valori p neajustate; 2 – valori p după analiza rangului Quade corectând vârsta și durata bolii și după corectarea testelor multiple folosind o procedură Benjamini Hochberg.

Parametri	Cohortă totală (n=1,607)	Europa (n=1,327)	America (n=208)	India și Japonia (n=72)	P ¹	P ²
Vârstă	65.89 \pm 10.80	66.31 \pm 10.77	62.94 \pm 10.31	66.56 \pm 11.43	<0.001	N/A
Sex (M/F)	1,030/574 (64.2/35.8%)	859/465 (64.9/35.1%)	123/85 (59.1/40.9%)	48/24 (66.7/33.3%)	0.249	0.299
Durata bolii	6.34 \pm 5.59	6.06 \pm 5.41	8.28 \pm 6.49	5.89 \pm 4.97	<0.001	N/A
Hoehn - Yahr	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3.75)	<0.001	0.220
LEDD	551.38 \pm 582.71	559.21 \pm 590.26	589.27 \pm 589.79	297.61 \pm 298.45	<0.001	0.228
Fără medicație	191 (11.8%)	171 (12.9%)	19 (9.1%)	2 (2.8%)	N/A	N/A
Medicație orală	277 (82.8%)	1,070 (80.6%)	189 (90.9%)	70 (97.2%)		
Apomorfină	25 (1.6%)	25 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Intrajejunal Levodopa	10 (0.6%)	10 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Deep brain stimulation	51 (3.2%)	51 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
SCOPA-motor						
Motor Activități zilnice	11.40 \pm 6.02 5.26 \pm 3.52	11.18 \pm 5.89 5.19 \pm 3.55	11.41 \pm 6.41 5.20 \pm 3.49	15.26 \pm 6.08 6.56 \pm 2.89	<0.001 <0.001	0.125 0.192
Complicații	2.08 \pm 2.73	1.99 \pm 2.73	2.45 \pm 2.73	2.67 \pm 2.61	0.001	0.940
NMSS^{a,b}	46.70 \pm 37.17	46.44 \pm 36.33	55.27 \pm 42.80	26.60 \pm 25.14	<0.001	<0.001
1. Cardiovascular	1.69 \pm 3.01	1.74 \pm 3.00	1.60 \pm 3.29	1.06 \pm 2.03	0.236	0.068
2. Somn/fatigabilitate ^{a,b}	8.72 \pm 7.33	8.93 \pm 7.43	8.43 \pm 7.21	5.56 \pm 4.70	0.001	0.020
3. Stare de spirit/apatie	8.37 \pm 12.19	8.00 \pm 11.74	11.21 \pm 15.34	6.81 \pm 8.60	0.058	0.299
4. Perceptual	1.29 \pm 3.31	1.26 \pm 3.24	1.56 \pm 3.98	1.07 \pm 2.26	0.397	0.440
5. Memorie	4.83 \pm 6.70	4.80 \pm 6.66	5.68 \pm 7.57	2.81 \pm 3.88	0.103	0.220
6. Gastrointestinal	4.57 \pm 5.82	4.56 \pm 6.66	5.00 \pm 6.72	3.54 \pm 4.26	0.939	0.754
7. Urinar ^{a,b,c}	7.40 \pm 8.68	7.51 \pm 8.62	8.44 \pm 9.54	2.35 \pm 4.40	<0.001	<0.001
8. Sexual ^{b,c}	2.97 \pm 5.67	2.75 \pm 5.44	4.99 \pm 7.20	1.26 \pm 2.84	<0.001	0.020
9. Diverse ^{b,c}	6.87 \pm 7.23	6.89 \pm 7.18	8.36 \pm 7.85	2.14 \pm 2.99	<0.001	<0.001
HADS^{a,b}	11.88 \pm 7.45	11.24 \pm 7.29	13.62 \pm 7.55	18.32 \pm 6.05	<0.001	<0.001
Anxietate ^{a,b,c}	6.29 \pm 4.30	5.95 \pm 4.21	7.49 \pm 4.26	8.89 \pm 4.52	<0.001	<0.001
Depresie ^{b,c}	5.59 \pm 3.96	5.29 \pm 3.86	6.13 \pm 3.98	9.43 \pm 3.57	<0.001	<0.001
PDSS^{a,b}	103.95 \pm 29.14	106.90 \pm 26.77	96.45 \pm 28.82	74.06 \pm 45.39	<0.001	<0.001
MMSE^a	27.96 \pm 2.84	28.06 \pm 2.90	27.40 \pm 2.49	27.96 \pm 2.65	<0.001	0.008
VAS fatigue						
Mental	34.33 \pm 27.17	34.65 \pm 26.75	30.81 \pm 30.93	38.75 \pm 21.81	0.003	0.830

Fizic	39.67±26.07	40.67±25.52	32.80±30.02	41.26±20.50	<0.001	0.125
PDQ-8^{b,c}	21.96±15.78	20.85±15.66	23.73±14.55	36.81±13.55	<0.001	<0.001

Analize post-hoc (valori corectate folosind procedura Benjamini-Hochberg): a - diferența dintre Europa și America (p <0,05); b - diferența dintre Europa și India / Japonia (p <0,05); c - diferența dintre America și India / Japonia (p <0,05).

Tabel 21 Tulburările non-motorii și diferențele de profil între participanții care nu au primit medicamente și participanții cu medicație pentru boala Parkinson. Datele prezentate ca medie ± deviație standard, cu excepția stadiului Hoehn - Yahr (mediană (percentila 25-75)), sau număr (procent). 1 - valoarea p necorectată; 2 - valoarea p după corecție prin testarea multiplă folosind o procedură Benjamini Hochberg.

Parametri	1. Pacienți fără medicație (n=191)	2. Durata bolii <5 ani (n=650)	3. Durata bolii ≥5 ani (n=739)	P ¹	P ²	Grupuri Post-hoc 1-2	Grupuri Post-hoc 2-3
Vârsta	66.09±11.68	65.17±11.19	66.30±9.81	0.197	0.205	N/A	N/A
Sex (M/F)	116/75 (60.7%/39.3%)	417/233 (64.2%/35.8%)	479/258 (64.1%/35.9%)	0.550	0.550	N/A	N/A
Durata bolii	1.27±1.18	2.69±1.41	10.87±5.09	N/A	N/A	N/A	N/A
Hoehn - Yahr	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	3.0 (2.0-3.0)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LEDD	0.00±0.00	420.54±361.38	807.89±664.53	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SCOPA-motor	13.65±7.52	15.68±8.34	22.61±10.97	<0.001	<0.001	0.020	<0.001
Motor	10.00±5.11	10.28±5.26	12.67±6.51	<0.001	<0.001	0.499	<0.001
Activități zilnice	3.65±3.01	4.32±2.98	6.45±3.60	<0.001	<0.001	0.026	<0.001
Complicații	0.00±0.00	1.08±1.79	3.49±2.99	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NMSS	39.36±32.90	39.67±33.37	54.70±39.68	<0.001	<0.001	0.962	<0.001
1. Cardiovascular	1.47±2.64	1.44±2.75	1.97±3.30	0.020	0.022	0.446	0.016
2. Somn/fatigabilitate	7.24±6.72	7.64±6.60	10.00±7.86	<0.001	<0.001	0.798	<0.001
3. Stare de spirit/apatie	9.07±13.41	7.51±11.51	8.94±12.35	0.005	0.006	0.086	0.003
4. Perceptual	0.53±1.68	1.00±2.63	1.74±4.02	<0.001	<0.001	0.657	0.001
5. Memorie	4.05±5.60	4.33±6.52	5.49±7.08	<0.001	<0.001	0.979	<0.001
6. Gastrointestinal	3.16±4.94	3.50±4.68	5.81±6.58	<0.001	<0.001	0.345	<0.001
7. Urinar	5.59±7.22	6.29±7.83	8.85±9.45	<0.001	<0.001	0.343	<0.001
8. Sexual	2.61±5.31	2.23±4.93	3.74±6.25	<0.001	<0.001	0.648	<0.001
9. Diverse	5.63±6.26	5.74±6.59	8.14±7.79	<0.001	<0.001	0.994	<0.001
HADS	10.61±7.57	11.52±7.28	12.55±7.50	0.001	0.001	0.295	0.304
Anxietate	5.74±4.42	6.21±4.34	6.52±4.21	0.016	0.018	0.343	0.005
Depresie	4.86±3.91	5.31±3.80	6.02±4.07	<0.001	<0.001	0.265	0.031
PDSS	109.08±27.12	106.92±29.88	100.16±28.61	<0.001	<0.001	0.604	<0.001
MMSE	28.27±2.64	28.20±2.46	27.66±3.18	0.002	0.003	0.020	0.006
VAS fatigue							
Mental	31.32±29.19	32.80±26.31	36.45±27.06	0.005	0.006	0.430	0.023
Fizic	36.79±28.66	38.15±25.62	42.00±25.55	0.005	0.006	0.693	0.043
PDQ-8	6.59±5.97	7.72±5.86	10.33±6.40	<0.001	<0.001	0.025	<0.001

Stocchi F, Radicati FG, Chaudhuri KR, Johansson A, Padmakumar C, Falup-Pecurariu C, Martinez-Martin P. The Parkinson's Disease Composite Scale: results of the first validation study. Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):503-511. doi: 10.1111/ene.13529 (185)

Scala Hoehn & Yahr (HY) (29) a fost folosită de-a lungul timpului, dar este un sistem de stadializare exclusiv motor, incapabil să ofere o imagine „holistică” a simptomelor motorii și non-motorii a BP. Autoritățile de autorizare/organismele de reglementare utilizează o serie de evaluări standard create pentru alte boli, dar acestea nu sunt suficient de sensibile pentru BP. Prin urmare, este necesară dezvoltarea unei scale ușor de utilizat care să combine simptomele motorii și non-motorii și complicațiile legate de tratament, mai ales că autoritățile/organismele de reglementare solicită acum criterii pentru a se institui tratamente, precum și pentru spitalizarea pacienților cu BP. Scopul proiectului Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS) este de a crea o scală simplă capabilă să clasifice boala după severitate, ținând cont de semnele motorii cardinale, simptomele non-motorii și complicațiile tratamentului. Mai mult, scopul PDCS este de a evalua importanța relativă a simptomelor particulare din punctul de vedere al sistemelor de asistență medicală dar și din cel al pacienților (de exemplu evaluează dacă tremorul poate fi important pentru pacient, dar mai puțin important pentru sistemul de sănătate). Din contră, instabilitatea posturală este foarte importantă, deoarece are un impact mare atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate. PDCS se dorește a fi un instrument de evaluare rapidă, care să ofere o evaluare a gravității bolii, ce poate fi folosită în spitale pentru o încadrare rapidă a pacienților într-un anumit stadiu. Metoda utilizată a fost de tipul studiului observațional transversal cu retestare.

În versiunea sa preliminară, Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS) era compus din trei domenii conținând 16 itemi, fiecare cu cinci variante de răspuns. Absența simptomului/tulburării este notată cu 0, în timp ce nivelurile de severitate au o scară de notare variabilă, care denotă importanța și impactul relativ pe care fiecare îl are asupra stării pacientului. Versiunea actuală a scalei este compusă din 17 itemi grupați în patru domenii (simptome motorii, simptome non-motorii, complicații ale tratamentului și dizabilitate). În conformitate cu o regulă a priori folosită frecvent în raport cu numărul de itemi, eșantionul necesar a fost de 170 de pacienți (186). O corelație între domeniile PDCS și secțiunile corespunzătoare ale MDS-UPDRS ≥ 0.60 a fost considerată satisfăcătoare. Pentru analiza test-retest, a doua testare a fost făcută la cel puțin 50 de pacienți stabili (conform The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's CISI -PD) într-un interval de timp de 7 până la 14 zile după ce a fost planificată prima evaluare.

S-au utilizat date de statistică descriptivă (distribuția și tendință centrală, proporții), pentru a caracteriza eșantionul și rezultatele primare ale scalelor aplicate. Atributele PDCS explorate au fost:

- Calitatea și acceptabilitatea datelor: proporția de date care pot fi prelucrate (criteriu pentru date lipsă <10%) (186), efect de podea și plafon (ambele <15%) (187), indicele de asimetrie (de la -1 la +1)(188) (12);

- Consistență internă: Cronbach alfa ($> 0,70$)(189) ; corecția itemului-total corectat ($\geq 0,30$) (190) și coeficientul de omogenitate a itemului ($> 0,20$)(191);

- Dimensionalitatea: a fost realizată o Analiză Factorială Exploratorie, o metodă ce analizează factorii componenți principali pentru a determina structura internă a scalei. Valorile Eigen mai mari de 1 au fost utilizate pentru a determina numărul de factori (criteriul lui Kaiser). A fost propus testul Kaiser-Meyer-Olkin pentru a verifica eșantionul (valoarea propusă $\geq 0,7$) și testul Bartlett de sfericitate ($p < 0,05$);

-Reproductibilitatea a fost testată prin kappa ponderată pentru itemi și coeficientul de corelație (o testare, efectul de atribuire aleatorie) pentru scorurile pe domenii și pentru scorul total. Kappa și valorile ICC 0,70 sau mai mari sunt considerate acceptabile;

- Testarea ipotezelor: validitate convergentă (ipoteză a priori, corelație ridicată: $r \geq 0,60$) cu alte variabile din studiu (191); validitate internă ($r_S = 0,30 - 0,70$) și validitatea grupurilor cunoscute (se va lua în considerare diferența semnificativă între grupuri pentru $p < 0,05$) (192);

- Precizia, estimată prin măsurarea erorii standard ($SEM = SD_{baseline} \sqrt{1 - ICC}$)(193).

Rezultatele sunt prezentate în cele ce urmează. Stabilitatea PDCS a fost determinată prin retestarea a 61 de pacienți care au fost reevaluați după 7-14 zile de la prima aplicare. Stabilitatea eșantionului a fost verificată cu CISI-PD, ale cărei scoruri au arătat o diferență nesemnificativă între scorul de bază și scorul la retestare (test Wilcoxon, $p = 0,12$). Valorile Kappa pentru itemi au variat de la 0,77 la 1, iar valorile ICC pentru domenii și scorul total PDCS au fost $> 0,85$ (Tabel 19).

Tabel 22 Stabilitatea scalei PDCS. PDCS: Scala compusă a Bolii Parkinson, 95%; IC: 95% interval de confidență; ICC coeficient de corelație interclasă (*reprodus după Stocchi F, și colab. The Parkinson's Disease Composite Scale: results of the first validation study. Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):503-511. (185)*)

Itemii PDCS	Concordanță(%)	Kappa ajustat	Kappa 95% IC
Bradichinezia	96,9	0,77	0,60-0,91
Tremor	97,5	0,79	0,64-0,92
Mers	0,89	0,94	0,86-0,98
Stabilitate posturală	98,5	0,89	0,75-0,96
Freezing	99,3	0,97	0,92-0,99
Akinezie nocturnă	99,2	0,93	0,81-0,98
Oboseală	96,4	0,81	0,58-0,95
Urinar	97,5	0,86	0,70-0,97
Afectare cognitivă	98,0	0,84	0,66-0,96
Depresie/Anxietate	99,4	0,94	0,86-0,98
Hipotensiune ortostatică	98,5	0,86	0,65-0,97
Halucinații	100	1,00	--
Dischinezie	99,8	0,99	0,97-1,00
Distonie	99,3	0,92	0,74-1,00
On/Off	98,9	0,87	0,75-0,95
Sindrom de dereglare dopaminergică	99,8	0,98	0,83-1,00
Nivel de dizabilitate	98,4	0,86	0,77-0,95
Domeniul PDCS	Concordanță (%)	ICC	ICC 95% CI
Motor	99,1	0,89	0,80-0,97
Non-motor	99,1	0,90	0,81-0,98
Tratamentul complicațiilor	99,5	0,95	0,89-1,00
Nivelul de dizabilitate	99,4	0,86	0,72-0,95
PDCS Scor total			

PDCS este o scală compusă pentru o evaluare cuprinzătoare a celor mai relevante aspecte motorii și non-motorii ale PD într-un mod simplu și rapid. Scala a fost proiectată de experți în BP și după studiul pilot, a fost supusă unui studiu de validare internațională urmând principiile ale teoriei testelor clasice și urmând ghidul COSMIN (194). În studiul de față, coeficientul de omogenitate al itemului, care pentru unii cercetători este mai util decât Cronbach alfa (190), a fost mai mare decât standardul propus 0,20. Alfa a fost în jurul valorii de 0,60 pentru toate domeniile. Pe de altă parte, reproductibilitatea PDCS a fost excelentă, pentru majoritatea itemilor și domeniilor atingând valori $> 0,85$. Prin urmare, fiabilitatea PDCS a fost considerată satisfăcătoare per ansamblu.

Care ar putea fi implicațiile clinice ale dezvoltării unui instrument precum PDCS? În primul rând, va permite o stadializare rapidă și relativ robustă a simptomelor motorii și non-motorii care influențează starea de sănătate a pacienților cu BP, fără să fie nevoie să se utilizeze scale specifice detaliate care pot fi utilizate mai rar. Astfel, PDCS ar putea juca un rol important în studiile academice și epidemiologice ale BP, fiind diferit de clasificarea HY sau variante similare pentru evaluarea rapidă, ce ignorau astfel problema majoră pusă de simptomele non-motorii sau a complicațiilor date de tratament, care sunt un factor determinant cheie al calității vieții pacienților. În al doilea rând, este posibil ca instrumentul să poată fi utilizat în studiile clinice ale strategiilor de tratament pentru a evalua modificările funcțiilor motorii și non-motorii în BP (195). Noua scală compusă nu va fi un substitut pentru celelalte scale de evaluare, care rămân fundamentale pentru a evalua cu precizie diferite aspecte ale bolii.

Cu toate acestea, chiar dacă scala s-a dovedit sensibilă, trebuie să fie verificată în studiile clinice relevante. Cel mai important, PDCS ar putea fi un instrument ușor și complet, care oferă o descriere imediată și holistică a pacientului, astfel încât autoritățile să-l poată utiliza pentru a evalua nevoile reale ale pacienților.

Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288. doi: 10.1111/ene.13976 (196)

Studiul de față urmărește să efectueze o evaluare extensivă a scalei Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS) comprehensivă de evaluare clinică, folosind un eșantion internațional semnificativ de mare pentru a confirma rezultatele primului studiu de validare (185) și pentru a explora fiabilitatea între evaluatori a PDCS. Acesta este un studiu internațional, observațional, transversal. Datele au provenit din 15 țări, cu cel puțin 30 de pacienți/țară pentru a crea un eșantion de minim 450 de pacienți, acesta fiind numărul necesar pentru a atinge obiectivele studiului. Toate stadiile Hoehn și Yahr (HY) bolii Parkinson trebuie să fie reprezentate în eșantion. Eșantionul final al studiului a fost compus din 776 pacienți, 59% fiind bărbați, din 20 de centre din 11 țări europene (Croatia, Grecia, Ungaria, Israel, Italia, România, Rusia, Serbia, Republica Slovacă, Spania și Suedia). Mediana stadiului HY a fost de 2 (intervalul intermediar 2-3; 13,8% în stadiul 1; 38,7% în stadiul 2; 25,9% în stadiul 3; 15,5% în stadiul 4; 6,1% în stadiul 5).

Rezultatele referitoare la proprietățile psihometrice ale scalei PDCS sunt următoarele:

- 1) Calitatea și acceptabilitatea datelor: din potențial de 13 192 răspunsuri colectate (17 itemi x 9 776 pacienți), doar 25 răspunsuri au lipsit (0,2%). În această scală, răspunsurile sunt notate heterogen, fapt ce a condus la identificarea a 105 erori ce au necesitat corecție (0,64% din cele 16 745 răspunsuri, inclusiv cele din aplicația între observatori). În Tabelul 20 regăsim aspecte calitative ale datelor și acceptabilitatea. Pe scurt, toți itemii au acoperit gama completă de scoruri, efectul de podea a fost prezent în majoritatea domeniilor, inclusiv în domeniul Complicațiilor, dar în ceea ce privește scorul total PDCS - efecte de podea și tavan ("floor and ceiling effect") au fost neglijabile.

Tabel 23 Aspecte calitative ale datelor și acceptabilitatea Parkinson's Disease Composite Scale.

Max, maximum; Min, minimum; %podea, procentaj al efectului de podea; %tavan, procentaj al efectului de tavan (reprodus după Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288. doi: 10.1111/ene.13976 (196))

Itemii PDCS	Itemii lipsă	Medie	Mediană	DS	Skew	Min.	Max.	% podea	% tavan
1. Bradikinezie	0	1,85	2	0,93	0,50	0	4	2,8	5,5
2. Tremor	1	1,03	1	1,03	0,61	0	4	38,2	1,3
3. Mers	1	2,81	3	1,82	-0,4	0	6	25,3	4,8
4. Balans	2	2,96	4	2,44	-0,1	0	7	38,2	4,0
5. Îngheț	3	1,71	0	2,43	0,84	0	7	65,6	3,1
6. Akinezie nocturnă	0	1,01	1	1,18	0,97	0	4	46,8	4,8
7. Oboseală	0	1,45	1	1,06	0,52	0	4	18,6	4,1
8. Urinar	1	1,38	1	1,38	0,85	0	5	35,9	5,0
9. Cognație	3	2,41	4	2,25	-0,0	0	7	45,3	0,6
10. Depresie/anxietate	0	1,05	1	0,90	0,71	0	4	28,6	1,2
11. Hipotensiune ortostatică	4	1,70	0	2,28	0,70	0	7	63,2	0,9
12. Halucinații	1	1,09	0	2	1,38	0	7	76,4	0,4
13. Dischinezie	0	0,88	0	1,35	1,26	0	5	66,7	2,1
14. Distonie	0	0,79	0	1,33	1,47	0	5	70,9	2,2
15. On/Off	0	1,77	0	1,93	0,37	0	6	51,9	1,5
16. Sindrom de dereglare a dopaminei	7	0,43	0	1,23	2,70	0	6	88,4	0,3
17. Dizabilitate	2	1,90	1	1,72	1,08	0	6	16,4	7,9
Domeniu PDCS									
PDCS Motor	6	11,3	1	7,29	0,50	0	31	0,3	0,3
PDCS Non-motor	8	9,05	8	6,86	0,73	0	32	5,1	0,1
PDCS Complicații	7	3,81	3	4,15	0,93	0	19	40,6	0,1
PDCS Dizabilitate	2	1,90	1	1,72	1,08	0	6	16,4	7,9
PDCS Total	16	25,8	23	16,6	0,74	1	84	0,9	0,1

2) Dimensionalitatea: analiza factorului explorator a identificat trei factori care explică 54,5% din variație (Testul Kaiser – Meyer – Olkin = 0,93; testul Bartlett al sfericității, $P < 0,001$). Factorul 1 a inclus itemii cu referință la afectarea motorie (bradikinezie, mers, echilibru, îngheț, akinezie

nocturnă), fluctuații on/off și dizabilitate; factorul 2 a fost compus din elementele care evaluează simptomele nonmotorii (oboseală, insuficiență urinară, cognitivă, depresie/anxietate, hipotensiune arterială și halucinații); factorul 3 a grupat tremorul și complicațiile terapiei specifice (dischinezie, distonie și sindromul de dereglare a dopaminei).

3) Consistență internă: în domeniul semnelor Motorii, corelațiile inter-itemi au variat de la 0,01 (tremor cu îngheț) la 0,69 (mers cu echilibru), cu un indice de omogenitate al itemilor de 0,39 și Cronbach alfa de 0,79. Pentru simptomele non-motorii, corelațiile inter-item au fost 0,28 (hipotensiune ortostatică cu halucinații) până la 0,48 (oboseală cu depresie/anxietate), indexul de omogenitate a fost 0,37 și alfa 0,74.

4) Fiabilitatea inter-rater: această analiză a fost efectuată pentru 209 cazuri. Procentul acordului dintre evaluatori în ceea ce privește scorurile itemilor a fost > 85%, cu valori statistice kappa ponderate între 0,79 și 0,98 (Tabelul 21).

5) Precizie: valori SEM pentru domeniile PDCS au variat de la 0,40 pentru dizabilitate la 1,47 pentru domeniul nonmotor. Toate acestea, inclusiv SEM pentru scorul total PDCS (1,70), au fost sub 25% din SD cumulat (Tabelul 22).

6) Validitatea constructivă: analiza de validitate convergentă între PDCS și alte măsurători din studiu este prezentată în Tabelul 23, în timp ce validitatea de convergență între elementele PDCS și MDS-UPDRS este afișată în Tabelul 24. Toate corelațiile coeficienților corespunzători construcțiilor echivalente au fost ≥ 0.70 . Corelații între domeniile PDCS au fost de la 0,37 (non motor cu complicații) la 0,76 (motor cu dizabilitate).

Tabel 24 Fiabilitatea Parkinson's Disease Composite Scale ICC, coeficient de corelație interclasă, toate valorile coeficienților de corelație corespund $P < 0,0001$ (*reprodus după Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288. doi: 10.1111/ene.13976 (196)*)

Item	Corelație item-total (coeficient Spearman)	Acord	Fiabilitate inter-evaluator (n=209)	
			Kappa ajustat	ICC
PDCS Motor				
1. Bradichinezie	0,70	87,4	0,95	0,99
2. Tremor	0,01	99,2	0,94	
3. Mers	0,73	99,6	0,97	
4. Balans	0,70	99,6	0,97	
5. Îngheț	0,65	99,7	0,98	
6. Akinezie nocturnă	0,66	99,6	0,98	
PDCS Non-motor				
7. Oboseală	0,58	99,4	0,96	0,96
8. Urinar	0,56	98,2	0,91	
9. Cognație	0,55	99,3	0,92	
10. Depresie/anxietate	0,46	98,6	0,88	
11. Hipotensiune ortostatică	0,47	99,1	0,94	
12. Halucinații	0,49	99,1	0,97	
PDCS Complicații				
13. Diskinezie	0,52	99,5	0,96	0,99
14. Distonie	0,48	99,7	0,95	
15. On/ Off	0,57	99,5	0,96	
16. Sindrom de dereglare a dopaminei	0,24	99,7	0,97	
PDCS Dizabilitate				
17. Dizabilitate	-	99,2	0,95	0,95

Tabel 25 Acceptabilitatea inter-evaluator a Parkinson's Disease Composite Scale (reprodus după Martinez-Martin P, et al. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288. doi: 10.1111/ene.13976 (196))

	Diferența dintre evaluatori		Metoda Bland-Altman		
	Medie (DS)	Interval de confidență 95%	Cazuri în afara limitelor agreate (%)	SEM _{agr}	SD _{pooled}
PDCS Motor	0.09 (1.02)	-1.91–2.09	10,3	0,73	7,33
PDCS Non-motor	0.59 (2.03)	-3.39–4.56	10,2	1,47	7,36
PDCS Complicații	0.15 (0.93)	-1.68–1.98	7,5	0,69	4,06
PDCS Dizabilitate	0.12 (0.52)	-0.90–1.14	10,1	0,40	1,77
PDCS Total	1.02 (2.56)	-3.99–6.02	9,7	1,70	17,01

Tabel 26 Validitatea convergentă a domeniilor din Parkinson's Disease Composite Scale și a scorului total AVZ – Activități din viața zilnică; CISI-PD, Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease; DEL – doza echivalentă de levodopa; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire – 39 itemi; Coeficientul de corelație Spearmen (semnificative statistic, $p < 0.01$); Valorile îngroșate evidențiază acele corelații între variabile de la scale care măsoară aceeași construcție: motor cu motor, dizabilitate cu dizabilități, complicații cu complicații, scor total cu scor total (*reprodus după Martinez-Martin P, et al. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. Eur J Neurol. 2019 Oct;26(10):1281-1288. (196)*)

	Parkinson's Disease Composite Scale				
	Motor	Non-motor	Complicații	Dizabilitate	Scor total
MDS-UPDRS partea I	0,58	0,80	0,40	0,61	0,74
MDS-UPDRS partea II	0,77	0,65	0,56	0,75	0,82
MDS-UPDRS part III	0,81	0,57	0,39	0,70	0,75
MDS-UPDRS part IV	0,56	0,39	0,82	0,56	0,66
Stadiu Hoehn – Yahr	0,80	0,56	0,54	0,75	0,80
CISI – Motor	0,80	0,51	0,59	0,75	0,79
CISI – Dizabilitate	0,79	0,59	0,58	0,82	0,82
CISI – Complicații	0,57	0,35	0,80	0,55	0,64
CISI – Cognitione	0,52	0,77	0,33	0,58	0,68
CISI – PD Total	0,81	0,65	0,70	0,82	0,89
PDQ – 39 Mobilitate	0,75	0,61	0,52	0,75	0,80
PDQ – 39 AVZ	0,67	0,56	0,50	0,70	0,72
PDQ – 39 Săn emoțio	0,41	0,54	0,29	0,40	0,51
PDQ – 39 Stigma	0,31	0,30	0,23	0,30	0,35
PDQ – 39 Suport social	0,34	0,37	0,26	0,35	0,39
PDQ – 39 Cognitione	0,46	0,66	0,27	0,50	0,58
PDQ – 39 Comunicare	0,52	0,55	0,39	0,53	0,60
PDQ – 39 Disconfort	0,45	0,51	0,39	0,42	0,54
PDQ – 39 Sumar Index	0,66	0,68	0,48	0,66	0,76
Vârsta	0,27	0,35	0,04	0,32	0,31
Durata bolii	0,44	0,21	0,55	0,40	0,45
DEL	0,37	0,17	0,54	0,34	0,41

Tabel 27 Validitatea convergentă dintre itemii scalei Parkinson's Disease Composite Scale și Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)
 Coeficientul de corelație Spearman (semnificativ statistic, $p < 0.01$); (reprodus după Martinez-Martin P, et al. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. PDCS European Study Group. *Eur J Neurol.* 2019 Oct;26(10):1281-1288. (196))

Itemii PDCS	MDS-UPDRS	r_s
1. Bradikinezie	3.14 Spontaneitatea globală a mișcării	0,66
2. Tremor	2.10 Tremor	0,64
	3.15 Tremor postural	0,55
	3.16 Tremor de mișcare	0,40
	3.17 Amplitudine a tremorului de repaus	0,77
	3.18 Constanța repausului	0,77
3. Mers	2.12 Mers și balans	0,75
	3.10 Mers	0,82
4. Balans	3.12 Stabilitate posturală	0,83
5. Îngheț	2.13 Îngheț	0,73
	3.11 Îngheț al mersului	0,81
6. Akinezie nocturnă	-	-
7. Oboseală	1.13 Oboseală	0,65
8. Urinar	1.10 Probleme urinare	0,79
9. Cognație	1.1 Deficite cognitive	0,83
10. Depresie/anxietate	1.3 Stare depresivă	0,74
	1.4 Stare anxioasă	0,61
11. Hipotensiune ortostatică	1.12 Amețeală la ridicarea în ortostatism	0,64
12. Halucinații	1.2 Halucinații și psihoză	0,79
13. Dischinezie	4.1 Timp petrecut cu dischinezie	0,92
	4.2 Impact funcțional al dischineziei	0,84
14. Distonie	4.6 Distonie dureroasă în perioada de OFF	0,81
15. On/Off	4.3 Timp petrecut în perioada OFF	0,60
	4.4 Impact funcțional al fluctuațiilor	0,86
	4.5 Complexitatea fluctuațiilor motorii	0,82

	1.6 Caracteristici ale sindromului de dereglare dopaminergică	0,71
16. Sindrom de dereglare dopaminergică		
17. Dizabilitate	Partea II Aspecte motorii ale experiențelor zilnice	0,75

Acest studiu a evidențiat fezabilitatea și calitatea datelor obținute cu instrumentul PDCS, acestea demonstrându-se a fi satisfăcătoare, întrucât, ținându-se cont de numărul mare de răspunsuri totale colectate, au lipsit doar un număr mic de răspunsuri.

PDCS a demonstrat o acceptabilitate satisfăcătoare, privit ca întreg. Variația teoretică a scorurilor a fost observată pentru toți itemii, dar nu și pentru calculul pe domenii sau pentru scorul total. Spre deosebire de studiul anterior, analiza factorului explorator a arătat trei dimensiuni distincte ale scalei, fapt care a explicat puțin mai mult de jumătate din variație (105). Acești trei factori au fost (i) tulburări motorii, fluctuații și handicap; (ii) simptome nonmotorii; (iii) tremorul și complicațiile terapiei specifice. Din perspectivă clinică, aceste grupări ale factorilor sunt mai reprezentative decât cei cinci factori descoperiți anterior, întrucât boala Parkinson este acum în mare parte considerată ca o asociație de simptome motorii și nonmotorii, chiar de la debut (154). Valabilitatea Parkinson's Disease Composite Scale este susținută în plus și de diferențele semnificative constatate între scorul total PDCS și stadiile HY, dar nu între grupuri de sex. Scala, disponibilă în domeniul public, apare în articolul original (185) și pe website-ul Asociației Europene de Boala Parkinson (197). Datele prezentate în acest studiu evidențiază faptul că scala cuprinde cele mai relevante aspecte ale simptomatologiei din Boala Parkinson, cu impact demonstrat asupra calității vieții a pacienților cu Boala Parkinson (198).

Leta V, Rodríguez-Violante M, Abundes A, Rukavina K, Teo JT, Falup-Pecurariu C, Irincu L, Rota S, Bhidayasiri R, Storch A, Odin P, Antonini A, Ray Chaudhuri K. Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. *Mov Disord.* 2021 Apr 22. doi: 10.1002/mds.28622 (199)

Au fost raportate implicații ale infecției cu SARS-CoV-2 în boala Parkinson, în special agravarea simptomelor motorii și non-motorii și, probabil, a mortalității mai mari la cei cu boală avansată și comorbidități. În Regatul Unit, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire a definit „sindromul post-COVID-19” ca „semne și simptome care se dezvoltă în timpul sau după o infecție confirmată cu COVID-19, ce continuă mai mult de 12 săptămâni și nu se explică printr-un diagnostic alternativ” (200).

În cele ce urmează, prezentăm prevalența sindromului post-COVID-19 la 27 de pacienți cu BP care au fost afectați de COVID-19 din mai multe centre din Regatul Unit, Italia, România și Mexic de la începutul lunii martie 2020 până în luna martie 2021 (Tabelul 28) .

Tabelul 28 Demografie, informații legate de boala Parkinson și prevalența post-COVID

Datele sunt prezentate ca medie \pm deviație standard, mediană (interval intercuartil) sau număr (procent). Abrevieri: COVID-19, Corona Virus Disease 2019; H&Y, Hoehn și Yahr Scale; LEDD, doză zilnică echivalentă cu levodopa; PD, boala Parkinson (*reprodus după Leta V, et al. Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. Mov Disord. 2021 Apr 22*).

Date demografice și simptome ale BP (n=27)	
Gen (Bărbați)	16 (59.3%)
Etnie	16 (59.3%) Latino 9 (33.3%) Albi 2 (7.4%) Negri
Vârsta la diagnosticul BP (ani)	59.0 \pm 12.7
Durata bolii BP (ani)	9.2 \pm 7.8
Stadiul H&Y	2.0 (1.0)
LEDD (mg)	1053.5 \pm 842.4
Spitalizare din cauza COVID-19	6 (22.2%)
Indicele de comorbiditate Charlson	2.0 (1.5)
Sindrom Post-COVID-19	23 (85.2%)
<i>Simptome respiratorii</i>	
Dispnee	1 (3.7%)
Tuse	3 (11.1%)
<i>Simptome cardiovasculare</i>	
Constricție toracică	0 (0%)
Dureri în piept	1 (3.7%)
Palpitații	0 (0%)
<i>Simptome generalizate</i>	
Fatigabilitate	11 (40.7%)
Febră	5 (18.5%)
Durere	3 (11.1%)
<i>Simptome neurologice</i>	
Tulburări cognitive ¹	6 (22.2%)
Cefalee	5 (18.5%)

Tulburări de somn	6 (22.2%)
Simptome de neuropatie periferică ²	3 (11.1%)
Amețeală	4 (14.8%)
Delir	2 (7.4%)
<i>Simptome gastrointestinale</i>	
Durere abdominală	0 (0%)
Greață	2 (7.4%)
Diaree	0 (0%)
Apetit redus	1 (3.7%)
<i>Simptome musculo-scheletice</i>	
Dureri articulare	3 (11.1%)
Dureri musculare	2 (7.4%)
<i>Simptome psihologice/psihiatrice</i>	
Depresie	2 (7.4%)
Anxietate	4 (14.8%)
<i>Simptome ale urechii, nasului și gâtului</i>	
Tinnitus	0 (0%)
Durere de ureche	0 (0%)
Durere de gât	0 (0%)
Pierderea gustului sau a mirosului	4 (14.8%)
<i>Dermatologic</i>	
Iritații ale pielii	0 (0%)
<i>Aspecte specifice BP</i>	
Înrăutățirea motorului	14 (51.9%)
Cerință crescută de LEDD	13 (48.2%)

¹ ceață cerebrală, pierderea concentrării sau probleme de memorie, ² senzația de ace/amoțeală

Deoarece unele dintre simptomele post-COVID-19 pot face parte din fenomenologia clinică a BP, s-a considerat că simptomele fac parte din manifestările clinice ale unui sindrom post-COVID-19 numai dacă acestea au apărut după o infecție confirmată cu SARS-CoV-2 sau în caz de agravare acută sau subacută a unui simptom preexistent care fusese anterior stabil. În plus, sunt raportate și agravarea simptomelor motorii și creșterea necesarului de doză zilnică echivalentă de levodopa în spectrul “long COVID”. În general, aceste complexe de simptome

coincid cu cele din literatura existentă cu privire la sindromul long COVID în populația generală. Interesant este că severitatea COVID-19, așa cum este indicat de istoricul de spitalizare, nu pare să fie condiția sine qua non pentru dezvoltarea unui sindrom post-COVID-19 la pacienții cu BP. De asemenea, credem că, în unele cazuri, stresul cauzat de lockdown-ul prelungit din cauza pandemiei și a accesului redus la asistență medicală pot contribui la povara sindromului post-COVID-19 în BP.

În concluzie, aceasta este primul studiu multicentric care investighează apariția sindromului post-COVID-19 la pacienții cu BP. Dimensiunea redusă a eșantionului și lipsa unui grup de control fac dificilă stabilirea unor concluzii ferme; cu toate acestea, credem că seria noastră de cazuri este semnificativă, deoarece evidențiază posibilitatea existenței unui sindrom post-COVID-19 la majoritatea pacienților cu BP care se recuperează după infecția COVID-19 acută. Există o nevoie clară de o mai mare conștientizare a acestei probleme în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și sunt necesare studii suplimentare de urmărire longitudinală a unei cohorte mai mari de pacienți cu BP pentru a aborda istoricul natural al simptomelor raportate și în vederea dezvoltării unei strategii personalizate de management.

Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaș B, Sîrbu CA. Acute reversible parkinsonism post-influenza infection. Acta Neurol Belg. 2020 Jun;120(3):723-724. doi: 10.1007/s13760-019-01215-2 (201)

Parkinsonismul acut este o complicație neurologică rară, uneori reversibilă, care poate avea o gamă de manifestări, de la cele mai ușoare până la cele severe și chiar să pună în pericol viața pacienților. Există mai multe cauze ale parkinsonismului cu debut acut, majoritatea cazurilor cunoscute apărând după expunerea la agenți diferiți: infecții virale (cum ar fi encefalita japoneză, gripa A, herpes simplex, coxsackie B2), medicamente (de exemplu, neuroleptice) sau toxine (de exemplu, monoxid de carbon, MPTP). Parkinsonismul acut se poate manifesta după accident vascular cerebral, tumoră, hidrocefalie sau în simptomele bolilor autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (202). Există puține cazuri raportate de parkinsonism indus de infecțiile cu agenți virali comuni, cum ar fi gripa.

În lucrarea de față s-a descris cazul unui parkinsonism reversibil acut cauzat de infecția cu gripa A și o scurtă trecere în revistă a consecințelor gripei asupra sistemului nervos. O persoană de sex feminin de 73 de ani s-a prezentat la spital din cauza debutului acut al

dificultăților de mers și a instabilității posturale. Aceste simptome au început la 3 zile după remisia simptomelor asemănătoare gripei (febră mare, dureri musculare, rinoree și tuse uscată). Testele pentru gripă în acel moment au fost pozitive pentru subtipul A (H1N1), iar gripa a fost tratată cu antipiretice și analgezice. Anterior pacienta a fost diagnosticată cu hipertensiune și dislipidemie, fiind în tratament cronic cu Amlodipină 5 mg/zi și Fenofibrate 145 mg/zi. Istoricul familial și istoricul personal au fost ne semnificative pentru boli neurologice. Pacienta nu a urmat niciun tratament neuroleptic și nu a fost expusă la toxine. La internare, pacienta s-a prezentat într-o stare generală relativ bună, fără febră și examinarea cardiacă și pulmonară au fost în limite normale. Examenul neurologic a evidențiat hipomimie ușoară, bradilalie, bradikinezie bilaterală (brațul stâng mai pronunțat decât brațul drept), rigiditate extrapiramidală bilaterală ușoară și "Pull test" pozitiv. Mersul era instabil, cu dificultăți în inițierea pașilor, balans redus al brațului și pacienta nu prezenta tremor. Restul examenului neurologic a fost normal, hemograma completă și alte analize de sânge de rutină au fost în limite normale, cu excepția Proteinei C reactive ușor crescute. Testele serologice pentru alți agenți infecțioși (virusul herpes simplex tip 1 și 2, Epstein – Barr virus, citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane) au fost negative. Testele imunologice (anticorpul antinuclear, screening-ul p-ANCA și c-ANCA, complementul circulant C3 și C4, anticorpii citoplasmatici antineutrofile, electroforeza proteinelor serice) au fost, de asemenea, negative. Analiza lichidului cefalorahidian a fost în limite normale. Radiografia toracică a fost, de asemenea, normală. Tomografia computerizată cerebrală (CT) la internare nu a prezentat modificări. Rezonanța magnetică cerebrală (RMN) efectuată la câteva zile după internare a relevat atrofie bilaterală, cerebeloasă și corticală difuză și leucoaraoză periventriculară, cel mai bine observată în secvențele ponderate T2 și secvențele FLAIR. Ținând cont de toate datele prezentate a fost inițiat tratamentul cu Levodopa/Carbidopa (200/50 mg/zi), cu o ușoară ameliorare a simptomelor în decurs de 5 zile. Doza a fost apoi crescută treptat până la 400 mg de levodopa/zi, cu efect semnificativ asupra simptomelor parkinsoniene. La două săptămâni după internare, pacienta nu a prezentat semne de parkinsonism, fiind fără tulburări de mers și fără alte simptome neurologice. Astfel că medicamentul antiparkinsonian a fost progresiv redus și ulterior oprit. La reevaluarea la 1 și 3 luni nu s-au relevat caracteristici parkinsoniene.

Infecția gripală induce rareori consecințe asupra sistemului nervos, iar manifestările cele mai frecvent raportate sunt convulsiile febrile, alterarea stării de conștiință și delirul. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de: encefalopatie acută necrozantă, sindromul Reye și

sindromul Guillain-Barre. În timpul epidemiilor și pandemiilor de gripă, manifestările neurologice ale infecției virale au fost cel mai bine studiate, iar cele mai cunoscute serii de cazuri de pacienți ce au prezentat simptome neurologice - inclusiv parkinsonismul - au fost descrise de Constantin Freiherr von Economo (neurolog și psihiatru austriac cu origini românești), în cadrul Encefalitei Letargice după pandemia de gripă H1N1 din 1918. Pacienții au prezentat oftalmoplegie, somnolență progresivă, delir și chiar comă în cazurile severe. Boala a fost adesea letală, iar majoritatea supraviețuitorilor au dezvoltat simptome parkinsoniene, cum ar fi tremor, rigiditate, hipomimie sau bradikinezie, iar afecțiunea a fost denumită boala Parkinson post-encefalitică.

În concluzie, parkinsonismul acut poate apărea după infecții virale sistemice, inclusiv gripa. Deși mecanismul exact al modului în care infecția virală poate produce parkinsonismul nu este complet înțeles și chiar dacă caracteristicile parkinsoniene ar putea fi reversibile, un studiu clinic privind tratamentul cu medicație antiparkinsoniană (cum ar fi levodopa) la acești pacienți ar trebui luat în considerare.

I.2. Demența cu corpi Lewy

Demența cu corpi Lewy (Dementia with Lewy bodies - DLB) este o formă de demență neurodegenerativă ce apare la persoanele în vârstă; aceasta totuși rămâne mai puțin diagnosticată pe scară largă. Din punct de vedere clinic, DLB se manifestă ca declin cognitiv progresiv, de obicei coroborat cu fluctuații cognitive, parkinsonism și halucinații vizuale (203). Demența cu Corpi Lewy se caracterizează clinic prin demență progresivă și simptome parkinsoniene, iar din punct de vedere neuropatologic prin prezența a numeroși corpi Lewy și pierderea celulelor neuronale în sistemul nervos central și autonom (204). Așadar, manifestările clinice sunt caracterizate prin afectarea cognitivă non amnestică, cu fluctuații cognitive, deficit de atenție, deficite vizuospatiale și de execuție, cu tulburări neuropsihiatrice, tulburări de somn de fază REM și simptome precum parkinsonism, disfuncții autonome și căderi recurente (205).

Demența cu corpi Lewy reprezintă etiologia a 10-15% din toate cazurile de demență, însă aceste cifre probabil subestimează adevărata prevalență a DLB, deoarece se sugerează că unul din trei cazuri poate fi ratat și diagnosticat greșit ca demență Alzheimer (206). Noile criterii de diagnostic DLB îmbunătățesc diagnosticul, dar impactul celor mai noi ghiduri nu este încă cunoscut. Corpii Lewy se găsesc în nucleii bazali atât în boala Parkinson, cât și în DLB, însă în cazul demenței cu corpi Lewy apar atât în cortex cât și în substanță albă subcorticală. Demența cu corpi Lewy poate avea, de asemenea, unele caracteristici patologice ale bolii Alzheimer (BA), inclusiv depozite β -amiloide și filamente neurofibrilare tau, deși cu densitate mai mică decât BA (207).

Primele trei caracteristici clinice de bază, ce ar trebui să fie prezente de la începutul evoluției bolii în DLB sunt: fluctuație a cogniției și a atenției, halucinații vizuale recurente, tulburări ale somnului REM. A patra caracteristică, semnele motorii de tip parkinsonian apar adesea mai târziu în boală decât acestea. Caracteristicile clinice suplimentare ale DLB includ sensibilitate la agenți antipsihotici, instabilitate posturală, căderi repetate, disfuncție autonomă severă, hipersomnie, hiposmie, iluzii, apatie, anxietate și depresie (203).

Consortiul de Demență cu corpi Lewy (DLB) și-a perfecționat recomandările cu privire la diagnosticul clinic și patologic al DLB, actualizând raportul folosit pe scară largă în ultimul

deceniu, criteriile de diagnostic clinic revizuite pentru DLB fiind publicate în 2017 (208). Criteriile de consens revizuite DLB disting acum clar între caracteristicile clinice și biomarkerii diagnostici și oferă îndrumări despre metodele optime pentru a stabili și a interpreta aceste date. Atunci când suspționăm prezența disfuncțiilor cognitive la un pacient, evaluăm felul în care își desfășoară acesta activitățile zilnice și statusul mental; în cazul disfuncțiilor, ne gândim la diagnosticul de demență, iar după ce eliminăm cauzele tratabile și posibilitatea existenței unui accident vascular cerebral, investigăm existența parkinsonismului, a delirului și a fluctuațiilor cognitive, luând în calcul posibilitatea prezentei demenței cu corpi Lewy.

Natura provocatoare a diagnosticului clinic al DLB crește importanța instrumentelor de diagnostic fiabile, obiective și a biomarkerilor. Cea mai robustă caracteristică a DLB privind imagistica structurală este conservarea lobului temporal medial în contextul demenței, caracteristică ce acum este privită ca biomarker de susținere (208). Cu toate acestea, niciuna dintre aceste descoperiri de cercetare nu este suficientă pentru a se traduce în utilizarea clinică de rutină, iar imagistica structurală generală simplă, cum ar fi CT sau RMN, nu este asociată cu un model patognomonic de atrofie în DLB.

Bolile cu Corpi Lewy sunt rezultatul acumulării anormale a alfa-sinucleinei și includ Boala Parkinson, demența din cadrul bolii Parkinson (Parkinson's disease dementia – PDD) și Demența cu Corpi Lewy. Deficitul cognitiv este frecvent la pacienții cu boala Parkinson, iar prevalența demenței în boala Parkinson este de aproximativ 30% - 40%, crescând până la 80% după 20 de ani de evoluție (205). DLB și PDD se suprapun considerabil, atât clinic cât și patologic, ambele fiind demențe cu corpi Lewy.

DLB este diagnosticată atunci când debutul demenței precede sau apare în decurs de un an de la debutul parkinsonismului motor, în timp ce demența din cadrul bolii Parkinson este diagnosticată atunci când declinul cognitiv are loc în contextul bolii Parkinson bine stabilit (cel puțin 1 an de la debutul simptomelor motorii) (205). Astfel, clinic, patologic și biochimic, demența cu corpi Lewy pare să cadă undeva în mijlocul unui spectru de boli, de la boala Alzheimer la boala Parkinson.

Niciun studiu nu a examinat impactul intervențiilor nonfarmacologice în demența cu corpi Lewy, dar o gamă largă de intervenții au fost benefice în boala Alzheimer și alte forme de demență. Acestea includ îmbunătățirea deficienței senzoriale cu ochelari sau aparate

auditive, educarea pacientului și a familiei, structurarea mediului și educarea comportamentală. Intervențiile ar trebui selectate pentru a răspunde nevoilor specifice ale fiecărui pacient și ale îngrijitorilor săi (209). Deși există medicamente aprobate pentru DLB în mod specific, nu există agenți actuali care modifică boala, astfel că managementul actual se concentrează pe ameliorarea simptomatică. Deși evoluția clinică exactă este variabilă, DLB progresează de obicei prin creșterea dizabilității și în cele din urmă până la moarte. O perioadă mediană de la prima prezentare cu simptome cognitive până la moarte de 3,3 ani la bărbați și 4,4 ani la femei, comparativ cu 6,7 și respectiv 7 ani la BA (207).

Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Ptacek S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, Lemstra AW, Londos E, Blanc F, Bonanni L, McKeith I, Winblad B, de Jong FJ, Nobili F, Stefanova E, Petrova M, Falup-Pecurariu C, Rektorova I, Bostantjopoulou S, Biundo R, Weintraub D, Aarsland D; E-DLB. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):787-795. doi: 10.3233/JAD-161109. (210)

Demența cu corpi Lewy (DLB) este al doilea cel mai frecvent tip de demență degenerativă, după boala Alzheimer (BA) (211), dar rămâne subdiagnosticată (212), DLB se caracterizează prin demență progresivă însoțită de una sau mai multe caracteristici de bază: fluctuații ale cogniției, halucinații vizuale, parkinsonism și caracteristici adiționale, cum ar fi alterări ale comportamentului somnului REM, captare redusă de dopamină pe imagistică și hipersensibilitate neuroleptică.

Există puține studii longitudinale privind DLB și prin urmare, nu se cunoaște exact cursul bolii. Majoritatea studiilor recente indică faptul că pacienții cu DLB au un risc de mortalitate mai mare (213), timp mai scurt până la internarea în centre de îngrijire a vârstnicilor (214), sunt o povară mai mare pentru cei care îi îngrijesc (215) și folosesc mai multe resurse decât cei cu boala Alzheimer de severitate similară (211). Nu exista până la data acestui articol niciun studiu longitudinal de amploare a ratei declinului cognitiv în DLB.

Scopul principal al acestui studiu, bazat pe pacienții din Consorțiul European pentru DLB, a fost să descrie rata și predictorii clinici ai declinului cognitiv într-un interval de trei ani

într-o cohortă multicentrică de DLB și compararea acestui declin cognitiv cu cel din boala Alzheimer și demența în cadrul Bolii Parkinson. Au fost analizate datele dintr-o cohortă multicentrică de pacienți care au fost diagnosticați cu DLB probabilă, în cadrul unui studiu efectuat de un nou consorțiu paneuropean de DLB. Consorțiul este format din 19 centre europene și unul din SUA care au convenit să analizeze date clinice despre pacienții cu DLB, precum și demență în cadrul Bolii Parkinson (DBP) și boala Alzheimer.

Dintr-o bază de date totală de 2085 de pacienți, au fost disponibile datele longitudinale (cel puțin un scor MMSE după evaluarea inițială) pentru 1290 de pacienți din 17 centre (835 DLB, 198 DBP și 257 pacienți BA) (Figura 9). Diagnosticile au fost stabilite în conformitate cu cele mai recente criterii internaționale pentru DLB (216), PDD (criterii de consens MDS) și BA (ICD 10) de către medicul curant, un grup de cel puțin doi experți sau de către o echipă multidisciplinară.

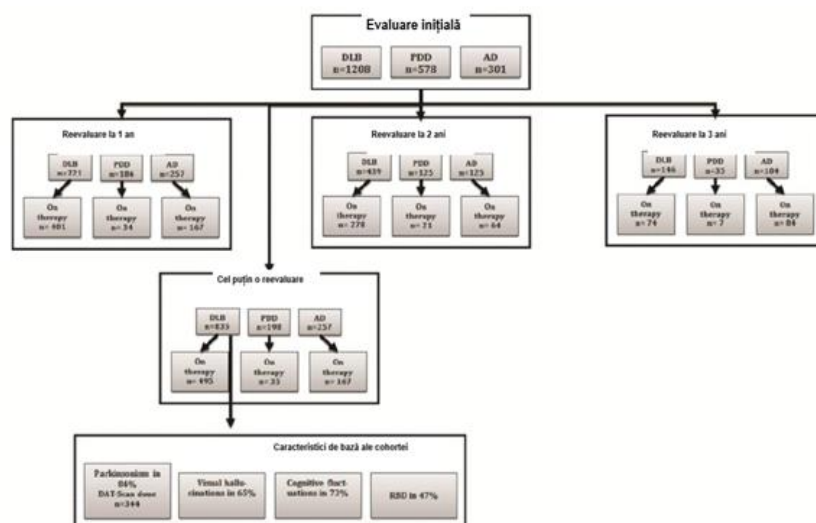


Figura 9 Diagrama cohorței implicate în studiu, în faza inițială și evaluare ulterioară DLB: Demență cu corpi Lewy; PDD: Parkinson's disease dementia - demență în cadrul Bolii Parkinson; AD: Alzheimer disease Boală Alzheimer. Terapie: tratat cu inhibitori de colinesterază. RBD: alterare a comportamentului somnului REM (*reprodus după Kramberger MG, et al. E-DLB. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. J Alzheimers Dis. 2017;57(3):787-795. (210)*)

Caracteristicile de bază ale celor trei grupuri sunt prezentate în Tabelul 25. Au existat diferențe semnificative între cele trei grupuri pentru sex, durata simptomelor și tratament, dar nu au existat diferențe în ceea ce privește scorul obținut la MMSE sau în ceea ce privește vârsta. Au fost efectuate comparații cu datele de bază din cele trei grupuri cu monitorizare.

Tabel 29 Caracteristicile de bază ale celor 3 grupuri de pacienți: datele sunt exprimate ca și valoare medie \pm DS pentru variabilele continue și ca n (%) pentru variabilele nominale. Abrevieri: MMSE, Mini-Mental State Examination; N, număr; DLB, Demență cu corpi Lewy; DBP, Demență în cadrul Bolii Parkinson; BA, Boala Alzheimer, ChEI inhibitor al colinesterazei (*reprodus după Kramberger MG, et al. E-DLB. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. J Alzheimers Dis. 2017;57(3):787-795. (210)*)

Diagnostic	DLB	DBP	BA	p
N	835	198	257	
Vârsta, ani	75,2 (7,8)	75,9 (7,8)	75,5 (7,4)	F=0,6, p=0,69
Sex, % bărbați	54,2	55,8	26,0	p<0,001
Durata simptome cognitive (ani \pm DS)	2,7 (2,1)	3,1 (2,7)	2,2 (1,8)	F=6,7, p=0,001
MMSE	21,3 (4,9)	21,2 (5,5)	22,0 (4,0)	F=2,7, p=0,06
Tratament cu ChEI (%)	82	49	74	p<0,001

Analiza declinului pe scorurile MMSE a arătat următoarele: în toate cele trei grupuri s-a observat un declin al funcției cognitive în perioada de urmărire de 3 ani (Figura 10). Pe baza analizei, scăderea anuală a scorului MMSE a fost de 2,1 puncte în DLB, comparativ cu 1,63 în BA și 1,75 în DBP. Diferențele între grupuri nu au fost semnificative, deși a fost o tendință către o diferență semnificativă între DLB și BA ($p=0.0693$). O serie de analize pe subgrupe au fost efectuate datorită variațiilor mari ale ratei de declin anual, în special în grupul DLB, unde intervalul de încredere de 95% pentru abaterile standard ale declinului anual a fost de 3,67 la 4,05, comparativ cu 3,33 până la 4,06 în DBP și ceva mai restrâns în BA (2.96, 3.52).

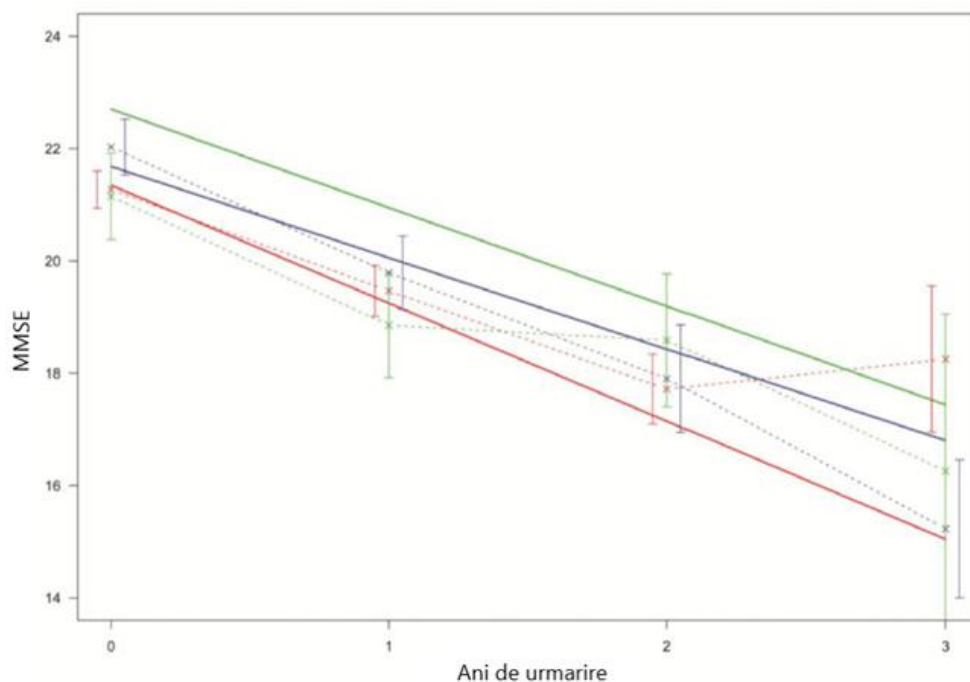


Figura 10. Declinul MMSE în DLB, AD și PDD pe o perioadă de 3 ani MMSE: Mini Mental State Examination; DLB: Demență cu corpi Lewy; PDD: Demență în cadrul Bolii Parkinson; AD: Demența Alzheimer. Liniile punctate pe x arată medii la momentul inițial, la unu, doi și trei ani pentru grupurile DLB (roșu), DBP (verde) și BA (albastru). Liniile verticale ilustrează IC 95% în jurul mediilor. Liniile colorate reprezintă modele estimative ale declinului cognitiv pentru grupurile DLB (roșu), DBP (verde) și BA (albastru) (*reprodus după Kramberger MG, et al. E-DLB. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. J Alzheimers Dis. 2017;57(3):787-795. (210)*)

Au fost, de asemenea, observate variații largi ale scorurilor MMSE (2-30 puncte). Pentru a controla un posibil efect de podea ("floor effect"), analizele au fost efectuate după ce le-am exclus pe cele cu demență severă (adică $MMSE \leq 10$ ($n = 37$)). Rezultatele au fost similare cu analizele grupului total. Pentru a explora mai detaliat cum rata de scădere a fost asociată cu severitatea demenței de bază, pacienții au fost grupați în funcție de terțile scorului MMSE și s-a efectuat o analiză lme folosind aceste terțile ca și covariate (Figura 11). În această analiză, incluzând terțiile scorului MMSE ca și co-factor, rata anuală de scădere a DLB a fost semnificativ mai rapidă în DLB (2,59), comparativ cu BA (1,71, $p = 0,0271$) și DBP (1,46, $p = 0,0062$). În mod similar, rata de declin a pacienților cu DLB cu o scanare anormală ($n = 147$), a fost semnificativ mai rapidă comparativ cu BA ($p = .0025$) și DBP ($p = .0004$).

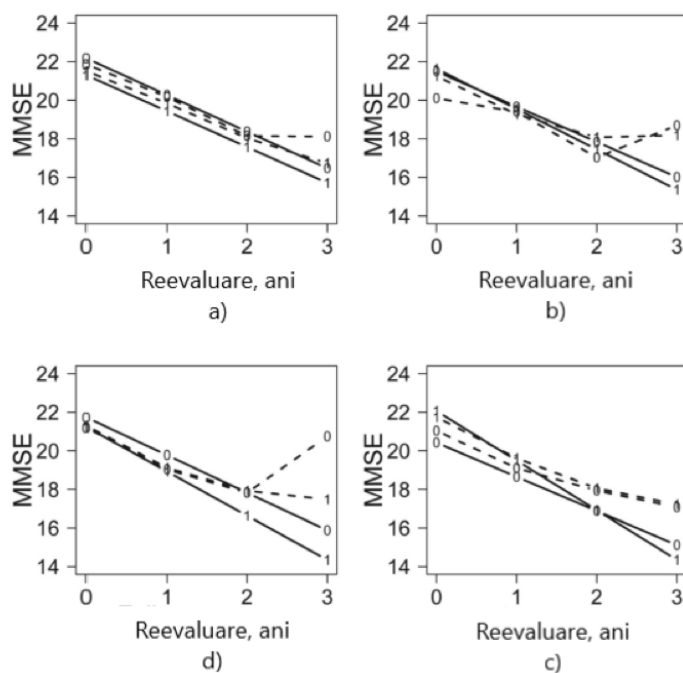


Figura 11. Rata declinului cognitiv în DLB în funcție de caracteristicile de bază și scanarea transportorului de dopamină (DAT Scan) (reprodus după Kramberger MG, et al. *E-DLB. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. J Alzheimers Dis. 2017;57(3):787-795. (210)*)

Urmărirea DLB la 0, 1, 2, 3 ani împărțite în cele două grupuri în funcție de prezența a) vizual (halucinații vizuale) (0 = nu, 1 = da); b) Parkinson (semne de parkinsonism) (0 = nu, 1 = da); c) efectuarea DAT Scan (0 = nu, 1 = da); d) cognitiv (fluctuație cognitivă) (0 = nu, 1 = da). Liniile punctate arată rezultatele medii. Liniile continue arată rezultatele unei analize lme. DLB: demență cu corpi Lewy, MMSE: Mini examinare a stării mentale. Acesta este cel mai mare studiu longitudinal la pacienții cu DLB probabil. S-a constatat că, deși în analiza principală diferența de ritm de declin între grupuri nu a atins gradul de semnificație statistică, unele dintre subanalizele efectuate au indicat o scădere mai rapidă a scorului MMSE în DLB comparativ cu BA și DBP, cu o diferență de aproximativ 0,5-0,8 puncte față de MMSE pe an. Deși MMSE este probabil mai puțin sensibil la deficiențele de execuție precoce și vizuospatiale în DLB precoce decât alte instrumente, cum ar fi Evaluarea cognitivă Montreal (MoCA) (217–219) se poate afirma că MMSE este la fel de sensibil la schimbările din DLB și BP precum și MoCA. O limitare a MMSE și a altor instrumente de screening este aceea că acestea urmăresc declinul global și, prin urmare, diferențele posibile în declinul diferitelor domenii cognitive nu pot fi evaluate cu astfel de scale, dar necesită evaluări neurocognitive detaliate.

Diagnosticul a fost clinic, realizat de specialiști în demențe sau tulburări de mișcare, cu un interes special pentru DLB. Prin urmare, există un risc pentru diagnosticarea greșită, atât diagnosticul excesiv, cât și subdiagnosticul de DLB (220–222).

Principalul punct forte al acestui studiu este numărul mare de pacienți incluși, cu peste 800 de pacienți DLB cu date longitudinale, ceea ce asigură o putere statistică suficientă. Acest lucru este deosebit de important în DLB, având în vedere fluctuațiile cognitive. În plus, designul multicentric al studiului, cu centre participante din toată Europa, sugerează că cohorta este reprezentativă pentru populația europeană de DLB. Pe de altă parte, din moment ce pacienții au fost recrutați din centrele de îngrijire terțiară, cazuri mai atipice sau mai severe pot fi reprezentate ceva mai în exces în cohortă.

În concluzie, scăderea cognitivă este mai rapidă în DLB în comparație cu BA și DBP. Dar diferența între declinul cognitiv din DLB și BA a fost mică, astfel că prognosticul mai sever legat de internarea pacienților în centre de îngrijire a vârstnicilor și povara mai mare care o reprezintă pentru persoanele de îngrijire raportată în DLB este probabil legată mai mult de numeroasele simptome non-motorii, care apar frecvent în DLB. Există variații individuale mari în rata declinului și studiile viitoare bazate pe cohorta European-DLB vor explora efectul potențialilor predictorii clinici și biomarkeri.

Di Censo R, Abdelnour C, Blanc F, Bousiges O, Lemstra AW, van Steenoven I, Onofrij M, Aarsland D, Bonanni L; European DLB consortium. CSF tau proteins correlate with an atypical clinical presentation in dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Jan;91(1):109-110. doi: 10.1136/jnnp-2019-320980 (223)

- **European DLB consortium:**

Angelo Antonini, Clive Ballard, Claudio Babiloni, Alexandra Bernadotte, Roberta Biundo, Bradley Boeve, Jan Booij, Sevasti Bostantjopoulou, Carlo De Lena, Richard Dodel, Cristian Falup-Pecurariu, Tormod Fladby, Sara Garcia-Pacek, Josep Garre, Gert J Geurtsen, Martha Therese Gjesten, Oskar Hansson, Frank Jan de Jong, Vesna Jelic, Zoe Katsarou, Milica Kramerger, Elisabet Londos, Ian McKeith, Brit Mollenhauer, Flavio Nobili, John O'Brien, Alessandro Padovani, Maria Petrova, Andrea Pilotto, Irena Rektorova, Arvid Rongve, Jon Snaedal, Elka Stefanova, Per Svenningsson, John Paul Taylor, Pietro Tiraboschi, Latchezar Traykov, Rik Vandenberghe, Zuzana Walker, Eric Westman, Bengt Winblad, Henrik Zetterberg

În Boala Alzheimer (BA) apare un profil aparte al lichidului cefalorahidian (LCR), adică un nivel scăzut de amiloid- β 1-42 ($A\beta$ 42) și un nivel total crescut de proteină tau (t-tau) și/sau proteina tau fosforilată la treonină-181 (p-tau) (224). Aceste modificări au fost identificate într-un număr substanțial de pacienți cu demență cu corpi Lewy (DLB) și a fost legată de declin cognitiv mai rapid.

În acest studiu (224) s-a investigat asocierea între biomarkeri specifici BA din LCR și caracteristicile clinice de bază a DLB pentru a înțelege mai bine in vivo modul în care patologia BA influențează prezentarea clinică a DLB. Au fost incluși 171 pacienți cu diagnostic clinic probabil de DLB, conform consorțiului european DLB (E-DLB) (208,216). Probele de LCR au fost colectate la fiecare centru. Un profil de BA în LCR a fost definit ca fiind prezent la pacienții cu nivel scăzut de $A\beta$ 42 combinat cu nivel de t-tau sau p-tau ridicat (224). Asocierea între biomarkeri LCR (normali sau anormali) și fiecare caracteristică clinică de bază (prezent sau absent), au fost testate cu testul χ^2 . Asociațiile între biomarkeri individuali ai LCR și grupuri de subiecți cu caracteristici de bază diferite au fost testate cu testul Armitage.

Principalele constatări ale acestui studiu de cohortă multicentric, în concordanță cu studiile anterioare (225), sunt asocierea unui nivel de proteina t-tau și p-tau anormale în LCR cu o frecvență mai mică a Parkinsonismului și asocierea dintre un număr mai mic de caracteristici de bază și valori anormale ale t-tau și p-tau în LCR. S-a observat că în cazul pacienților cu DLB diagnosticați clinic, patologia tau este asociată cu o prezentare clinică a DLB mai puțin tipică, cu apariția la un nivel mai redus a parkinsonismului și cu un număr de caracteristici de bază mai mici. Aceste corelații ar putea fi explicate prin complexitatea dintre relația moleculară dintre corpii Lewy și patologiile de tip BA. La unii indivizi, cele două patologii se suprapun, rezultând un profil clinic mai puțin caracteristic. Prezența patologiei tau (creșterea t-tau și p-tau în LCR) pot ascunde caracteristicile clinice DLB, rezultând o prezentare clinică atipică.

Tabel 30 Date demografice, clinice și a LCR. Caracteristici clinice de bază evaluate la

momentul puncției lombare (*modificat după Di Censo R, et al. European DLB consortium CSF tau proteins correlate with an atypical clinical presentation in dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Jan;91(1):109-110. (223)*)

Număr pacienți = 171	
Bărbați n (%)	60 (59,4)
Vârstă (ani, medie +/- DS)	70,8 +/- 10
Durata bolii (ani, medie +/- DS)	4,5 +/- 4
MMSE (medie +/- DS)	23,4 +/- 5,1
UPDRS III (medie +/- DS)	16,8 +/- 7,1
1 Caracteristică n (% din total)	7 (4,1)
PA n=2	
VH n=4	
CF n=1	
2 Caracteristici n (% din total)	40 (23,4)
PA + VH n=2	
PA + CF n=14	
PA + RBD n=10	
VH+ CF n=6	
CF + RBD n=8	
3 Caracteristici n (% din total)	72 (42,1)
PA+VH+CF n=31	
PA+CF+ RBD n=23	
VH+CF+ RBD n=14	
PA+VH+ RBD n=4	
4 Caracteristici n (% din total)	52 (30,4)
PA + VH + CF + RBD	
Aβ42 anormal	58 (33,9)
t-tau anormal	44 (25,7)
p-pau anormal	54 (31,6)
Profil AD LCR	29 (17)

Christian Geroïn, Carlo Alberto Artusi, Marialuisa Gandolfi, Elisabetta Zanolin, Roberto Ceravolo, Marianna Capecci, Elisa Andrenelli, Maria Gabriella Ceravolo, Laura Bonanni, Marco Onofrj, Roberta Telese, Giulia Bellavita, Mauro Catalan, Paolo Manganotti, Sonia Mazzucchi, Sara Giannoni, Laura Vacca, Fabrizio Stocchi, Miriam Casali, Cristian Falup-Pecurariu, Maurizio Zibetti, Alfonso Fasano, Leonardo Lopiano, Michele Tinazzi Does the degree of trunk bending predict patient disability, motor impairment, falls, and back pain in Parkinson's Disease? *Front Neurol* 2020 Mar 31;11:207. doi: 10.3389/fneur.2020.00207, eCollection 2020. (226)

Anomaliile posturale sunt caracteristici comune ale Bolii Parkinson (BP) și se manifestă la peste 20% dintre pacienți odată cu evoluția bolii (227). Se disting trei tipuri principale de anomalii posturale asociate BP: camptocormia (CC), definită ca o îndoire involuntară a trunchiului înainte (FTB), care apare în timpul ortostatismului sau al mersului și rezolvându-se atunci când pacientul se așază într-o poziție culcată cu cel puțin 30° la punctul de sprijin lombar și/sau cel puțin 45° la punctul de sprijin la nivelul toracelui (228). Sindromul Pisa (PS), definit ca îndoirea susținută a trunchiului (LTB) spre lateral la cel puțin 10°, agravată de șezutul prelungit sau mersul pe jos; și anterocolis (AC), definit ca îndoirea involuntară a gâtului înainte (FNB) de cel puțin 45°(229). Studiile din literatură ce au investigat CC, PS și AC raportează o dizabilitate mai mare la pacienți cu anomalii posturale și un risc mai mare de căderi, dureri de spate și o calitate a vieții mai slabă (227,229–232).

În acest studiu, scopul principal a fost să analizăm asocierea între gradul de anomalii posturale și handicap, exprimat ca limitare în activitățile zilnice (activity of daily living - ADL), tulburări motorii, căderi și dureri de spate. Scopul secundar a fost de a determina valorile limită ale îndoirii trunchiului/gâtului care prezic cel mai bine dizabilitatea.

Metodă - pentru acest studiu am preluat date dintr-o bază de date creată pentru un studiu epidemiologic multicentric cu tema anomaliilor posturale în BP, cuprinzând informații complete despre 811 pacienți consecutivi cu BP, care frecventează șapte centre terțiare de tulburări de mișcare din Italia (227).

Participanți - populația studiată a fost formată din pacienți cu diagnostic de BP idiopatică prezentând $\geq 5^\circ$ de anomalii precum FTB, LTB sau FNB, măsurată cu un goniometru de perete.

Proceduri - în fiecare centru, pacienții au fost evaluați în timpul consulturilor de rutină, în faza ON a tratamentului medicamentos. Evaluarea posturală a fost efectuată cu utilizarea unui

goniometru de perete și ulterior analiza fotografiilor pacienților în timpul unei singure sesiuni de către același evaluator ales înainte de începerea studiului.

Rezultate finale

Evaluarea anomaliilor posturale - au fost utilizate două instrumente pentru măsurarea FTB, LTB și FNB. Gradul de îndoire a trunchiului a fost calculat folosind goniometrul de perete (228,233,234) și măsurători bazate pe software (SBM) cu programul freeware Kinovea R.

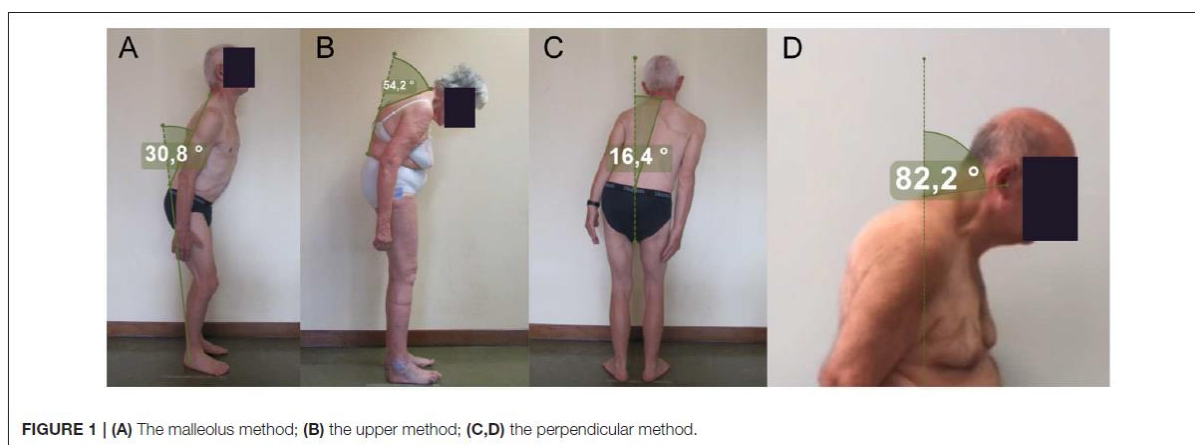


Figura 12 Evaluarea limitării în ADL, deficitelor motorii, căderi și durere (foto preluat din articolul Christian Geroin et al. *Does the degree of trunk bending predict patient disability, motor impairment, falls, and back pain in Parkinson's Disease?* *Front Neurol* 2020 Mar 31;11:207.eCollection 2020 (226)).

Limitarea în ADL a fost evaluată în conformitate cu MDS-UPDRS partea a II-a și deficiența motorie de partea MDS-UPDRS (235).

Rezultate

Caracteristicile clinice ale pacienților - un total de 283 de pacienți cu BP au fost înrolați în conformitate cu criteriile de includere și excludere. În total 215 pacienți au prezentat FTB (175 tip superior, 27 tip inferior și 13 ambele tipuri), 88 LTB și 61 FNB.

Tabel 31 Caracteristicile clinice ale pacienților cu BP cu una sau mai multe anomalii posturale de îndoire înainte a trunchiului, îndoirea laterală a trunchiului și îndoirea gâtului înainte (reprodus după Christian Geroin et al. Does the degree of trunk bending predict patient disability, motor impairment, falls, and back pain in Parkinson's Disease? *Front Neurol* 2020 Mar 31;11:207.eCollection 2020 (226)).

Variabile	Pacienți cu una sau mai multe PA		
	FTB	LTB	FNB
Număr de pacienți	215	88	61
Vârsta, medie (SD), ani	73,50 (8,1)	73,23 (7)	70,97 (7,8)
Gen, număr (%)			
Bărbați	134 (62,3)	51 (58)	43 (70,5)
Femei	81 (37,7)	37 (42)	18 (29,5)
Vârsta la debutul BP, medie (SD), ani	65,05 (9,8)	62,69 (10,5)	61,3 (10,3)
UPDRS scor total, medie (SD)	56,9 (24,6)	58,2 (27,7)	62,8 (29,1)
I	7,1 (6,4)	7,33 (6,5)	8,8 (6,7)
II	15,3 (7,9)	17,7 (8,9)	15,6 (9,3)
III	31,8 (13,4)	30,3 (14)	36 (15,7)
IV	2 (2,93)	2,7 (3,7)	2,1 (2,8)
Stadiul HY modificat medie (SD)	2,62 (0,8)	3,09 (0,9)	2,5 (0,9)
Durata bolii, medie (SD), ani	8,02 (5,9)	10,22 (7,1)	9,5 (7,6)
Fenotipul dominant, n (%)			
Tipul bradikinetic/rigid	106 (49,3)	47 (53,4)	26 (42,6)
Tipul tremblant	33 (15,4)	20 (22,7)	18 (29,5)
Tipul mixt	76 (35,3)	21 (23,9)	17 (27,9)
Doză zilnică echivalentă de L-dopa, mg, medie (SD)	632,27 (349,54)	666,43 (339,76)	581,13 (330,23)

Corelația dintre aspectele clinice și demografice cu limitare în ADL, deficiență motorie, căderi și durere – în măsurile efectuate cu goniometrul, modelul de regresie univariată a generat asocieri semnificative între FTB superior/inferior, LTB și FNB și multe dintre caracteristicile clinice și demografice investigate.

Analiza curbei ROC

Având în vedere asocierea semnificativă la efectuarea modelelor de regresie, am efectuat analiza ROC pentru a prezice unghiul cut-off al LTB pentru cea mai bună discriminare a dizabilității scăzute vs. ridicate. Conform evaluării clinice WG, valoarea limită optimă a fost $12,5^\circ$, cu o sensibilitate de 0,5 și o specificitate de 0,8 (ASC 0,615; p: 0,071). Potrivit SBM, valoarea limită optimă a fost de $10,5^\circ$, cu o sensibilitate de 0,5 și o specificitate de 0,8 (ASC 0,626; p: 0,048).

Discuții

În acest studiu s-a analizat influența îndoirii trunchiului asupra severității handicapului și determinarea valorilor limită de îndoire a trunchiului care a discriminat cel mai bine limitările în ADL, tulburări motorii, căderi și dureri de spate. S-a demonstrat o asociere semnificativă între deficiența motorie și gradul de LTB, indicând faptul că un nivel mare a îndoirii laterale crește probabilitatea unei afectări motorii mai mari. Am constatat că unghiul limită optim pentru a identifica deficitul motor moderat până la sever de afectarea a fost de $10,5^\circ$, corespunzând celui mai frecvent unghi limită pentru diagnosticul PS (229,234).

Aceste date sugerează că durerile de spate la pacienții cu trunchiului nealiniat în poziție fiziologică ar putea fi mai strâns legate de stadiul și durata BP decât de alterările posturale.

Concluzionând, toți pacienții cu BP ar trebui să fie îndrumați către o echipă multidisciplinară într-un stadiu incipient, pentru a le îmbunătăți calitatea vieții și a încetini progresul declinului motor (230).

I.3. Distonia

Tamás G, Fabbri M, Falup-Pecurariu C, Teodoro T, Kurtis MM, Aliyev R, Bonello M, Brozova H, Coelho MS, Contarino MF, Corvol JC, Dietrichs E, Ben Djebara M, Elmgreen SB, Groppa S, Kadastik-Eerme L, Khatiashvili I, Kostić V, Krismer F, Hassan Mansour A, Odin P, Gavriliuc O, Olszewska DA, Relja M, Scheperjans F, Skorvanek M, Smilowska K, Taba P, Tavadyan Z, Valante R, Vujovic B, Waldvogel D, Yalcin-Cakmakli G, Chitnis S, Ferreira JJ. Lack of Accredited Clinical Training in Movement Disorders in Europe, Egypt, and Tunisia. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1833-1843. doi: 10.3233/JPD-202000

Tulburările de mișcare (movement disorders – MD) reprezintă un grup de afecțiuni frecvent diagnosticate în cadrul consultațiilor neurologice. Din acest considerent, educarea neurologică a rezidenților ar trebui să cuprindă și acest domeniu, iar mai mult decât atât, ar putea constitui o sub-specializare independentă (în sensul unei competențe distincte după obținerea certificării de medic specialist). Deși în Statele Unite ale Americii sau în Canada există programe de educație pentru această sub-specializare (236), în Europa sau în Africa de Nord nu se cunosc multe informații referitoare la programa educațională care să cuprindă și tulburări de mișcare.

Obiectivele acestui studiu multicentric au fost de a evalua, la nivelul Europei și al Africii de Nord, programele obligatorii sau opționale în domeniul educației în MD, la ce nivel se realizează această educație, ce cuprinde și care sunt opțiunile disponibile în cazul în care lipsesc centre dedicate MD.

Metode: a fost conceput și distribuit un sondaj în cadrul Societății Internaționale de Boală Parkinson și Tulburări de Mișcare – International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS). La acest studiu, desfășurat în 2018, au participat țările afiliate în cadrul Secțiunii Europene a MDS (MDS-ES: Europa, Africa de Nord, Rusia și Asia de Sud-Vest). În cadrul proiectului a fost desemnat câte un reprezentant al fiecărei țări participante, care să colecteze informații la nivel național de la personalul medical, colegi etc. De asemenea au fost implicați membri ai Grupului de Tineri ai MDS (MDS Young Members Group) și ai altor programe de Dezvoltare și Educare în cadrul MDS (MDS Leadership Development and Training Program).

Chestionarul a cuprins patru părți: partea I – caracteristicile participanților, partea II – particularitățile îngrijirii medicale ale țării respective (ex: terapiile invazive disponibile), partea III - existența sub-specializării în MD acreditate sau structurate și partea IV – opiniile participanților referitoare la modul în care educația în domeniul MD ar putea fi dezvoltată la nivel național.

Rezultate: au fost incluse în studiu datele primite de la 31 de țări participante (din totalul de 49 de țări către care a fost trimis chestionarul). Ca date demografice principale, toți respondenții au fost neurologi, 90% specialiști. Dintre aceștia, 71% au studii doctorale și toți sunt implicați în activități de cercetare. Cel mai mare număr relativ de centre dedicate MD au fost raportate în Austria, Portugalia și Norvegia, iar cel mai mare număr relativ de experți în domeniul MD a fost identificat în Austria, Italia și Estonia. Patru țări nu au o societate sau o secțiune pentru MD. Referitor la programele structurate de educație în domeniul MD, 20 de țări (64%) au încorporat această secțiune în programul de educație pentru absolvenți, majoritatea cursurilor având o durată de 1-3 luni, iar 14 țări (45%) au programe structurate pentru specialiștii neurologi (cu durată mai mare de 1 an). În tabelul 28 sunt sintetizate datele referitoare la centrele/experti în MD și terapii invazive – stimulare cerebrală profundă (deep brain stimulation - DBS) și toxină botulinică (BTX). Conform acestor date, nu sunt diferențe semnificative între țările care au certificare de subspecializare în MD și cele care nu au această acreditare.

Tabelul 32 Relația între resursele de îngrijire a pacienților și existența trainingului în tulburări de mișcare (*reprodus după Tamás G, et al. Lack of Accredited Clinical Training in Movement Disorders in Europe, Egypt, and Tunisia. J Parkinsons Dis. 2020;10(4):1833-1843. doi: 10.3233/JPD-202000*)

Table 3
Relationship of the resources in patient care and the existence of certified movement disorder training

Relative number	Median (inter-quartile range) Certified/non-certified training	Difference between countries with certified and non-certified MD training
MD experts	3.08 (1.76–4.77)/ 1.25 (0.51–3.69)	U = 55; Z = 1.37; p = 0.17
MD centers	0.58 (0.38–0.72)/ 0.48 (0.27–0.86)	U = 76; Z = 0.35; p = 0.73
DBS centers	0.31 (0.24–0.35)/ 0.24 (0–0.5)	U = 80; Z = 0.19; p = 0.85
BTX centers	0.95 (0.6–2.73)/ 0.99 (0.51–1.77)	U = 81; Z = 0.14; p = 0.89
DBS implants in 2017	6.05 (2.86–8.65)/ 3.05 (0–8.52)	U = 62; Z = 0.91; p = 0.36

Educația neurologică în cele mai multe țări cuprinde următoarele domenii: Boala Parkinson (BP), Parkinsonismul atipic, coreea, distonia și tremorul. Materialele educaționale

cel mai des folosite sunt cele clasice, cărțile sau materialele printate, atât pentru rezidenți (absolvenți) cât și pentru specialiști (ca sub-specialitate).

Rezultatele acestui studiu multicentric denotă faptul că educația postuniversitară sau ca sub-specialitate în domeniul MD există doar într-o minoritate din țările participante la studiu. De asemenea, existența subspecializării este controversată în prezent în ceea ce privește efectul (benefic sau nu) pe care îl poate avea asupra pacientului și a motivării profesionale pentru medic (237). Opinia generală se bazează pe principiul conform căruia sub-specializările ar trebui să se construiască pornind de la cunoștințele acumulate în cadrul educației neurologice generale. De asemenea, stabilirea diagnosticului de BP și a tratamentului adecvat pentru complicațiile motorii și non-motorii ar fi mai bine condusă în cadrul unei clinici specializate de MD (238). În anumite țări din Europa, Egipt și Tunisia nu există însă această educație pentru sub-specializare sau nu este acreditată, chiar dacă domeniul MD este în plină dezvoltare, fiind cel mai solicitat de către medicii rezidenți sau de către tinerii specialiști neurologi (239).

Conform rezultatelor acestei cercetări, specialistul în MD și centrele de MD sunt neoficial definite în majoritatea țărilor incluse în studiu. Mulți dintre respondenții din aceste țări doresc ca metodele de educație în domeniul MD să fie îmbogățite, iar structura educațională și programa să fie implementate la nivel național. De asemenea, programele de studiu oferite în cadrul MDS – de exemplu stagii prin rotație/vizite de studii în centre de MD cu experiență pot fi utile pentru tinerii medici neurologi dornici să își dezvolte cariera medicală în acest domeniu. Necesitatea unei certificări este de asemenea controversată; legile locale ar trebui să determine implementarea unei atestări sau beneficiul unui examen în cadrul MDS-ES.

Distonia este o tulburare de mișcare caracterizată prin contracții musculare susținute sau intermitente, provocând mișcări și posturi anormale, adesea repetitive. Distonia este adesea inițiată sau înrăutățită prin acțiunile voluntare (240). Inițial distonia a fost clasificată în funcție de vârsta la debut, distribuția corporală și etiologia (primară, distonie-plus, eredodegenerativă și secundară), dar recent grupul de experți în tulburări de mișcare al Movement Disorders Society propune clasificarea distoniei pe baza a două axe distincte: caracteristici clinice și etiologie (240). Pentru prima axă sunt utilizate pentru clasificare 5 categorii: vârsta la debut, modul de distribuție, modelul temporal, coexistența altor tulburări de mișcare și coexistența altor manifestări neurologice sau sistemice. Vârsta de debut este împărțită în copilărie timpurie (0-2 ani), copilărie (3-12 ani), adolescență (13-20 ani), maturitate timpurie (21-40) și vârstă târzie (> 40 de ani). Distribuția corpului este, la fel ca în clasificările anterioare, împărțită în

focală, segmentară, multifocală, generalizată și hemidistonie. Definiția distoniei generalizate subliniază că trunchiul și alte două regiuni ale corpului trebuie să fie implicate, dar implicarea picioarelor nu este obligatorie în conformitate cu această nouă clasificare.

Modelul temporal distinge între evoluția bolii statice sau progresive și variabilitatea simptomelor, care ar putea fi persistente, specifice acțiunii, diurne sau paroxistice. În ceea ce privește coexistența altor tulburări de mișcare, termenul „distonie izolată” este utilizat atunci când acestea nu sunt prezente, iar termenul „distonie combinată” dacă există. În cele din urmă, alte manifestări neurologice (altele decât tulburările de mișcare) sau manifestări sistemice sunt notate dacă sunt prezente (241). Axa etiologică analizează dacă este prezentă patologia sistemului nervos sau nu și dacă boala este moștenită, dobândită sau idiopatică. În ceea ce privește categoria „patologie a sistemului nervos”, pacienții pot avea dovezi de degenerare, dovezi ale unei leziuni structurale sau nicio dovadă a vreunei leziuni. Formele de distonie moștenite pot fi autosomale dominante, autosomale recesive, legate de cromozomul X sau mitocondriale. Cauzele dobândite pot include leziuni cerebrale perinatale, infecții, medicamente, toxine, leziuni vasculare, boli neoplazice, leziuni cerebrale (traumatisme craniene, intervenții chirurgicale pe creier) sau cauze psihogene. În cele din urmă, cazurile idiopatice pot fi împărțite în sporadice sau familiale (240).

În ceea ce privește fiziopatologia s-a considerat că principala cauză a distoniei este disfuncția ganglionilor bazali, care a apărut din funcția ganglionilor bazali ca regiune a creierului responsabilă de integrarea controlului motor. De asemenea, distonia secundară se datorează adesea leziunilor ganglionilor bazali, în mod specific putamenului sau globului palid (242).

Cu toate acestea, absența neurodegenerării în distonia primară, precum și faptul că leziunile din alte regiunile cerebrale pot provoca distonie secundară a ghidat ideea că distonia este o tulburare neurofuncțională, adică o tulburare caracterizată prin conectivitate anormală care poate apărea într-un creier cu aspect normal structural (241). Distonia este considerată mai degrabă o tulburare a sistemului motor decât o boală a unei anumite structuri motorii. Studiile au furnizat dovezi ale disfuncției în aproape fiecare regiune a sistemului nervos central implicat în controlul motor și integrarea senzitivă și motorie, inclusiv cortexul, trunchiul cerebral, cerebelul și măduva spinării (241).

Deși investigațiile RMN standard nu au dezvăluit patologia structurală, RMN-ul de difuzie (DTI) a arătat anomalii subtile în circuitele senzitivo-motorii ale pacienților cu distonie. La purtătorii de mutație DYT 1 există anizotropie funcțională redusă (FA) în substanța albă subgirală a cortexului senzitiv-motor primar, punte și pedunculul cerebelos superior stâng. La pacienții cu distonie focală s-a observat, de asemenea, anizotropie funcțională anormală în nucleul lentiform și substanța albă adiacentă nucleului (241). Studiile neurofiziologice demonstrează existența unei varietăți de modificări în concordanță cu anomalii ale controlului inhibitor, integrării senzitivo-motorie și ale plasticității creierului.

Distonia este o tulburare neuro-funcțională care se distinge prin modificări la diferite niveluri și numeroase elemente de-a lungul circuitului senzitivo-motor. Numeroase cauze pot duce la aceste perturbări, iar leziunile de-a lungul diferitelor puncte ale căilor interconectate pot produce disfuncții motorii similare. Deși ganglionii bazali sunt o regiune crucială a creierului, pot exista anomalii în multe alte regiuni de-a lungul circuitului motor. În cele din urmă, o înțelegere completă a fiziopatologiei distoniei ar conduce cel mai probabil la o terapie mai eficientă, logică și dirijată (242). Din cauza faptului că etiologia distoniei este foarte diversă, afecțiunea este gestionată cel mai bine de o echipă interdisciplinară care include un neurolog, neurochirurg, internist, farmacist, furnizor de asistență medicală primară, terapeuți și asistenți medicali. Tratamentul distoniei este în mare măsură simptomatic și progresul terapiilor noi este încet. Acesta este în prezent medicamentos, cu toxină botulinică sau stimulare cerebrală profundă (Deep Brain Stimulation). În plus, mulți pacienți pot beneficia de terapie fizică și ocupațională. Logopedia poate fi și ea utilă pentru cei ce prezintă și tulburări de vorbire. Unii pacienți pot necesita dispozitive ambulatorii (242).

A Valadas, M-F Contarino, A Albanese, K P Bhatia, C Falup-Pecurariu, L Forsgren, A Friedman, N Giladi, M Hutchinson, V S Kostic, J K Krauss, A Lokkegaard, M J Marti, I Milanov, Z Pirtosek, M Relja, M Skorvanek, M Stamelou, A Stepens, G Tamás, A Taravari, C Tzoulis, W Vandenberghe, M Vidailhet, J J Ferreira, M A Tijssen Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes Eur J Neurol 2016 Apr;23(4):772-9. doi: 10.1111/ene.12940. Epub 2016 Jan 29. (243)

Sindroamele distonice (SD) reprezintă a treia cea mai frecventă tulburare întâlnită în centrele pentru tulburări de mișcare. Acest lucru a dus la o dezvoltare accentuată a cercetărilor în acest domeniu (240). Cu toate acestea, există o fragmentare a inițiativelor științifice la nivelul Europei, din cauza lipsei de omogenitate a standardizărilor de diagnostic și tratament. Rețeaua europeană pentru studiul SD, sponsorizată de Cooperarea Europeană în Știință și Tehnologie (COST) (COST Dystonia Action) sub denumirea de Acțiunea COST BM1101, este o inițiativă europeană concepută pentru a depăși acest decalaj, oferind o punte de legătură între țări, cu scopul de a îmbunătăți cunoștințele, standardul de îngrijire, formarea profesioniștilor în domeniul sănătății și creșterea gradului de conștientizare a publicului despre SD. Datorită diferitelor abordări în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul, accesul pacienților la terapie și la recuperare, există o largă varietate a managementului sindroamelor distonice în Europa.

În cadrul acestui studiu, propus de COST Dystonia Action, obiectivul a fost să documentăm managementul SD în diferitele țări europene care fac parte din această rețea.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost documentarea strategiilor, a facilităților și expertizei disponibile în diferite țări care formează rețeaua europeană pentru studiul sindroamelor distonice. Un alt obiectiv a fost identificarea măsurilor care ar trebui implementate pentru a îmbunătăți gestionarea SD. Participanții la studiu au fost douăzeci și patru de țări (n=24) care fac parte din rețeaua europeană pentru studiul SD (Acțiunea COST BM1101). Au fost incluse 20 din cele 28 de țări care fac parte din Uniunea Europeană (UE).

Evaluarea a fost realizată printr-un chestionar. Acesta a fost trimis participanților prin e-mail, conținând și instrucțiuni despre cum să fie completat, folosindu-se o adresă de e-mail creată exclusiv în acest scop. Chestionarul a fost format din 13 întrebări, împărțite în trei părți: 1.) date despre centrul participant (numele, calificările, adresa de e-mail, țara, principalul domeniu de interes); 2.) date privind țara participantă (existența posibilității de instruire în tulburări de mișcare și instruirea specifică în SD pentru medici, asistenți medicali și terapeuți, accesibilitatea pacienților cu distonie la experți în distonie și la centre specializate, disponibilitatea investigațiilor auxiliare și disponibilitatea opțiunilor de tratament); 3.) o întrebare deschisă, cu privire la măsurile urgente care trebuie puse în aplicare în țările respondente, pentru o mai bună gestionare a pacienților cu distonie.

Rezultate

La acest studiu au participat 24 de țări care fac parte din rețeaua europeană pentru studiul sindroamelor distonice, în cadrul proiectului COST Action BM1101. Au fost analizate asistența clinică, expertiza și accesibilitatea pacienților. Toate țările, cu excepția Republicii Macedonia, au experți în domeniul tulburărilor de mișcare, care sunt, de asemenea și experți în distonie (Tabelul 29). În ceea ce privește accesibilitatea pacienților la specialiști în distonie, 12 țări au considerat-o satisfăcătoare, șase consideră accesul fiind dificil (Bulgaria, Republica Macedonia, Letonia, Polonia, Serbia, Grecia) și șase fiind facil (Germania, Olanda, Norvegia, Slovenia, Irlanda, Belgia).

Un alt aspect analizat a fost instruirea personalului medical. Toate țările au cursuri și simpozioane pentru rezidenți și neurologi, pentru a facilita instruirea în domeniul tulburărilor de mișcare. Zece țări au programe de rotație în centre de tulburări de mișcare pentru rezidenți,

iar 12 au cursuri de predare pentru medicii de familie. Pregătirea specifică în sindroame distonice prin cursuri sau simpozioane pentru rezidenți are loc în 21 de țări și pentru medici de familie în șase țări (Tabelul 33). Testarea genetică (adică DYT1 și DYT6) la pacienții cu distonie este ușor accesibilă în 12 țări, accesibilă cu dificultate în nouă și nu este disponibilă în trei (Republica Macedonia, Bulgaria, România).

În ceea ce privește disponibilitatea tratamentului, aproape toți respondenții au considerat că cele mai frecvente medicamente orale (inclusiv anticolinergice, antiepileptice, benzodiazepine, levodopa și medicamente neuroleptice, cum ar fi clozapina) sunt ușor accesibile în țările lor, cu excepția tetrabenazinei (utilizate în esență doar în distonie tardivă), care este ușor accesibil în numai 12 țări, accesibil cu dificultate în opt și nu este disponibil în patru (Tabelul 34) (244). În ceea ce privește procedurile chirurgicale, stimularea cerebrală profundă este ușor accesibilă în 13 țări, dificilă în cinci și indisponibilă în șase (Bulgaria, Republica Macedonia, Letonia, Serbia, Irlanda și România).

Tabel 33 Expertiza în tulburările de mișcare și distonie pe țară (*reprodus după A Valadas, et al. Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes Eur J Neurol 2016 Apr;23(4):772-9. doi: 10.1111/ene.12940. (243)*)

	B E	B G	D E	D K	E L	E S	F R	H R	H U	I E	I L	I S	I R	L V	M K	N L	N O	P L	P T	R O	R S	S E	S I	S K	U K
Tulburări de mișcare																									
Societate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Experți	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Stagii pentru rezidenți de neurologie	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	
Cursuri pentru rezidenți	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cursuri pentru MF	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-
Cursuri pentru asistente	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	
Cursuri pentru logopezi	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	
Cursuri pentru psihoterapeuți	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	
Trialuri clinic	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Distonia																									
Grupuri de lucru	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	
Experți	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Centre specializate	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cursuri pentru rezidenți	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Cursuri pentru MF	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Cursuri pentru asistente	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Cursuri pentru logopezi	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Cursuri pentru psihoterapeuți	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	
Trialuri clinice	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Asociații naționale de pacienți	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+

BE, Belgia; BG, Bulgaria; DE, Germania; DK, Danemarca; EL, Grecia; ES, Spania; FR, Franța; HR, Croația; HU, Ungaria; IE, Irlanda; IL, Israel; IT, Italia; LV, Letonia; MK, Republica Macedonia; NL, Olanda; NO, Norvegia; PL, Polonia; PT, Portugalia; RO, România; RS, Serbia; SE, Suedia; SI, Slovenia; SK, Slovacia; UK, Marea Britanie. MFs, Medic de familie; GNs, Neurolog; +, Da; -, NU.

Analiza societăților științifice și asociații de pacienți arată că o societate locală de tulburări de mișcare există în 19 țări din 24 (toate fără Israel, Serbia, Letonia, Republica Macedonia, România); grupuri de lucru în distonie (de exemplu: liste cu experți în domeniu sau centre specializate în SD) există în 13 țări, iar 16 au și asociații de pacienți cu distonie. În privința priorităților privind gestionarea sindroamelor distonice, principalele preocupări ale respondenților au fost legate de educația medicilor, testarea genetică și opțiunile de tratament. În ceea ce privește educația medicilor, prioritățile au fost legate de îmbunătățirea cunoștințelor neurologilor care nu au supraspecializare în tulburări de mișcare și a medicilor de familie prin promovarea cursurilor educaționale în distonie.

Tabel 34 Disponibilitatea tratamentului distoniei pe țări BE, Belgia; BG, Bulgaria; DE, Germania; DK, Danemarca; EL, Grecia; ES, Spania; FR, Franța; HR, Croația; HU, Ungaria; IE, Irlanda; IL, Israel; IT, Italia; LV, Letonia; MK, Republica Macedonia; NL, Olanda; NO, Norvegia; PL, Polonia; PT, Portugalia; RO, Romania; RS, Serbia; SE, Suedia; SI, Slovenia; SK, Slovacia; UK, Marea Britanie; + accesibil; +- accesibil cu dificultate; - inacesibil, N disponibilitate necunoscută (*reprodus după A Valadas, et al. Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes Eur J Neurol 2016 Apr;23(4):772-9. doi: 10.1111/ene.12940. (243)*)

	B	B	D	D	E	E	F	H	H	I	I	I	L	M	N	N	P	P	R	R	S	S	S	U
	E	G	E	K	L	S	R	R	U	E	L	T	V	K	L	O	L	T	O	S	E	I	K	K
Anticolinergice	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Antiepileptice	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Benzodiazepine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Levodopa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Antidopaminergice	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blocanți dopaminergici	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
Toxina botulinică	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Miomectomie	N	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
Denervare periferică selectivă	N	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+

Stimulare cerebrală profundă	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
					-	-					-						-							-
Palidotomie	+	-	+	-	+	N	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+
			-	-												-	-							
Terapie fizică și reabilitare	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					-	-	-					-	-	-		-	-		-	-				-

Din câte știm, acesta este primul studiu care explorează managementul sindroamelor distonice în întreaga Europă. Aceste rezultate scot în evidență faptul că, deși există experți în distonie în aproape toate țările europene examinate, doar aproximativ o treime dintre țări consideră accesibilitatea pacienților ca fiind facilă. Datele acestui studiu au arătat că, deși există cursuri de predare a tulburărilor de mișcare pentru medicii de familie, formarea specifică în distonie este mai puțin disponibilă și cu atât mai mult când vorbim despre pregătirea medicilor de familie. Deși diagnosticul distoniei este în principal clinic, evaluările neurofiziologice sunt uneori utile (245). Acest studiu a arătat că evaluările neurofiziologice sunt dificil de accesat, în principal din cauza lipsei de expertiză a medicilor neurofiziologi. În ceea ce privește cercetările în distonie acestea se desfășoară pe deplin numai în patru țări, unde se investighează toate zonele de interes privind SD. Cu toate acestea, în majoritatea țărilor chestionate există cel puțin o zonă de investigare privind SD, în principal acestea fiind studii de genetică și studii privind clinica SD.

Pe baza acestor constatări, se identifică următoarele priorități pentru îmbunătățirea managementului sindroamelor distonice în Europa:

1. Instruire: îmbunătățirea pregătirii medicilor și a profesioniștilor din domeniul sănătății (asistenți medicali, fizioterapeuți, kinetoterapeuți, terapeuți ocupaționali) în distonie, prin creșterea numărului de cursuri și manifestări educaționale la toate nivelurile din fiecare țară.
2. Îmbunătățirea accesibilității pacienților la îngrijire specializată, creând rețele clinice naționale și europene pentru clinicieni, pacienți și cercetători. Îmbunătățirea îngrijirii în toate țările prin implementarea și/sau promovarea unor centre de specialitate naționale ușor accesibile, cu un număr rezonabil de experți.

3. Implementarea colaborării internaționale în proiecte de cercetare pentru a îmbunătăți calitatea și rezultatele acestora, de ex. prin utilizarea platformelor de rețea europeană de distonie (246).

4. Îmbunătățirea disponibilității testelor genetice în fiecare țară pentru afecțiunile/mutațiile mai frecvente.

5. Optimizarea variantelor de tratament pentru toate țările, în special prin crearea de mecanisme care să accelereze rambursarea tratamentului cu toxină botulinică în fiecare țară.

Capitolul II. Evoluție și realizări profesionale

II.1. Dezvoltarea carierei profesionale

Obiectivele carierei mele au fost educaționale, de cercetare, științifice. În funcție de specific, acestea au fost pe termen scurt, mediu și lung.

Am absolvit Facultatea de Medicină Generală din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj-Napoca, în anul 1995. Am devenit medic rezident neurologie în 1997 la Spitalul de Psihiatrie și Neurologie Brașov. În 2003 am devenit medic specialist, iar în 2010 medic primar neurologie.

Teza de Doctorat „Contribuții la studiul hemodinamicii Poligonului Willis” a fost realizată sub îndrumarea Conducătorului științific Prof.Dr.Ion Pascu, UMF Târgu-Mureș. Scopul acestui studiu a fost elaborarea unui model computerizat al hemodinamicii Poligonului Willis, prin care am studiat presiunile și debitele în funcție de geometria Poligonului Willis, respectiv în funcție de variabilitatea în lungime și grosime a fiecărei artere componente.

În ceea ce privește experiența didactică, am devenit preparator universitar în anul 1997, la Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină; în anul 2002 am devenit asistent universitar în aceeași instituție, în 2013 Șef de Lucrări, iar în 2017 Conferențiar universitar. Am desfășurat activitate didactică, stagii practice și cursuri cu studenții de la Medicină Generală, Asistență medicală și Balneofiziokinetoterapie. Ca și experiență managerială – sunt Șef Secție Clinică Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov din anul 2007.

În cadrul realizărilor profesionale și academice voi aminti unele la nivel național și internațional:

- sunt Fondator și Președinte al Societății de Boală Parkinson și tulburări de mișcare. În cadrul acestei societăți am organizat, alături de colegii mei, o serie de activități educaționale, atât cu prezență fizică, cât și online și hibrid. Printre aceste manifestări aș aminti Primul Congres de Boală Parkinson și tulburări de mișcare din România, Școala

de Iarnă de Boală Parkinson și tulburări de mișcare (2 ediții), Masterclass de Boală Parkinson (2 ediții), webinarii educaționale în diferite domenii ale acestei patologii.

- sunt Fondator și Președinte al Societății de sistem nervos autonom. În cadrul acestei Societăți științifice am organizat, de asemenea, diferite activități educaționale cu prezență fizică, online și hibrid. Societatea este afiliată la nivelul European Federation of Autonomic Societies (EFAS). Am fost ales în Boardul EFAS.

În cadrul contribuțiilor editoriale, am fost Editor la o carte "Movement disorders Curricula", în editura Springer în 2017. Co-Editori au fost profesori renumiți – Prof.K Ray Chaudhuri (Londra), Prof. Pablo Martinez-Martin (Madrid), Prof. Joaquim Ferreira (Lisabona). Cartea cuprinde 46 de capitole, cu contribuții ale liderilor de opinie de pe 3 continente. La ora actuală sunt Editor al cărții "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease", în editura Elsevier, care cuprinde 10 capitole, scrise de lideri de opinie în domeniu de pe 3 continente. Tot în editura Elsevier, sunt co-Editor al cărții "Sexual dysfunction in Parkinson's disease", alături de Prof.K Ray Chaudhuri și Dr.Miriam Parry de la Centrul de Excelență în Boala Parkinson, King's College Londra, UK.

Acvitate editorială

Sunt Associate Editor la BMC Neurology (FI 2,17), Guest Associate Editor la Frontiers in Neurology/Movement Disorders (FI 3,55), Review Editor la Frontiers in Neurology/Movement Disorders (FI 3,55).

În anul 2018 am fost Frontiers Topic Editor la Frontiers in Neurology/Movement Disorders (FI 3,55) „Movement disorders and sleep – underlying mechanisms, clinical aspects and treatment” (Editori: Cristian Falup-Pecurariu, K Ray Chaudhuri, Nataliya Titova). A cuprins 10 articole, colecția fiind disponibilă ca și e-book.

Director de Curs – la următoarele cursuri:

- Non-motor symptoms in Parkinson's disease, 03.04.2009, Brașov.
- Neurointensive care, 29-30.01.2010, Brașov.

- Teaching Course on Movement Disorders „Movement disorders and sleep”, 26-27.11. 2010, Braşov.
- 3rd Movement Disorders Teaching Course, Poiana Braşov, 2-4.04. 2014.
- 4th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Braşov, 23-24.03. 2015.
- 5th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Braşov, 1-2.04. 2016.
- 6th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Braşov, 31.03–1.04.2017.
- 7th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Braşov, 26–28.04.2018.
- 8th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Brasov, 14-16.03.2019.
- Şcoala de Iarnă - Boala Parkinson și alte tulburări de mişcare, 18–19.01.2019.
- Parkinson’s Disease Masterclass 7-9.06. 2019.
- Şcoala de Iarnă de Boală Parkinson și tulburări de mişcare, ediția a 2-a, 17–18.01.2020.
- 9th Movement Disorders Teaching Course, Poiana Brasov, 5-7.03.2020.
- 2nd Masterclass Parkinson’s Disease 17–18.06.2020.
- MDS-ES Teaching Course, ”Movement disorders in neurological and systemic disorders”, 31.10–01.11.2020, Online
- 3rd Masterclass de Boală Parkinson, 22-23.04.2021, online
- MDS-ES Teaching Course ”Movement disorders emergencies” 27-28.05.2021, Online

Indice Hirsch - 12 Web of science, 13 Scopus, 14 Google Scholar

Cărți și capitole în cărți

1. **Falup-Pecurariu C.** Editor - Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease, Elsevier 2021 (în curs de redactare), 10 capitole, 300 pagini, autori din Europa, Asia, America de Sud
2. Chaudhuri KR, Parry M, **Falup-Pecurariu C.** (Editori) Sexual dysfunction in Parkinson’s disease, Elsevier 2021 (în curs de redactare)
3. **Falup-Pecurariu C.**, Muntean L, Diaconu Ş. – “Sleep dysfunction in Parkinson’s disease”, în Non-motor symptoms in Parkinson’s disease, Editori Korcyn A, Jimenez-Jimenez N, Cambridge 2021 (submis)
4. **Falup-Pecurariu C.**, Martinez-Martin P, Ferreira J, Chaudhuri KR. (Editori) Movement Disorders Curricula, Springer-Verlag GmbH, Sachsenplatz 4-6, 1201 Wien, Austria

2017. ISBN 978-3-7091-1627-2, ISBN 978-3-7091-1628-9, DOI 10.1007/978-3-

7091-1628-9.

5. **Falup-Pecurariu C.** Neurologie, Editura Universității Transilvania Brașov, 2012, ISBN 978-606-19-0154-8, Nr. pagini: 152.
6. Minea D, Varga I, **Falup-Pecurariu C.** Sub Coordonarea Dan Minea – Neurologie – Curs pentru studenți, Reprografia Universității Transilvania, Brașov, 2003, Nr.pagini 291.
7. Minea D, Varga I, **Falup-Pecurariu C.** Neurologie. Manual pentru colegiu, Editura Universității Transilvania Brașov 2002, ISBN 973-635-117-3.
8. Minea D, Varga I, **Falup-Pecurariu C.** Neurologie, Lucrări practice, 2001, Nr. pagini 126, ISBN 973-85145-7.
9. Minea D, Varga I, **Falup-Pecurariu C.** Bazele semiologice ale practicii neurologice, Edit.Universității Transilvania Brașov 2000, Nr.pagini 179, ISBN 973-8124-01-8.

Între 1 noiembrie 2004 – 31 octombrie 2005 am fost fellow al Societății Europene de Neurologie în Clinica de Neurologie, Departamentul de tulburări de mișcare și cel de medicina somnului, sub îndrumarea Prof.Dr.Eduardo Tolosa, fost Președinte al Societății Europene de Neurologie și Președinte al Movement Disorders Society.

II.2 Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale

II.2.1 Teza de Doctorat

Am susținut Teza de Doctorat în 2008 la UMF Târgu-Mureș, cu titlul ”Contribuții la studiul hemodinamicii Poligonului Willis”, Conducător științific Prof.Dr.Ion Pascu.

Hemodinamica Poligonului Willis (PW) este un subiect important al circulației cerebrale. Mecanismul complex care reglează fluxul sanguin cerebral asigură echilibrul între aportul adecvat al nivelului de oxigen și glucoză și eliminarea eficientă a dioxidului de carbon și a altor produși ai metabolismului cerebral (247). O soluție de modelare a fost cea a modelului electric (248). Există diferite modele în literatură, unele folosind pereți rigizi, altele pereți elastici. Fluxul a fost constant pentru modele de început și inconstant pentru cele mai recente (249, 250, 251).

Scopul acestui studiu este de a crea un model computerizat original al hemodinamicii Poligonului Willis. Studiul are două părți: 1.) trecere în revistă a literaturii și 2.) componenta originală. Prima parte prezintă date din literatura de specialitate legate de anatomia și fiziologia poligonului Willis. Aceasta cuprinde 6 capitole care dezbate aspecte diferite ale poligonului Willis. Primul capitol descrie istoria acestui poligon arterial. Capitolul 2 descrie anatomia diferitelor artere care alcătuiesc poligonul cu diferitele lor variante și implicarea lor în stroke precum și în chirurgia vasculară. Capitolul 3 prezintă embriologia diferitelor componente arteriale. Capitolul 4 descrie variantele lor anatomice. Poligonul Willis simetric, ideal se regăsește abia în 25% dintre cazuri, marea majoritate sunt însă modelele asimetrice. Capitolul 5 este o trecere în revistă detaliată a fiziologiei circulației cerebrale, subliniind rolul reologiei la acest nivel. Capitolul 6 prezintă diferitele aspecte moderne care se ocupă de hemodinamica de la acest nivel.

Partea a doua este reprezentată de studiul original. Se prezintă modelul original computerizat al poligonului Willis. Capitolul 7 prezintă pașii care s-au făcut pentru realizarea acestui model. Scopul studiului a fost calcularea fluxului și a presiunilor la nivelul PW în cadrul modelului, având în vedere diferitele morfologii. Am utilizat un model computerizat al PW, care a fost validat comparativ cu unul clasic. Am variat diferitele lungimi și diametre ale

arterelor componente ale PW. Am luat în considerare trei variante ale acestora: maximă, media și minimă. Am generat combinațiile posibile ale acestora și am obținut 576 de modele. Pentru fiecare dintre aceste modele am calculat debitele pentru fiecare arteră, presiunea în fiecare nod. Evaluarea debitelor și a presiunilor pentru fiecare model a demonstrat posibilități compensatorii la nivelul poligonului Willis. Principalele artere la care se înregistrează cele mai mari variații sunt arterele comunicante. Am elaborat un model Quemada, care este o extensie a unui model reologic Casson. Acesta este o modelare complexă care ne-a permis obținerea rezistențelor pentru toate arterele. Am calculat debitele și presiunea pentru toate arterele. Am utilizat cazul $\alpha=0$ și $q=-1$, care reprezintă curgerea Poiseuille pentru un fluid Newtonian, iar cazul $q=1$ corespunde unui model Casson. Pentru $q \rightarrow 1$, curgerea este peste 0. Pentru cazul în care $\alpha \geq 1$ nu există curgere. Am generat pentru toate cele 576 posibile conformații morfologice și am calculat pentru acestea posibilele presiuni și debite. Bazându-ne pe aceste 576 modele am calculat, folosind un cod de culori, distribuția debitelor, bazându-ne pe proprietățile morfologice ale acestor modele. Am utilizat metoda liniară, care este cea mai limitată, metoda pătrată și cea spline. Ultima metodă are modelul cel mai complex și cea mai detaliată predicție în ceea ce privește debitele. Am comparat modelul nostru cu cele existente în literatură. Acest lucru este dificil întrucât modelele propuse utilizează unele fluide Newtoniene iar altele fluide non-Newtoniene. Unele utilizează modele cu pereți rigizi, iar altele modele cu pereți elastici. Concluziile principale ale acestei Teze de Doctorat au fost: 1.) modelul nostru original a fost validat pentru o configurație "ideală". 2.) presiunile în cele 7 puncte ale poligonului Willis ideal demonstrează presiune maximă la joncțiunea arterei carotide interne cu segmentul A1. 3.) diferențele de presiune sunt mici, ceea ce demonstrează posibilitatea de a egaliza rapid presiunile existente. 4.) modelul nostru original a putut prezice corect presiunile și debitele în morfologia "ideală" simetrică. Concluziile practice care derivă din această cercetare: 1. variațiile morfologice complexe ale PW influențează hemodinamica și posibilitățile circulației colaterale cerebrale. 2. o stenoză sau o ocluzie a ACI poate să fie complet asimptomatică numai într-un poligon Willis complet funcțional. 3. rolul arterelor comunicante este extrem de important în ceea ce privește debitele și reglarea presiunilor la nivelul arterelor comunicante ale PW.

II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea internațională

De-a lungul carierei mele am avut șansa să fiu ales în diferite comitete internaționale și naționale, pe baza recunoașterii activității mele. În continuare, voi enumera o parte din această recunoaștere internațională.

A. Membru în Comitete științifice internaționale

- Membru în Management Group al Movement Disorders Panel European Academy of Neurology-MDS (2020-2022)
- Membru al grupului de studiu "Functional Movement Disorders"
- Co-Chair al Comitetului "Rating Scales Education and Training Program" Movement Disorders Society (Chair: Prof. Deborah Hall, Rush Medical College, Chicago, USA)
- Chair al "Archives Committee" Movement Disorders Society (co-Chair Prof. Stephen Reich, University of Maryland School of Medicine, USA) (2019-2021)
- Membru Ad-hoc al Comitetului "Educațional MDS" - Movement Disorders Society (2019-2021)
- Membru în Comitetul Executiv Internațional - Movement Disorders Society (2019-2023)
- Chairman al Comitetului de Educație MDS-ES (Movement Disorders Society-European Section (2019-2021))
- Membru al Comitetului de Management al Grupului de studiu "Non-motor symptoms in Parkinson's disease"
- Membru în Comitetul Executiv al Movement Disorders Society – European Section (2017-2021)
- Membru al Archives Committee - Movement Disorders Society (2017-2019)
- Membru al programului de Leadership (MDS LEAP Program) - Movement Disorders Society (2014-2017)
- Secretar al European Association of Young Neurologists and Trainees (EAYNT)
- Președinte al European Association of Young Neurologists and Trainees (EAYNT)
- EAYNT Liaison Officer cu World Federation of Neurology

- Co-Reprezentant al Europei în International Working Group for Young Neurologists and Trainees (World Federation of Neurology)
- Membru European Federation of Neurological Societies Teaching Course Committee (reprezentant EAYNT cu statut de observator)
- Membru al Comitetului științific Movement Disorders Society - European Section-European Federation of Neurological Societies Scientists Panel
- Secretar al Movement Disorders Society - European Section/European Federation of Neurological Societies Scientists Panel
- Membru în Comitetul de Educație al Movement Disorders Society (2011-2015)
- Membru în Sub-Comitetul de Tulburări de somn al European Neurological Society

II.4. Experiența de management și conducere

Din 2007 sunt șef Secție Clinică Neurologie la Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov. Am fost membru în Consiliul Profesoral al Facultății de Medicină (2008-2016), membru în Senatul Universității Transilvania Brașov (2008-2012), membru în Consiliul Județean al Colegiului Medicilor Brașov (2008-2020), sunt membru în Consiliul Medical al Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov. Am fost Președinte și, respectiv Secretar, al European Association of Young Neurologists and Trainees (YNT), Chair al Comitetului de Educație al Movement Disorders Society– European Section.

Capitolul III. Evoluție și realizări academice

(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierii

1. Plan de dezvoltare a carierei profesionale

Dezvoltarea carierei profesionale se bazează pe direcțiile urmate până la ora actuală și încorporarea unor noi idei. Odată cu obținerea Abilitării în Medicină voi dori să încorporez și mai activ activitatea științifică a colectivului pe care îl conduc, alături de alte colective de cercetare din țară și străinătate. Ideile principale de dezvoltare sunt enunțate în continuare:

- acumularea de noi aptitudini didactice și științifice, care să ducă la o mai bună instruire a studenților, a rezidenților și a doctoranzilor
- permanentă corelare a activității clinice cu cea didactică și de cercetare
- comunicarea la congrese și conferințe naționale și internaționale a rezultatelor cercetărilor noastre
- publicarea rezultatelor cercetărilor în reviste cu factor de impact
- organizarea de manifestări științifice relevante pentru activitatea clinică și de cercetare
- participarea la diferite competiții naționale și internaționale de granturi de cercetare
- creșterea vizibilității personale, a colectivului de cercetare și a Universității Transilvania Brașov prin participarea la congrese și publicații cât mai relevante.

2. Plan de dezvoltare al activității didactice

Activitatea didactică cuprinde munca la nivelul studenților și a rezidenților. Îmi doresc să îmi îmbunătățesc metodele de predare didactică, pentru o mai bună și eficientă metodă de predare a cunoștințelor în domeniul neurologiei. Prin implicarea studenților și a rezidenților în activitatea didactică va crește eficiența predării, atât la nivelul studenților cât și la nivelul rezidenților. O atenție deosebită o voi acorda dezvoltării de noi competențe. Voi fi permanent preocupat de feedback-urile din partea studenților și a rezidenților.

Activitățile didactice interactive sunt cele mai bune resurse educaționale, care duc la o mai bună înțelegere a materiei și o mai bună fixare a cunoștințelor. Utilizarea metodelor virtuale, a webinarilor, a diferitelor platforme educaționale online va duce la îmbunătățirea activității didactice.

Având în vedere planurile detaliate anterior, voi propune câteva moduri de acțiune:

- îmbunătățirea metodelor de predare, în special prin încorporarea metodelor online
- elaborarea și actualizarea cursului pentru studenții de anul V Neurologie la Facultatea de Medicină, precum și pentru cei de la Facultatea de Asistență Medicală și cei de la Balneofiziokinetoterapie
- actualizarea programei și a cursurilor, în acord cu cerințele naționale (ARACIS) și cele internaționale (UEMS, Academia Europeană de Neurologie)
- încorporarea progreselor tehnologiei în procesul educațional (tutorial, video-uri, realitate virtuală)
- elaborarea și actualizarea manualelor de lucrări practice pentru studenți, încorporând actualități la nivelul informației, precum și noile achiziții tehnologice
- dedicarea unui timp semnificativ pentru instruirea studenților și a rezidenților la patul bolnavului.
- stabilirea direcțiilor de cercetare ale colectivului nostru. Astfel, vom crește șansele de colaborare cu alte colective cu preocupări similare, la nivel național și internațional
- îmbunătățirea bazelor de date electronice ale pacienților, pentru o mai bună caracterizare a acestor grupe de pacienți, important pentru a crește șansa de urmărire în timp a acestora. Totodată, vor constitui date clinice foarte utile, care pot fi folosite pentru lucrări de diplomă și de doctorat
- sprijinirea studenților pentru a deprinde elementele de metodologie a cercetării științifice și elaborarea de lucrări științifice care să fie prezentate la conferințe naționale și internaționale
- îndrumarea, în continuare, a studenților în vederea elaborării lucrărilor de diplomă în condiții calitative cât mai bune
- Includerea rezidenților în proiecte de cercetare și sprijinirea acestora în vederea perfecționării abilităților didactice și de cercetare științifică
- sprijinirea rezidenților pentru ca aceștia să dobândească calitățile de a lucra independent în cercetarea clinică și, astfel să fie potențiali candidați la teze de doctorat
- identificarea și lărgirea portofoliului de colaborare cu alte discipline din cadrul Universității Transilvania Brașov, precum și cu alte colective din țară și străinătate
- sprijinirea rezidenților de a participa la congrese în țară și străinătate, în special cu lucrări științifice

- voi continua să organizez, alături de colectivul meu, congrese naționale și internaționale, ateliere de lucru, seminarii
- voi sprijini rezidenții, studenții să prezinte activitatea lor științifică în cadrul acestor manifestări științifice
- voi sprijini medicii din colectivul meu, rezidenții în vederea participării la manifestări științifice cu credite de ore de educație medicală continuă (CME)
- continuarea colaborărilor la nivel internațional, implicarea tuturor rezidenților în proiecte de cercetare.

3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare

Voi prezenta în cele ce urmează direcțiile principale de cercetare:

Demența cu corpi Lewy

- voi continua activitatea de caracterizare clinică, fenotipică și genetică a coortei de pacienți cu demență cu corpi Lewy
- continuarea colaborării în proiectele de cercetare în cadrul E-DLB (European Dementia with Lewy Body)
- inițierea contribuției la rolul *GBA/GCase* în cadrul α -sinucleinopatiilor.
- armonizarea datelor pentru a combina datele noastre cu cele din alte centre participante la acest efort de cercetare și de a asigura o abordare unitară a datelor din diferite studii.
- un element de noutate va fi reprezentat de caracterizarea coortei de Demență cu corpi Lewy prodromală.
- un alt element de noutate va fi folosirea inteligenței artificiale în abordarea interdisciplinară a imaginilor structurale de RMN cerebral în DLB, DLB prodromală, tulburarea cognitivă minoră, Boala Parkinson, demența în cadrul Bolii Parkinson.
- vom introduce procedura privind controlul de calitate a imaginilor RMN cerebral.
- în cadrul cohortelor de Boală Parkinson și demență cu corpi Lewy vom evalua microsângerările cu diferite metode, vom caracteriza biomarkerii din sânge și LCR, EEG.

Caracterizarea fenotipică a demenței - Baza de date demență Brașov

Continuarea caracterizării fenotipice a cohorței de demență Brașov, care include pacienți cu Boală Alzheimer, demență vasculară, demență în cadrul Bolii Parkinson

- îngrijirea pacienților și cercetarea clinică va fi efectuată în paralel
- pacienții vor avea evaluare clinică, evaluare neuropsihologică extensivă, RMN cerebral și puncție lombară. La urmărirea anuală se vor repeta evaluările clinice, neuropsihologice, RMN cerebral.

Tulburări non-motorii în Boala Parkinson

Una din părțile cele mai importante ale activității mele științifice a fost în domeniul tulburărilor non-motorii în Boala Parkinson. Voi continua proiectele în acest domeniu și voi deschide noi direcții de cercetare:

- caracterizarea diferitelor tipuri de durere în BP
- validarea unor metode non-invazive de evaluare a durerii neuropate și a durerii centrale
- validarea unor metode de evaluare a durerii la pacienții cu demență în cadrul Bolii Parkinson
- Caracterizarea cohorței prodromale a BP cu biomarkeri biochimici, genetici, din sânge și LCR
- utilizarea inteligenței artificiale pentru predicția modificărilor la nivelul substanței albe și corelații cu simptomele non-motorii
- studiul microbiotei în Boala Parkinson și stabilirea corelațiilor cu diferite afectări la nivelul tractului gastrointestinal
- studiul *Helicobacter pylori* în BP, stabilirea prevalenței în studiu caz-control, implicarea în fluctuațiile motorii și non-motorii

Voi aplica, alături de colectivul nostru, la diferite tipuri de granturi naționale și internaționale, în funcție de tipul apelului. Vom continua și extinde colaborarea cu colectivul

Facultății de Matematică și Informatică, Universitatea Transilvania Brașov, în cadrul grupului interdisciplinar de neuroimagistică.

Implicarea studenților în cadrul unor proiecte de cercetare va fi o preocupare permanentă. Acestea se vor putea finaliza prin comunicări științifice la congrese și conferințe naționale și internaționale, publicații în reviste cu factor de impact. Creșterea dinamicii publicațiilor științifice, în special cele în reviste cu factor de impact mare va fi o preocupare permanentă.

Un aspect foarte important va fi cel al schimburilor de experiență, stagii în clinici din străinătate pentru membrii colectivului pe care îl conduc.

După obținerea abilitării, un aspect urmărit este cel al doctoratului în cotutelă cu centrele internaționale cu care colaborăm. Astfel, viitorii doctoranzi vor avea posibilitatea de a lucra cu aparate și tehnici care nu sunt disponibile la noi.

Voi încuraja și sprijini proiecte de cercetare la nivel de studenți, rezidenți, care să se materializeze prin comunicări și publicații.

Voi continua coordonarea Lucrărilor de Licență a studenților de la Medicină Generală, Asistență Medicală, BFKT și diferite Mastere.

Sprijinirea în continuarea a rezidenților, medicilor specialiști și primari de a participa la congrese științifice, la care să își prezinte rezultatele cercetărilor personale. Voi continua publicarea de cărți științifice în diferite edituri de prestigiu din țară și străinătate.

Capacitatea de a coordona echipe de cercetare, de a organiza și gestiona activități didactice

Analiză SWOT a capacității actuale de a îndeplini criteriile menționate anterior:

1. Puncte tari

- experiența personală în gestionarea unei echipe de cercetare, dovedită prin numărul publicațiilor științifice, prezentărilor la conferințe și congrese naționale și internaționale

- formarea profesională în colective academice performante din diferite țări, în special în domeniul bolii Parkinson și al tulburărilor de mișcare
- spirit inovator
- legături de colaborare cu diferite colective de top din străinătate
- preocupare permanentă pentru instruirea didactică, în domeniul cercetării la nivelul studenților și a rezidenților
- echipă cu preocupări diverse, în domenii interdisciplinare.

2. Puncte slabe:

- lipsa bazei materiale pentru cercetare fundamentală
- lipsa echipamentelor de cercetare performante
- lipsa de atractivitate a activităților de cercetare pentru tineri
- lipsa suportului financiar pentru cercetare (granturi de cercetare)
- lipsa de motivație a tinerilor datorită promovării, în multe cazuri, pe criterii nelegate de performanță.

3. Oportunități:

- pacienți cu patologie complexă, care sunt investigați complex
- abordare multidisciplinară în cadrul colectivului
- sprijin pentru redactarea articolelor științifice, rezumatelor pentru congrese și conferințe naționale și internaționale
- posibilități de colaborare individuală sau în cadrul unui grup de cercetare cu alte colective din țară și străinătate

4. Amenințări:

- implicarea rezidenților în activități clinice, la patul bolnavului și în activități de cercetare clinică, care ocupă partea principală a activității acestora
- lipsa de motivație a tinerilor către cercetare, datorită lipsei fondurilor și a perspectivelor de promovare
- lipsa de predictibilitate a legislației referitoare la finanțarea cercetării.

Pandemia a adus o accelerare a rolului tehnologiei în cercetare și în procesul educațional. Dezvoltarea vaccinului anti-COVID pentru unii a fost un semn de întrebare, pentru

alții cel mai elocvent exemplu că tehnologia, resursele coagulate și finanțarea pot duce la lucruri extrem de semnificative.

Vom perfecționa bazele de date cu diferite patologii ale pacienților și vom crea altele noi. Aceste baze de date și platforme vor sta la baza unor analize statistice complexe. Resursele tehnologice le voi folosi în scopul accelerării procesului educațional și al dezvoltării ideilor de cercetare. Voi facilita întâlnirile echipei de cercetare cu alte echipe din străinătate. Videoconferințele sunt o resursă educațională și de cercetare extrem de importantă, pe care le voi dezvolta, alături de colectivul meu. Acestea pot aduce la aceeași discuție membri echipei noastre de cercetare și cu care colaborăm.

Un aspect extrem de important este cel de mentorat. Acest concept are o importanță extraordinară, deoarece va șlefui tinerii colegi și le va oferi instrumente necesare în procesul de învățare.

O echipă puternică înseamnă un lider puternic, care motivează echipa să muncească împreună. Fiecare membru al echipei va fi implicat în una sau mai multe direcții de cercetare, în funcție de abilitățile sale practice. În același timp, voi susține membri să creeze punți de colaborare cu membri altor echipe de cercetare. Aceștia, vor lucra împreună, pentru a dezvolta temele și domeniile de cercetare.

(B-iii) Bibliografie

1. Oxford Textbook of Movement Disorders. Oxford Textbook of Movement Disorders. Oxford University Press; 2014.
2. Tysnes OB, Müller B, Larsen JP. Are dysautonomic and sensory symptoms present in early Parkinson's disease? Vol. 122, Acta Neurologica Scandinavica. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 72–7.
3. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord*. 2018 Mar 1 ;33(3):391–7.
4. De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):970–6.
5. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, et al. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): The effect of ageing. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1405–8.
6. Kwon KY, Jo KD, Lee MK, Oh M, Kim EN, Park J, et al. Low serum Vitamin D levels may contribute to gastric dysmotility in de novo Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2016;16(3–4):199–205.
7. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. Vol. 17, Parkinsonism and Related Disorders. *Parkinsonism Relat Disord*; 2011. p. 77–83.
8. Walter U, Tsiberidou P, Kersten M, Storch A, Löhle M. Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease Revealed by High-Resolution Ultrasonography. *Front Neurol*. 2018 Sep;9.
9. Chung SJ, Bae YJ, Jun S, Yoo HS, Kim SW, Lee YH, et al. Dysautonomia is associated with structural and functional alterations in Parkinson disease. *Neurology*. 2019 Mar;92(13):E1456–67.
10. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and

- constipation - Critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(5):635–46.
11. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR, et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. Vol. 26, *Movement Disorders.* *Mov Disord*; 2011. p. 1985–92.
 12. Kang P, Kloke J, Jain S. Olfactory dysfunction and parasympathetic dysautonomia in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2012 Aug;22(4):161–6.
 13. Goldstein DS, Sewell L, Holmes C. Association of anosmia with autonomic failure in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74(3):245–51.
 14. Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty RL. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011 Nov;310(1–2):21–4.
 15. Olanow CW, Stocchi F, Lang AE. Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features. *Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features.* 2011.
 16. Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, et al. Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: An assessment by eye-drop tests. *Clin Auton Res.* 2010 Jun;20(3):191–7.
 17. Jain S, Siegle GJ, Gu C, Moore CG, Ivanko LS, Studenski S, et al. Pupillary unrest correlates with arousal symptoms and motor signs in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2011 Jun;26(7):1344–7.
 18. Dewey RB. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 22, *Neurologic Clinics.* W.B. Saunders; 2004.
 19. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: Prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013 May;260(5):1332–8.
 20. Buhmann C, Bihler M, Emich K, Hidding U, Pötter-Nerger M, Gerloff C, et al. Pill swallowing in Parkinson's disease: A prospective study based on flexible endoscopic evaluation of swallowing. *Park Relat Disord.* 2019;62(September 2018):51–6.

21. Srivannitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Park Relat Disord*. 2014;20(11):1109–18.
22. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):625–39.
23. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. Vol. 31, *Dysphagia*. Springer New York LLC; 2016. p. 24–32.
24. Navarro-Meza M, Morales-Sánchez EW, Pacheco-Moisés F, Ortiz GG. Hábitos alimentarios y factores sociodemográficos de pacientes con enfermedad de Parkinson en zonas rurales. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2783–91.
25. Vikdahl M, Carlsson M, Linder J, Forsgren L, Håglin L. Weight gain and increased central obesity in the early phase of Parkinson's disease. *Clin Nutr*. 2014;33(6):1132–9.
26. Sharma JC, Vassallo M. Prognostic significance of weight changes in Parkinson's disease: the Park-weight phenotype. Vol. 4, *Neurodegenerative disease management*. *Neurodegener Dis Manag*; 2014. p. 309–16.
27. Rozenberg A, Gurevich T, Giladi N, Korczyn AD. Gastric dysfunction in Parkinson's disease. In: *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction: Second Edition*. Humana Press Inc.; 2013. p. 145–54.
28. Chou KL, Gilman S, Bohnen NI. Association between autonomic dysfunction and fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2017 Jun;377:190–2.
29. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
30. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006 Jul 1;21(7):916–23.
31. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karakasis C, Peitsidou E, Milioni D, Rossopoulos N. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity. *Hippokratia*. 2013;17(3):214–9.

32. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): Development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997;26(5):353–7.
33. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Peto V, Alevriadou A, Kiosseoglou G. Quality of life in Parkinson's disease: Greek translation and validation of the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39). *Qual Life Res*. 2001;10(2):159–63.
34. Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Clinical Autonomic Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
35. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018, p. 1883–948.
36. Wieling W, Van Dijk N, De Lange FJ, Nordkamp LRAO, Thijs RD, Gert Van Dijk J, et al. History taking as a diagnostic test in patients with syncope: Developing expertise in syncope. Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015, p. 277–80.
37. Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness. *Auton Neurosci* 2021 Mar;102792.
38. Kulkarni N, Mody P, Levine BD. Abolish the Tilt Table Test for the Workup of Syncope! Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020, p. 335–7.
39. Sutton R, Fedorowski A, Benditt DG. Letter by Sutton et al Regarding Article, “abolish the Tilt Table Test for the Workup of Syncope!” Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E944–5.
40. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force

- on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Vol. 136, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017, p. e60–122.
41. Van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, Van Grieken JJM, et al. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: The fainting assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jan May 13];19(1):48–55.
 42. Sutton R, van Dijk N, Wieling W. Clinical history in management of suspected syncope: A powerful diagnostic tool. Vol. 21, *Cardiology Journal*. Via Medica; 2014 p. 651–7.
 43. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension Vol. 264, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 1567–82.
 44. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, Shibao CA, Biaggioni I, Peltier AC, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018 Mar 1;83(3):522–31.
 45. Goldstein DS, Cheshire WP. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver Vol. 27, *Clinical Autonomic Research*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 361–7.
 46. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):e43–80.
 47. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S57–64.
 48. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2011.
 49. Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Tijero B, Berganzo K, et al. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: How Much You Fall or How

- Low You Go? Mov Disord. 2015;
50. Indelicato E, Fanciulli A, Poewe W, Antonini A, Pontieri FE, Wenning GK. Cerebral autoregulation and white matter lesions in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015.
 51. Romagnolo A, Zibetti M, Merola A, Canova D, Sarchioto M, Montanaro E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and falls in Parkinson disease: a prospective cohort study. *J Neurol*. 2019;
 52. Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clinical Autonomic Research*. 2019.
 53. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;
 54. Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study. *Neurology*. 2015;
 55. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *Journal of Neurology*. 2017.
 56. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *Journal of Neural Transmission*. 2017.
 57. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 1998;
 58. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res*. 1995;
 59. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffrè L, Rizzo M, et al. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: Proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol*. 2014;

60. Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, Sprenger F, Poewe W, Wenning GK, et al. Elastic Abdominal Binders Attenuate Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;
61. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Dossett C, Choi L, Farley G, et al. Acarbose, an α -glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2007;
62. Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, Diaconu S, Siri C, Reali E, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neural Transm*. 2016 Dec 1;123(12):1435–42.
63. Soliveri P, Monza D, Paridi D, Carella F, Genitrini S, Testa D, et al. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):313–8.
64. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Uttner I, Dubois B, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133(8):2382–93.
65. Siri C, Duerr S, Canesi M, Delazer M, Esselink R, Bloem BR, et al. A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. In: *Journal of Neural Transmission. J Neural Transm (Vienna)*; 2013. p. 613–8.
66. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: A review. Vol. 29, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2014 . p. 684–93.
67. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–5.
68. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep 1;74(9):1215–20.

69. Bak TH, Caine D, Hearn VC, Hodges JR. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):454–6.
70. Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase*. 2005 Aug;11(4):274–82.
71. Di Vico IA, Cirillo G, Tessitore A, Siciliano M, Venturelli M, Falup-Pecurariu C, et al. Fatigue in hypokinetic, hyperkinetic, and functional movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Mar;0(0). Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S1353802021001115/fulltext>
72. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. Vol. 80, *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2013. p. 409–16.
73. Kluger BM. Fatigue in Parkinson’s Disease. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press Inc.; 2017. p. 743–68.
74. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson ’ s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. 2008;23(15):2129–70.
75. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on rating scales for Parkinson’s disease. Vol. 25, *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 805–22.
76. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson’s disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2493–500.
77. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Park Relat Disord*. 2005 Jan 1;11(1):49–55.
78. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in

- Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1712–23.
79. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: The PRIAMO study. *J Neurol*. 2010 Jan 1;257(1):5–14.
 80. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641–9.
 81. Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003 Jan 1;107(1):1–6.
 82. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in parkinson's disease (the onset pd study). *Mov Disord*. 2015 Feb 1;30(2):229–37.
 83. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Aug 12;71(7):481–5.
 84. Chaithra SP, Prasad S, Holla VV, Stezin A, Kamble N, Yadav R, et al. The non-motor symptom profile of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord*. 2020 May 1;13(2):118–26.
 85. Lee CN, Kim M, Lee HM, Jang JW, Lee SM, Kwon DY, et al. The interrelationship between non-motor symptoms in Atypical Parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2013 Apr 15;327(1–2):15–21.
 86. Radicati FG, Martinez Martin P, Fossati C, Chaudhuri KR, Torti M, Rodriguez Blazquez C, et al. Non motor symptoms in progressive supranuclear palsy: prevalence and severity. *npj Park Dis*. 2017 Dec 8;3(1):1–6.
 87. Zhang LY, Cao B, Ou RW, Wei QQ, Zhao B, Yang J, et al. Non-motor symptoms and the quality of life in multiple system atrophy with different subtypes. *Park Relat Disord*. 2017 Feb 1;35:63–8.
 88. Wang H, An R, Chen Y, Mu X, Yang B, Zhao Q, et al. Clinical features of multiple system atrophy with or without rapid eye movement behavior disorder: a cross-sectional

- study in southwest China. *Clin Auton Res*. 2020 Jun 1;30(3):239–45.
89. Shukla AW, Brown R, Heese K, Jones J, Rodriguez RL, Malaty IM, et al. High rates of fatigue and sleep disturbances in dystonia. *Int J Neurosci*. 2016 Oct 2;126(10):928–35.
 90. Klingelhoefer L, Martino D, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Jost W, et al. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: Observations from 102 patients. *Basal Ganglia*. 2014 Dec 1;4(3–4):117–20.
 91. Timmers ER, Kuiper A, Smit M, Bartels AL, Kamphuis DJ, Wolf NI, et al. Non-motor symptoms and quality of life in dopa-responsive dystonia patients. *Park Relat Disord*. 2017 Dec 1;45:57–62.
 92. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, Han V, Stewart RE, Zijdewind I, et al. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Jul 1;4(4):517–23.
 93. Timmers ER, Smit M, Kuiper A, Bartels AL, van der Veen S, van der Stouwe AMM, et al. Myoclonus-dystonia: Distinctive motor and non-motor phenotype from other dystonia syndromes. *Park Relat Disord*. 2019 Dec 1;69:85–90.
 94. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EEH, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson’s disease. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
 95. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson’s disease: A double-blind, placebo controlled, crossover study. *Mov Disord*. 2003 Oct 1;18(10):1108–14.
 96. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson’s disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1623–9.
 97. Crivello A, Barsocchi P, Girolami M, Palumbo F. The Meaning of Sleep Quality: A Survey of Available Technologies. *IEEE Access*. 2019;7:167374–90.
 98. Madrid-Navarro CJ, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Campos M, Ruiz-Abellán F, Madrid JA, et al. Multidimensional circadian monitoring by wearable

- biosensors in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018 Mar 26;9(MAR).
99. Klingelhofer L, Rizos A, Sauerbier A, McGregor S, Martinez-Martin P, Reichmann H, et al. Night-time sleep in Parkinson's disease – the potential use of Parkinson's KinetiGraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol.* 2016 Aug 1;23(8):1275–88.
 100. Lois E. Krahn, Michael H. Silber TIM. *Atlas of Sleep Medicine - 1st Edition - Lois E. Krahn - Michael H. S*
 101. Kurtis MM, Balestrino R, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Martinez-Martin P. A review of scales to evaluate sleep disturbances in movement disorders. Vol. 9, *Frontiers in Neurology.* Frontiers Media S.A.; 2018. p. 369.
 102. Chaudhuri KR, Titova N. Societal burden and persisting unmet needs of Parkinson's disease. *European Neurological Review.* 2019.
 103. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;
 104. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș. Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology.* 2017.
 105. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission.* 2017.
 106. *Oxford Textbook of Sleep Disorders - Oxford Medicine*
 107. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, De Almeida CMO, Fernandes RMF, et al. Obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: Characteristics and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(9):609–16.
 108. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. Vol. 92, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2017 . p. 1723–36.
 109. Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore J, Antonini A, Odin P, Pal S, et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol.* 2018 Oct 1;25(10):1255–61.

110. Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1646–51.
111. Lin CH, Wu RM, Chang HY, Chiang YT, Lin HH. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2013 Oct ;20(10):1398–404.
112. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. Vol. 122, *Journal of Neural Transmission*. Springer-Verlag Wien; 2015. p. 1429–40.
113. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* . 2008 Apr 30 ;23(6):837–44.
114. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(SUPPL. 1).
115. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. Vol. 163, *Archives of Internal Medicine*. *Arch Intern Med*; 2003. p. 2433–45.
116. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: Links and management challenges. Vol. 12, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2017 p. 709–20.
117. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, Berardelli A, Chaudhuri KR, Defazio G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. Vol. 25, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018 . p. 917–24.
118. Rana AQ, Qureshi ARM, Rehman N, Mohammed A, Sarfraz Z, Rana R. Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Sep 1;160:1–4.
119. Raggi A, Corso B, Minicuci N, Quintas R, Sattin D, De Torres L, et al. Determinants of quality of life in ageing populations: Results from a cross-sectional study in Finland, Poland and Spain. *PLoS One*. 2016 Jul 1;11(7).
120. Martínez-Martín P. An introduction to the concept of “quality of life in Parkinson's disease”. *J Neurol*. 1998 [;245 Suppl.

121. Schrag A, Jahanshahi M QN. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord.* 2000. p. 15(6):1112-1118.
122. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: A controlled cross-sectional study. *Park Relat Disord.* 2004;10(3):129–36.
123. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. Vol. 51, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 1988. p. 745–52.
124. Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore JB, Antonini A, Odin P, Pal S, et al. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(1):57–64.
125. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain.* 2009 Jan;141(1–2):173–7.
126. Zis P, Rizos A, Martinez-Martin P, Pal S, Silverdale M, Sharma JC, et al. Non-motor symptoms profile and burden in drug naïve versus long-term Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):541–7.
127. Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Chaudhuri KR. The range and nature of non-motor symptoms in drug-naïve Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. Vol. 1, *npj Parkinson's Disease.* Nature Research; 2015
128. Swick TJ. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. Vol. 2012, *Parkinson's Disease.* Parkinsons Dis; 2012
129. Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2013 Dec;19(12):1152–5.
130. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. Vol. 35, *Sleep Medicine Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 33–50.
131. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Sleeping difficulties and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017 Apr

- 1;135(4):459–68.
132. Shafazand S, Wallace DM, Arheart KL, Vargas S, Luca CC, Moore H, et al. Insomnia, sleep quality, and quality of life in mild to moderate parkinson's disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Mar 1;14(3):412–9.
 133. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord*. 2015 Oct 1;30(12):1623–31.
 134. Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ. Prevalence of pain in Parkinson's disease: A systematic review using the modified QUADAS tool. Vol. 27, *Movement Disorders*. *Mov Disord*; 2012. p. 480–4.
 135. Allen NE, Wong CM, Canning CG, Moloney N. The association between Parkinson's disease motor impairments and pain. *Pain Med (United States)*. 2016;17(3):456–62.
 136. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, et al. Pain in Parkinson's disease: A cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*. 2015 Aug 26;10(8).
 137. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. Vol. 27, *Movement Disorders*. *Mov Disord*; 2012. p. 485–91.
 138. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one umbrella. Vol. 8, *Nature Reviews Neurology*. *Nat Rev Neurol*; 2012. p. 284–94.
 139. Ozturk EA, Gundogdu I, Kocer B, Comoglu S, Cakci A. Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(1):101–8.
 140. Patel K V., Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*. 2013;154(12):2649–57.
 141. Choi SM, Kim BC, Jung HJ, Yoon GJ, Kang KW, Choi KH, et al. Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov 1;45:105–9.

142. Martinez-Martin P, Rojo-Abuin JM, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Trenkwalder C, Perkins L, et al. Distribution and impact on quality of life of the pain modalities assessed by the King's Parkinson's disease pain scale. *npj Park Dis.* 2017 Dec 1;3(1).
143. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, 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 Apr 30;25(6):704–9.
144. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):644–52.
145. Rana AQ, Qureshi ARM, Shamli Oghli Y, Saqib Y, Mohammed B, Sarfraz Z, et al. Decreased sleep quality in Parkinson's patients is associated with higher anxiety and depression prevalence and severity, and correlates with pain intensity and quality. *Neurol Res.* 2018 Aug 3;40(8):696–701.
146. Rana AQ, Qureshi ARM, Kachhvi HB, Rana MA, Chou KL. Increased likelihood of anxiety and poor sleep quality in Parkinson's disease patients with pain. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15;369:212–5.
147. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. In: *Journal of the Neurological Sciences.* 2011. p. 12–6.
148. Rota S, Boura I, Batzu L, Titova N, Jenner P, Falup-Pecurariu C, et al. 'Dopamine agonist Phobia' in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(9):953–65.
149. Kurlan R. "Levodopa phobia": A new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;
150. Titova N, Levin O, Katunina E, Ray Chaudhuri K. 'Levodopa Phobia': a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *npj Park Dis.* 2018;
151. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Mov Disord.* 2017;
152. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of

- dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014;
153. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009.
 154. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017.
 155. A. Rizos, A. Sauerbier, Falup-Pecurariu, P. Odin, A. Antonini, P. Martinez-Martin, B. Kessel, Chaudhuri, T. Henriksen, M. Silverdale, G. Durner KR. Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. Vienna: *J Neural Transm*; 2020. p. 875-879.
 156. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;
 157. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Movement Disorders*. 2019.
 158. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009.
 159. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, Weintraub D, Martinez-Martin P, Kessel B, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol*. 2016;
 160. Shulman LM, Minagar A, Rabinstein A, Weiner WJ. The use of dopamine agonists in very elderly patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;
 161. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(1):3–12.
 162. Chaudhuri KR, Martinez-martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The

- Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson ' s Disease : Results from an International Pilot Study. 2007;22(13):1901–11.
163. Wang G, Hong Z, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, et al. Validation of the Chinese Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's disease: Results from a Chinese pilot study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;
 164. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):90–9.
 165. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: Post hoc analysis of RECOVER. *Park Relat Disord.* 2013;
 166. Wang H tian, Wang L, He Y, Yu G. Rotigotine transdermal patch for the treatment of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Neurol Sci.* 2018 Oct 15;393:31–8.
 167. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Dec 1 ;14(12):1161–70.
 168. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord .* 2009 Jul 30;24(10):1468–74.
 169. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: A real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis .* 2011;1(2):197–203.
 170. Wamelen DJ Van, Sauerbier A, Leta V, Rizos A, Tsuboi Y, Metta V, et al. Cross - sectional analysis of the Parkinson ' s disease Non - motor International Longitudinal Study baseline non - motor characteristics , geographical distribution and impact on quality of life. *Sci Rep.* 2021;1–11.

171. Storch A, Odin P, Trender-Gerhard I, Fuchs G, Reifschneider G, Chaudhuri KR, et al. Non-motor symptoms questionnaire and scale for Parkinson's disease. Cross-cultural adaptation into the German language. *Nervenarzt*. 2010;
172. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, López-Gómez M. Metric properties of clinimetric indexes for non-motor dysfunction of Parkinson's disease in Mexican population. *Metr Prop clinimetric indexes non-motor Dysfunct Park Dis Mex Popul*. 2010;
173. Koh SB, Kim JW, Ma H II, Ahn TB, Cho JW, Lee PH, et al. Validation of the Korean-version of the nonmotor symptoms scale for Parkinson's disease. *J Clin Neurol*. 2012;
174. Cova I, Di Battista ME, Vanacore N, Papi CP, Alampi G, Rubino A, et al. Validation of the Italian version of the Non Motor Symptoms Scale for Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017;
175. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;
176. Campos LS, Guimarães RP, Piovesana LG, Azevedo PC de, Santos LMB, D'Abreu A. Clinical predictors of cognitive impairment and psychiatric complications in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;
177. Swick TJ, Friedman JH, Chaudhuri KR, Surmann E, Boroojerdi B, Moran K, et al. Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: A post hoc analysis of the RECOVER study. *Eur Neurol*. 2014;
178. Ray Chaudhuri K, Rojo JM, Schapira AHV, Brooks DJ, Stocchi F, Odin P, et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLoS One*. 2013;
179. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;
180. Romagnolo A, Fabbri M, Merola A, Montanaro E, Palermo S, Martone T, et al. Beyond 35 years of Parkinson's disease: a comprehensive clinical and instrumental assessment.

- J Neurol. 2018;
181. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, et al. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PArkinson's DIsease in Spain, 2015), a global -clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging-prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progressio. BMC Neurol. 2016;
 182. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;
 183. Standaert DG, Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Davis TL, Iansek R, Kovacs N, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel treatment of motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients in a 'real world' setting: Interim results from the DUOGLOBE study. J Neurol Sci. 2019;
 184. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Mov Disord. 2009;
 185. Stocchi F, Radicati FG, Chaudhuri KR, Johansson A, Padmakumar C, Falup-Pecurariu C, et al. The Parkinson's Disease Composite Scale: results of the first validation study. Eur J Neurol. 2018 Mar 1;25(3):503–11.
 186. Velicer WF, Fava JL. Effects of Variable and Subject Sampling on Factor Pattern Recovery. Psychol Methods. 1998;3(2):231–51.
 187. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? Qual Life Res. 1995 Aug;4(4):293–307.
 188. Han M, Ohnishi H, Nonaka M, Yamauchi R, Hozuki T, Hayashi T, et al. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2011;17(6):437–9.
 189. Lohr KN. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria. Vol. 11, Quality of Life Research. Qual Life Res; 2002. p. 193–205.
 190. Clark LA, Watson D. Constructing Validity: Basic Issues in Objective Scale

- Development. *Psychol Assess.* 1995;7(3):309–19.
191. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. Vol. 2, *Health Technology Assessment*. National Coordinating Centre for HTA; 1998.
 192. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes*, 3rd Edition | Wiley.
 193. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care.* 2003 May;41(5):582–92.
 194. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010 Jul;63(7):737–45.
 195. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson’s disease. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 1490–504.
 196. Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, et al. Extensive validation study of the Parkinson’s Disease Composite Scale. *Eur J Neurol.* 2019 Oct;26(10):1281–8.
 197. *The Parkinson’s Disease Composite Scale* | European Parkinson’s Disease Association.
 198. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson’s disease: A systematic review. Vol. 17, *Parkinsonism and Related Disorders*. *Parkinsonism Relat Disord*; 2011. p. 1–9.
 199. Leta V, Rodríguez-Violante M, Abundes A, Rukavina K, Teo JT, Falup-Pecurariu C, et al. Parkinson’s Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson’s Long-COVID Spectrum. *Mov Disord.* 2021;(March):22–5.
 200. *Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance* | NICE.
 201. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ștefania, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaș B, Sîrbu CA. Acute

- reversible parkinsonism post-influenza infection. Vol. 120, *Acta Neurologica Belgica*. Springer; 2020. p. 723–4.
202. Fernandez HH FJ. Acute Parkinsonism. *Springer Sci + Bus Media*. 2013;9–23.
 203. Chin KS, Teodorczuk A, Watson R. Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(4):291–303.
 204. Korczyn AD, Reichmann H. Dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*. 2006;248(1–2):3–8.
 205. Armstrong MJ. Lewy body dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(1):128–46.
 206. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673–83.
 207. Arnaoutoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR. Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights. *Nat Rev Neurol* . 2019;15(2):103–12.
 208. Ian G. McKeith M, Sci FM, Bradley F. Boeve M, Dennis W. Dickson M, Glenda Halliday P, John-Paul Taylor P, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88–100.
 209. Morrin H, Fang T, Servant D, Aarsland D, Rajkumar AP. Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2018;30(3):395–407.
 210. Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Ptacek S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, et al. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. *J Alzheimer's Dis*. 2017;57(3):787–95.
 211. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. Vol. 386, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 1683–97.
 212. Mok W, Chow TW, Zheng L, Mack WJ, Miller C. Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. Vol. 19, *American*

- Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias. Weston Medical Publishing; 2004. p. 161–5.
213. Oesterhus R, Soennesyn H, Rongve A, Ballard C, Aarsland D, Vossius C. Long-term mortality in a Cohort of home-dwelling elderly with mild Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;38(3–4):161–9.
 214. Rongve A, Vossius C, Nore S, Testad I, Aarsland D. Time until nursing home admission in people with mild dementia: Comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 [;29(4):392–8.
 215. Ricci M, Guidoni SV, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G, Blundo C, et al. Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Sep;49(2).
 216. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. Vol. 65, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1863–72.
 217. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.
 218. Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup-Pecurariu C, Kramberger MG, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm*. 2016;123(4):431–8.
 219. Kandiah N, Zhang A, Cenina AR, Au WL, Nadkarni N, Tan LC. Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014 Nov 1;20(11):1145–8.
 220. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2010 Mar;257(3):359–66.
 221. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2000;57(3):347–51.

222. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2002;59(1):43–6.
223. Di Censo R, Abdelnour C, Blanc F, Bousiges O, Lemstra AW, Van Steenoven I, et al. CSF tau proteins correlate with an atypical clinical presentation in dementia with Lewy bodies. Vol. 91, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 109–10.
224. Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, Blanc F, Auestad B, Kramberger MG, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia. *Mov Disord.* 2016;31(8):1203–8.
225. Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Jul;67(7):649–56.
226. Geroïn C, Artusi CA, Gandolfi M, Zanolin E, Ceravolo R, Capecchi M, et al. Does the Degree of Trunk Bending Predict Patient Disability, Motor Impairment, Falls, and Back Pain in Parkinson's Disease? *Front Neurol.* 2020 Mar;11.
227. Tinazzi M, Gandolfi M, Ceravolo R, Capecchi M, Andrenelli E, Ceravolo MG, et al. Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Epidemiological and Clinical Multicenter Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2019 Sep;6(7):576–85.
228. Fasano A, Geroïn C, Berardelli A, Bloem BR, Espay AJ, Hallett M, et al. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: A consensus-based proposal. *Park Relat Disord.* 2018 Aug;53:53–7.
229. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. Vol. 10, *The Lancet Neurology.* Elsevier; 2011. p. 538–49.
230. Tinazzi M, Geroïn C, Gandolfi M, Smania N, Tamburin S, Morgante F, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: An integrated approach from pathophysiology to management. Vol. 31, *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 1785–95.

231. Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: Definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. Vol. 87, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2016. p. 75–85.
232. Pandey S, Kumar H. Assessment of striatal & postural deformities in patients with Parkinson's disease. *Indian J Med Res*. 2016 Nov;144(NOVEMBER):682–8.
233. Tinazzi M, Gandolfi M, Artusi CA, Lanzafame R, Zanolin E, Ceravolo R, et al. Validity of the wall goniometer as a screening tool to detect postural abnormalities in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2019 Dec;69:159–65.
234. Tinazzi M, Fasano A, Geroin C, Morgante F, Ceravolo R, Rossi S, et al. Pisa syndrome in Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Nov;85(20):1769–79.
235. Goetz CC. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. Vol. 18, *Movement Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 738–50.
236. Portera-Cailliau C, Victor D, Frucht S, Fahn S. Movement disorders fellowship training program at Columbia University Medical Center in 2001-2002. *Mov Disord*. 2006;
237. Szirmai I. [Neurology! Adieu? (Part 2)]. *Ideggyogy Sz*. 2010;
238. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;
239. Zis P, Macerollo A, Sauerbier A, Papp V, Klingelhoefer L, Cock HR. Subspecialty preferences among neurologists of the future. *Eur J Neurol*. 2018;
240. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863–73.
241. Skogseid IM. Dystonia - New advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(S198):13–9.
242. Lungu C, Ozelius L, Standaert D, Hallett M, Sieber BA, Swanson-Fisher C, et al. Defining research priorities in dystonia. *Neurology*. 2020;94(12):526–37.
243. Valadas A, Contarino M, Albanese A, Bhatia KP, Forsgren L, Friedman A, et al.

- Management of dystonia in Europe : a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes. 2016;772–9.
244. Communication O. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. 2000;787–92.
245. Logroscino G, Livrea P, Anaclerio D, Aniello MS, Benedetto G, Cazzato G, et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. 2003;348–50.
246. European Cooperation in Science and Technology (E-COST) 2011. http://www.cost.eu/COST_Actions/bmbs/Actions/BM1101. 2015
247. Pascu I, Rădoi D, Pop A. A computerized model of the Circle of Willis, Rev Med 1988; 34: 107-113.
248. Murray K. Dimensions of the Circle of Willis and dynamic studies using electrical analogy, J Neurosurg 1964; 21: 26-34
249. Himwich WA, Knapp FM, Wenglarz RA, et al. The Circle of Willis as simulated by an engineering model, Arch Neurol 1965; 13: 164-172.
250. Hillen B, Gaasbeek T, Hoogstraten HW. A mathematical model of the flow in the posterior communicating arteries. J Biomech. 1982;15(6):441-8. doi: 10.1016/0021-9290(82)90080-x. PMID: 7118958.
251. Kufahl RH, Clark ME. A circle of Willis simulation using distensible vessels and pulsatile flow. J Biomech Eng. 1985 May;107(2):112-22. doi: 10.1115/1.3138531. PMID: 3999707.