

**Școala doctorală în domeniul științe medicale**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.858-008.6:616.8-009.18-089(043.2)

**GAVRILIUC OLGA**

**EFECTUL STIMULĂRII CEREBRALE PROFUNDE ASUPRA  
TULBURĂRILOR DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚII CU  
BOALĂ PARKINSON**

**321.05. NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2023**

Teza a fost elaborată în Laboratorului științific de neurologie funcțională a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie “Diomid Gherman” în co-tutelă cu Departamentul Neurologie, Universitatea Christian-Albrechts, Campus Kiel, Germania.

**Conducător științific:**

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

**Conducător științific prin cotutelă:**

**Günther Deuschl**, dr. hab. șt. med., senior-prof. univ., Catedra de Neurologie, Universitatea Christian-Albrechts, Kiel, Germania

**Membrii comisiei de îndrumare:**

**Stela Odobescu**, dr. hab. șt. med., conf. cercetător

**Marina Sangheli**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de neurologie nr. 1.

**Lilia Rotaru**, dr. șt. med., conf. cercetător.

Susținerea va avea loc la 17.05.2023, ora 14:00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 01.12.2022.

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

**Vitalie Lisnic**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de neurologie nr. 1. \_\_\_\_\_

**Membri:**

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

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de neurologie nr. 1. \_\_\_\_\_

**Stanislav Groppa**, dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra de neurologie nr. 2. \_\_\_\_\_

**Secretar:**

**Eremai Zota**, dr. șt. med., conf. univ.

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra de neurologie nr. 2. \_\_\_\_\_

**Referenți oficiali:**

**Victor Lăcustă**, dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM

USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra medicină alternativă și complementară \_\_\_\_\_

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

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie \_\_\_\_\_

**Cristian Falup-Pecurariu**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Universitatea Transilvania din Brașov, România \_\_\_\_\_

**Autor:**

Gavriliuc Olga \_\_\_\_\_

## CUPRINS

<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....</b>	<b>4</b>
<b>CONȚINUTUL TEZEI.....</b>	<b>7</b>
<b>1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PREVALENȚĂ, PATOGENIE, FENOTIPURI CLINIC ȘI OPȚIUNI PENTRU TRATAMENTUL TULBURĂRRILOR DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚI CU BOALĂ PARKINSON.....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>8</b>
<b>3. FRECVENȚA ȘI SEVERITATEA ÎNGHEȚĂRII MERSULUI PÂNĂ ȘI DUPĂ INTERVENȚIA STN-DBS.....</b>	<b>12</b>
3.1. Efectul STN-DBS asupra fenomenului de înghețare a mersului la pacienți cu boala Parkinson. ....	12
3.2. Efectul levodopei și stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra fenomenului înghețării mersului .....	13
3.3. Identificarea predictorilor pentru ameliorarea înghețării mersului.....	15
<b>4. REZULTATELE EVALUĂRII TULBURĂRILOR POSTURALE: CAMPTOCORMIA ȘI SINDROMUL PISA .....</b>	<b>16</b>
4.1. Efectul levodopei și a stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic exercitat asupra alinierii posturale la pacienți cu BP .....	15
4.2. Alinierea posturală la subiecți sănătoși și pacienți cu boală Parkinson. ....	17
4.3. Rezultatele efectelor intervențiilor în dependență de severitatea anormalității posturale. ....	18
<b>5. DISCUȚII ASUPRA EFECTULUI STN-DBS ASUPRA TULBURĂRILOR DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON .....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>22</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....</b>	<b>23</b>
<b>ADNOTARE .....</b>	<b>27</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>28</b>
<b>АННОТАЦИЯ .....</b>	<b>29</b>

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei abordate:** Tulburările neurologice reprezintă principala cauză de handicap și a doua cea mai mare cauză de deces la nivel global [1]. Boala Parkinson (BP) este a doua cea mai frecventă tulburare neurodegenerativă după maladia Alzheimer. Incidența BP este similară la nivel mondial, cu 13-23,8 de cazuri noi raportate la 100.000 populație pe an [2]. Din motive care nu sunt încă pe deplin înțelese, incidența și prevalența acestei boli au crescut rapid în ultimele două decenii [3].

BP este o afecțiune cronică, progresivă, și invalidantă, cauzată de pierderea neuronală a substanței negre, care determină o deficiență de dopamină striatală. Criteriile actuale definesc boala Parkinson ca fiind prezența bradikineziei combinată fie cu tremor de repaus, fie cu rigiditate, fie cu ambele. Cu toate acestea, prezentarea clinică este multifacțată și include multe simptome non-motorii.

Aspectele motorii axiale care includ tulburările de mers și anomaliiile posturale sunt frecvente la pacienții cu BP, astfel încât, după o medie de 10-15 ani de la diagnosticare, semnele axiale domină tabloul motor [4]. Simptomele motorii axiale pot fi extrem de debilitante, cel mai bun exemplu este înghețarea mersului, care împiedică episodic capacitatea pacienților de a genera mișcări eficiente de înaintare [5]. Alte semne axiale care afectează semnificativ independența și calitatea vieții includ modificările alinierii posturale, cum sunt camptocormia și sindromul Pisa [6].

Caracteristicile motorii axiale sunt adesea în mare măsură rezistente la terapia de substituție a dopaminei. Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic (STN-DBS) este o procedură deja bine stabilită pentru tratamentul simptomatic al BP. Deși sunt disponibile date pe termen lung pentru STN-DBS, la moment lipsesc încă dovezile definitive în ceea ce privește gestionarea dizabilității axiale [7]. În practica clinică tratamentul tulburărilor axiale prin metoda STN-DBS rămâne o provocare. Caracteristicile axiale se pot ameliora la unii pacienți, pot rămâne neschimbate la alții sau chiar se pot agrava la unii ca efect al intervenției [8]. În acest studiu ne-am propus analizarea fenomenului de înghețare a mersului și a tulburărilor posturale în faza preoperatorie și postoperatorie a STN-DBS pentru a sprijini clinicienii în decizia complexă de a oferi sau nu STN-DBS ca opțiune de tratament fiecărui pacient individual.

Manifestările patologice tipice ale bolii Parkinson afectează considerabil tiparele de mers și postură a pacienților. Pe măsură ce boala progresează aceste probleme se agravează și reprezintă o povară majoră a bolii care afectează semnificativ independența și calitatea vieții. Deși medicamentele dopaminergice îmbunătățesc anumite aspecte ale mersului cum ar fi viteza și lungimea pasului, simptomele episodice, cum este înghețarea mersului au un răspuns mult mai variabil la tratament. Din acest motiv, în acest studiu ne-am axat pe studierea detaliată a fenomenelor de mers episodice, în special înghețarea mersului. Aproximativ 1/3 dintre pacienții cu BP prezintă o postură anormală. Un număr mare de pacienți prezintă anomalii posturale severe cum sunt camptocormia și sindromul Pisa. Diagnosticul și gestionarea acestor deformări posturale severe rămâne dificilă, în acest sens în această lucrare ne-am propus cercetarea camptocormiei și sindromului Pisa.

Metoda STN-DBS, apărută cu 30 ani în urmă a fost cu entuziasm concepută drept tratament alternativ pentru BP. Deși această metodă este deja un tratament bine stabilit pentru simptomele

motorii cardinale ale BP [9] efectele sale asupra simptomelor axiale, cum sunt tulburările de mers și postură, sunt controversate și nu sunt pe deplin elucidate.

Una dintre cauzele majore care justifică obținerea rezultatelor diferite și contradictorii este complexitatea fenomenologiei clinice de înghețare a mersului și a tulburărilor posturale, ambele aspecte ale bolii fiind dificil de evaluat. Astfel, scopul de bază a acestui studiu a constituit evaluarea obiectivă a fenomenului de înghețare a mersului prin analiza detaliată a unei sarcini de mers video-înregistrată, iar a tulburărilor posturale prin utilizarea unei aplicații care identifică cu exactitate unghiul de deviere posturală. Pacienții au fost investigați înainte și după intervenția de STN-DBS, rezultatele fiind utilizate pentru analizarea eficacității STN-DBS pentru tratamentul simptomelor axiale menționate.

**Scopul** acestui studiu a constat în evaluarea efectului stimulării cerebrale profunde al nucleului subtalamic asupra fenomenului de înghețarea a mersului, camptocormie și sindrom Pisa la pacienții cu boală Parkinson pentru elaborarea unui algoritm de selecție a candidaților eligibili pentru această intervenție.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Evaluarea frecvenței și severității înghețării mersului la pacienții cu boala Parkinson și identificarea celor mai sensibile circumstanțe de provocare a fenomenului de înghețare a mersului în timpul unei sarcini de mers standardizat.
2. Identificarea unui test clinic obiectiv cu cea mai mare valoare predictivă pentru estimarea ameliorării înghețării mersului la pacienții cu boala Parkinson în urma intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic.
3. Analiza tipurilor de strategii de întoarcere la pacienții cu boala Parkinson și corelarea lor cu severitatea afectării motorii.
4. Determinarea eficacității intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic pentru tratamentul înghețării mersului la pacienții cu boală Parkinson.
5. Caracterizarea aliniamentelor posturale la pacienții cu boala Parkinson, și anume înclinarea anterioară diferențiată în camptocormie totală și camptocormie superioară, precum și înclinarea laterală, denumită „unghiul Pisa” prin intermediul unui instrument standardizat pe suport digital (NeuroPostureApp).
6. Investigarea efectului stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra alinierii posturale la pacienții cu boala Parkinson.

**Ipoteza de cercetare:** Intervenția de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic (STN-DBS) reduce severitatea înghețării mersului, camptocormiei și sindromului Pisa la pacienții cu boala Parkinson.

**Sumarul compartimentelor tezei:** Teza este compusă din Introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări practice. Lucrarea este compusă din 100 de pagini text de bază și include 6 tabele și 13 figuri. Bibliografia din lucrare include 194 surse relevante din domeniul cercetării medicale. Acestea au fost utilizate pentru a argumenta și susține afirmațiile din lucrare. În final, am inclus trei anexe, care conțin date suplimentare despre cazurile de pacienți investigați.

În capitolul **Introducere** evidențiem importanța și actualitatea problemelor legate de tulburările de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson. În acest scop, am examinat succint

datele epidemiologice relevante la nivel mondial, factorii de risc, ipotezele etiopatogenice ale maladiei și opțiunile actuale de tratament. De asemenea, am evaluat impactul stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra acestor simptome.

În **Capitolul 1** sunt prezentate conceptele contemporane legate de tulburările de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson, precum și pe opțiunile de tratament disponibile. Am realizat o sinteză structurată a datelor din literatură, evidențiind realizările și problematica domeniului investigațional. Am prezentat datele epidemiologice la nivel mondial cu privire la fenomenul de înghețare a mersului, camptocormie și sindromul Pisa la pacienții cu boala Parkinson, factorii de risc și ipotezele etiopatogenice ale maladiei bazate pe suportul științific contemporan. În plus, am descris detaliat informația actuală cu privire la efectul stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra acestor simptome. Acest aspect a fost abordat cu ajutorul unor studii relevante din literatura de specialitate.

În **Capitolul 2** am descris metodologia și designul cercetării. Au fost expuse aranjamentele protocolului de cercetare, incluzând criteriile de selecție a pacienților și principiile conform cărora au fost monitorizați pacienții pre și postoperator. De asemenea, am descris detaliat metodele de analizare a înghețării mersului, unghiurilor posturale și prelucrarea datelor statistice.

În cadrul **Capitolului 3** au fost prezentate în detaliu rezultatele cercetării privind impactul stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra înghețării mersului la pacienții cu boală Parkinson. Astfel, au fost prezentate frecvența și severitatea simptomului înainte și după intervenția chirurgicală, utilizând diverse instrumente de evaluare și măsurare. Pentru a ilustra mai clar aceste aspecte, au fost utilizate grafice și tabele care prezintă în mod clar diferențele dintre starea pacienților înainte și după stimularea cerebrală profundă. De asemenea, au fost prezentate analize statistice detaliate care au fost efectuate pentru a compara datele și a evalua eficacitatea tratamentului.

**Capitolul 4** este dedicat prezentării rezultatelor evaluării tulburărilor posturale, și anume camptocormia și sindromul Pisa, la pacienții cu boala Parkinson în urma intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic. Este descrisă analiza statistică a datelor, realizată pentru a evalua eficacitatea intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic în ameliorarea tulburărilor posturale la pacienții cu boala Parkinson.

**Capitolul 5** conține interpretarea și analiza rezultatelor obținute în cadrul cercetării, cu referire la literatura de specialitate și la obiectivele și ipotezele inițiale ale studiului. Sunt abordate și discutate implicațiile și limitările cercetării, precum și posibilitățile de cercetare viitoare și dezvoltare a acestui domeniu. De asemenea, sunt evidențiate contribuțiile aduse de cercetare în ceea ce privește tratamentul și îngrijirea pacienților cu boala Parkinson și tulburări de mers și postură.

Teza se încheie cu **Concluzii generale și Recomandări practice**.

**Metodologia generală a cercetării:** Pentru realizarea obiectivelor propuse, studiul a fost condus sub forma unei cercetări observațional-analitice, retro și prospective de cohortă. Cercetarea a fost aprobată de către comitetul de Etică a cercetării al Universității de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 44/53 din 12.04.2018). În total în studiu au fost incluși 192 de pacienții cu boala Parkinson idiopatică care au fost operați prin stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic (*STN-DBS*). Pentru evaluarea fenomenului de înghețare a mersului am utilizat o scală bazată pe pattern-ul clinic al înghețării mersului în diferite situații

provocatoare bazată pe analiza video a unui probe standarde de mers. În ceea ce privește tulburările de postură, pacienții au fost caracterizați în dependență de înclinarea anterioară, diferențiată în camptocormie totală (TCC) și camptocormie superioară (UCC), precum și înclinarea laterală, denumită „unghiul Pisa”. Testarea tulburărilor de postură a fost evaluată folosind fotografiile surprinse din videoclipurile sarcinii de mers standardizată iar unghiurile au fost calculate cu ajutorul aplicației NeuroPostureApp ©, care a fost elaborată și validată de către echipa noastră. Pentru investigarea efectului *STN-DBS* rezultatele au fost comparate în două condiții medicale pre-operator (OFF-medicație și ON-medicație) și patru condiții medicale post-operator (ON-medicație/OFF-stimulare, ON-medicație/ON-stimulare, OFF-medicație/OFF-stimulare și OFF-medicație/ON-stimulare), astfel fiecare pacient este propriul său control, înainte și după intervenția *STN-DBS*. Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programului R pentru analiză statistică (versiunea 1.0.136).

**Aprobarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului au fost publicate în 6 articole originale în reviste cu factor de impact (1 articol în revistă cu factor de impact 5.1, 3 articole în reviste cu factor de impact 4.3, un articol în revistă cu factor de impact 3.9 și un articol în revistă cu factor de impact 2.7), autorul fiind primul autor în 4 dintre lucrări. De asemenea, rezultatele științifice au fost publicate în 2 reviste naționale de categoria B.

Lucrarea a fost prezentată și discutată în cadrul conferințelor științifice internaționale și naționale, precum:

- Congresul Internațional al Societății de boală Parkinson și alte tulburări de mișcare (Philadelphia-virtual, 2020; Nice, 2019)
- Congresul Academiei Europene de Neurologie (Paris-virtual 2020)
- Congresul Societății de Neurochirurgie Funcțională și Stereotactică (New York, 2019)
- Primul Congres de Boală Parkinson din România (Brașov-virtual, 2020)
- Congresul anual dedicat aniversării USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2019, Chișinău 2020)
- Congresul MedEspera (Chișinău, 2020).

**Cuvinte-cheie:** boala Parkinson, *STN-DBS*, L-DOPA, înghețarea mersului, tulburări de postură, camptocormie, sindrom Pisa.

## CONȚINUTUL TEZEI

### **1. Concepte contemporane despre prevalență, patogenie, fenotipuri clinic și opțiuni pentru tratamentul tulburărilor de mers și postură la pacienți cu boală Parkinson**

În compartimentul dat sunt prezentate o analiză și sinteză minuțioasă a publicațiilor actuale raportate la subiectul tezei cu referire la etiopatogenie, diagnosticul și tratamentul tulburărilor de mers și postură la pacienții cu boala Parkinson. Totodată a fost efectuată analiza detaliată a studiilor similar privind efectul stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic la pacienți cu boala Parkinson.

## 2. Materiale și metode de cercetare

A fost realizat un studiu analitic, observațional, prospectiv de cohortă pentru a urmări efectul stimulării cerebrale profunde asupra tulburărilor de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson. Au fost incluși pacienții cu boala Parkinson (BP) idiopatică care au fost operați prin stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic (STN-DBS) și au corespuns criteriilor de includere și excludere. Cercetarea a fost elaborată în cadrul Laboratorului științific de neurologie funcțională a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie Diomid Gherman în colaborare cu Departamentul de Neurologie și Neurochirurgie a Universității Christian-Albrechts din Kiel, Germania.

În studiu au fost recrutați un număr total de 344 de pacienți cu BP idiopatică operați STN-DBS, deoarece 152 de pacienți nu s-au prezentat pe parcursul primului an la vizita de follow-up aceștia au fost excluși din studiu. Respectiv, am inclus 192 de pacienți cu BP pentru cercetarea tulburărilor de postură; pentru studierea înghețării mersului au fost selectați din acești pacienți doar acei care au prezentat fenomenul de înghețare a mersului (n=124) la interviul care a avut loc la vizita de inițiere.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) semnarea acordului de acceptare pentru participare la cercetare; (2) vârsta adultă (mai mare sau egal cu 18 ani), (3) boala Parkinson stabilită după criteriile clinice UK Brain Bank; (4) efectuarea intervenției de implantare bilaterală a electrozilor pentru stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic; (5) efectuarea testului *L-DOPA* cu înregistrarea video a scalei UPDRS III (partea de examinare motorie) înainte de implantarea electrozilor și la prima vizită de monitorizare, efectuată la 6-24 luni post-operator, în toate cele 4 condiții posibile după stimulare (ON-medicație/OFF-stimulare, ON-medicație/ON-stimulare, OFF-medicație/OFF-stimulare și OFF-medicație/ON-stimulare); (6) pentru analizarea înghețării mersului au fost selectați doar pacienții cu itemul nr. 14 (înghețarea mersului) din secțiunea II a scalei UPDRS mai mare sau egal cu 1 pre-operator.

Criteriile de excludere în studiu au fost: (1) lipsa acordului de participare la cercetare; (2) minorii cu vârsta mai mică de 18 ani; (3) prezența bolii Parkinson la rude de gradul I; (4) prezența altor maladii care ar fi putut afecta mersul și postura pacienților.

**Tehnica chirurgicală.** În toate cazurile, un cadru stereotactic Leksell®-G (Elekta Instruments AB, Stockholm, Suedia) a fost montat pe capul pacientului sub anestezie locală. Pentru planificarea preoperatorie a fost utilizat un scanner RMN de 1,5T (Genesis Signa, sisteme medicale GE). STN a fost localizat printr-o combinație de RMN, înregistrare microelectrod (MER). A fost utilizată o sondă paralelă cu mai multe canale (patru sau cinci canale, așa-numita „Ben Gun”) pentru MER și stimulare. Electrozii cronici quadripolari (DBS 3389, Medtronic sau Boston Scientific) au fost implantați cu anestezie locală iar IPG-urile au fost apoi implantate subcutanat cu anestezie generală într-o singură operație. Pacienții au fost supuși unei scanări tomografice computerizate (CT) (64-channel Brilliance CT, Philips, Eindhoven, Olanda) imediat după operația *DBS*.

**Înregistrarea video a testului standardizat la L-DOPA.** Intervenția de STN-DBS la pacienții cu BP a fost luată în considerare la pacienții cu răspuns bun la dopamină. Pentru a determina capacitatea de răspuns la medicamentele dopaminergice, pre-operator pacientul a fost evaluat UPDRS, în starea „OFF” (fără medicament), apoi în starea „ON” (după administrarea de 1,5 din doza uzuală de L-DOPA). O scădere cu 30% a părții motorii UPDRS (UPDRS-III) a fost considerată a fi suficientă pentru recomandarea intervenției chirurgicale.



**Metoda de evaluare a fenomenului de înghețare a mersului.** În total, pentru cercetarea fenomenului înghețării mersului au fost examinați 124 pacienți, 744 secvențe video, fiecare pacient a fost evaluat și filmat de 6 ori, 2 situații pre-operator și 4 situații post-operator, după cum am descris mai sus.

**Pattern-urile clinice** au servit pentru clasificarea severității înghețării mersului pe o scară de la 0 la 3 după cum urmează: 0 - lipsa înghețării mersului; 1 - glisarea înainte cu pași mici (*engl., shuffling forward with small steps*); 2 - tremuratul pe loc, cu mișcări alternative, rapide ale genunchilor (*engl., trembling in place with alternating, rapid knee movements*); 3 - achinezie completă fără mișcări ale membrelor sau ale trunchiului (*engl., complete akinesia without limbs or trunk movement*).

**Situațiile provocatoare:** frecvența și gravitatea înghețării mersului au fost evaluate în diverse situații, care ar putea precipita secuze de înghețare a mersului: (1) inițierea mersului; (2) întoarcerea la 180°; (3) mersul în spațiu deschis și (4) atingerea unei destinații (scaun/marcajul pe podea a camerei de filmat). Scorul severității totale este suma aritmetică a scorului de severitate pentru cele 4 circumstanțe provocatoare.

**Strategiile de întoarcere** din acest studiu au fost clasificate în trei categorii: strategia de pivotare/glisare, denumită „spin”: întoarcerea pe un picior sau ambele picioare simultan, schimbarea direcției se efectuează într-o singură mișcare; strategia „pas”: schimbarea direcției la 180 se realizează cu 3 pași sau mai mulți, nu are loc pivotarea; strategia mixtă (pivotare plus pas) : tura se realizează cu 1–3 pași și un pivot. Identificarea strategiei preferate s-a bazat pe înregistrările video care au fost analizate de doi evaluatori „orbi” care nu aveau nicio informație referitor la condiția de tratament.

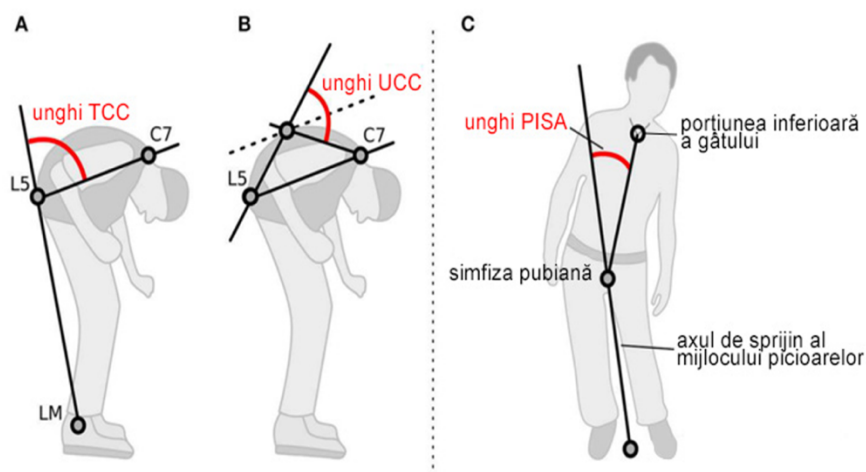
**Metoda de evaluare a tulburărilor de postură.** Au fost determinate doua unghiuri pentru deviere laterală, unghiul total și unghiul superior al camptocormiei, precum și unghiul de deviere laterală, numit unghiul Pisa (Figura 1). Pentru aceasta a fost utilizată aplicația NeuroPostureApp © (<http://www.neuroimaging.uni-kiel.de/NeuroPostureApp>), care a fost creată în Kiel în anul 2018 în acest scop, de o echipă compusă din tehnicieni IT și neurologi. Evaluatorii au fost antrenați provizoriu în baza a 100 de fotografii alese aliator.

**Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.** Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programului R pentru analiză statistică (versiunea 1.0.136). Pentru a ține cont de scalarea ordinală (numărul de puncte atribuite la evaluare) a criteriilor de evaluare a înghețarea mersului-ului, au fost calculate modele mixte de legături cumulate cu funcție de legătură logică (*engl., cumulative link mixed models with a logic link function*) [168].

Pentru toate modelele, evaluarea înghețării mersului a fost inclusă în calitate de variabilă dependentă, iar alte diferite efecte fixe și aleatorii în calitate de variabile independente, conform modelului specific:

**Modelul 1:** examenul pacientului la vizita *follow-up* pentru investigarea efectului imediat al medicației, stimulării și interacțiunii lor asupra gravității înghețării mersului în situații provocatoare.

- Variabile independente fixe: : medicație (OFF-med vs. ON-med), stimulare (OFF-stim vs. ON-stim), situații provocatoare de înghețare a mersului (ezitare la inițierea mersului vs. ezitare la întoarcere vs. ezitare în spațiu deschis vs. ezitare la atingerea destinației).
- Variabile independente aleatorii: interceptare aleatorie a participanților.



**Figura 2.1. Metoda de evaluare a unghiurilor posturale**

**Modelul 2:** examenul pacientului la un termen lung după stimularea instituită inițial.

- Variabile independente fixe: perioada de timp care a trecut după instituirea stimulării, situațiile provocatoare, medicația
- Variabile independente aleatorii: interceptarea aleatorie a participanților.

**Modelul 3:** evaluarea efectului benefic al stimulării adăugat suplimentar celui mai bun efect obținut doar prin medicație.

- Variabile independente fixe: perioada de timp care a trecut de la instituirea stimulării, situațiile provocatoare.
- Variabile independente aleatorii: interceptarea aleatorie a participanților.

Testele *post-hoc* au fost efectuate cu corecție Tukey pentru comparații multiple. Nivelul predefinit de semnificație a fost stabilit la  $p < 0,05$ . Statistica acordului inter-evaluator (Kappa ponderat) a fost utilizată pentru a evalua acordul dintre doi evaluatori pe scala de severitate a înghețarea mersului, pentru scorul total de înghețare a mersului și fiecare element separat.

Variabilele clinice (vârstă, durata bolii, scorul motor al UPDRS, scorul total al UPDRS și scorul PIGD) au fost comparate la două grupuri de pacienți (pacienți cu înghețarea mersului doar la rotirea  $180^\circ$  față de pacienții care prezentau înghețarea mersului în toate situațiile provocatoare) folosind un t-test pentru variabile clinice distribuite normal și testul non-parametric Wilcoxon pentru variabilele clinice care nu sunt distribuite în mod normal. Corelațiile dintre scorul de severitate a înghețării mersului-ului și scorul PIGD, itemul 14 din UPDRS-II, UPDRS total, UPDRS-III și vârsta au fost examinate utilizând coeficientul de corelație Spearman. Nivelul semnificației statistice a fost stabilit la  $p < 0,05$ .

Pentru a investiga predictibilitatea efectului *DBS* asupra înghețarea mersului-ului, au fost efectuate: (1) analiza de regresie și (2) analiza curbelor ROC (*engl., receiver-operating-characteristics curve analysis*).

(1) Pentru analiza de regresie, efectul *DBS* asupra fenomenului de înghețare a mersului (*follow-up stim-ON minus baseline*) a fost inclus în calitate de variabilă dependentă. Pentru a compara predictibilitatea diferitelor rezultate utilizate cu scop de a măsura efectul *DBS* asupra

înghețării mersului, s-a efectuat o analiză de regresie separată cu efectul *DBS* măsurat cu (a) întoarcerea la 180°, (b) scorul total de înghețare a mersului și (c) itemul 14 din UPDRS în calitate de variabile dependente. O analiză de regresie ordinală a fost utilizată pentru a ține cont de scalarea ordinală a variabilelor dependente.

Pentru a identifica predictorii relevanți ai efectului *DBS* asupra înghețării mersului, a fost utilizată o abordare de regresie cu pas înapoi (*engl., stepwise backward regression*). După ce a fost verificată multicolaritatea, au fost incluse următoarele variabile independente, predictoare: răspunsul la *L-DOPA* a întoarcerii la 180° la *baseline*, răspunsul la *L-DOPA* a itemului 14 din UPDRS la *baseline* și răspunsul la *L-DOPA* a UPDRS III la *baseline*.

Pentru a evalua potrivirea modelului a fost calculat McFadden Pseudo R2. Un Pseudo R2 de  $> 0,2$  a fost considerat model adecvat.

(2) După identificarea instrumentului predictiv cel mai bun, a fost efectuată o analiză ROC cu calcularea ariei sub curbă (*engl., area under the curve, AUC*) pentru a investiga capacitatea predictivă a variabilelor în identificarea pacienții care au profitat de *DBS* prin reducerea simptomelor de înghețarea mersului și pacienților care nu au profitat, rămânând cu aceleași manifestări de mers înghețat.

Pentru analiza modalităților de întoarcere la 180° fiabilitatea inter-evaluator a fost determinată prin calcularea coeficientului Cohen kappa ( $\kappa$ ). A fost calculat un test Chi-Square comparând frecvența strategiilor de întoarcere în diferite condiții de tratament. Statistica descriptivă și testul pentru normalitate (Shapiro-Wilk) au fost efectuate pentru toate variabilele. Diferențele dintre cele trei grupuri de pacienți (spin/mixt/pas) au fost analizate cu testul Kruskal-Wallis. De asemenea, pacienții care și-au schimbat strategia și cei care au folosit aceeași strategie au fost comparați cu testul Mann-Whitney sau student t-test, după caz.

Pentru analiza statistică a tulburărilor de postură au fost efectuate testele Mann-Whitney-U pentru comparații de grup. Pentru fiabilitatea testului de testare inter-evaluator și intra-evaluator, s-au calculat coeficienții de corelație intraclasă (ICC) [14]. Scorurile de modificare minim detectabile au fost calculate pentru unghiul TCC, UCC și Pisa pentru ambele cohorte separat conform consensului stabilit anterior [98]. Au fost calculate modele liniare pentru efectele bolii, vârstei și sexului. Transformarea logaritmică a fost utilizată când datele nu corespundeau liniarității sau dacă datele nu erau distribuite în mod normal. Testele *post-hoc* au fost efectuate cu corecție Tukey pentru comparații multiple. Nivelul de semnificație rezultatelor a fost stabilit pentru intervalul de încredere de 95.0%.

Modele liniare mixte au fost calculate pentru unghiul TCC, unghiul UCC și unghiul Pisa incluse în calitate de variabile dependente. Medicamentul și stimularea au fost incluse în calitate de efecte fixe, la fel ca interceptarea aleatorie pentru participanți. Pentru a investiga dacă subgrupurile s-au îmbunătățit diferit în cadrul medicației și/sau stimulării, a fost configurat un model care includea unghiurile TCC și UCC în calitate de variabile dependente, iar în calitate de variabile independente au fost interacțiunile medicamente, stimulare, interceptarea aleatorie pentru participanți.

Pentru a realiza obiectivul de studiu cu privire la efectul „*carry-over*” al stimulării pacienții au fost investigați de la *baseline* OFF-medicație până la *follow-up* OFF-medicație/OFF-stimulare. Variabilele fixe au fost: (1) timpul de la instituirea stimulării până la vizita *de follow-up*; (2) interceptarea aleatorie pentru participanți. Pentru a aprecia efectul suplimentar al stimulării asupra tulburărilor de postură au fost comparate manifestările tulburărilor de postură până la

intervenție, doar cu medicație, apoi după intervenție cu stimulare și cu medicație. Unghiurile TCC, UCC și Pisa au fost incluse ca variabile dependente în modelele mixte liniare cu timpul ca efect fix și subiecții ca interceptare aleatorie. Pentru a investiga dacă efectul medicației și al stimulării diferă între participanții de sex masculin și de sex feminin, sexul a fost adăugat ca factor suplimentar la modelul mixt liniar utilizat pentru studierea obiectivului anterior și au fost luate în considerare interacțiunile de gen - medicație, precum și interacțiunile de gen - stimulare. Pentru a identifica posibili predictorii ai efectului stimulării, s-au efectuat analize de regresie liniară, fie cu diferența de la valoarea *baseline* OFF-medicație până la *follow-up* OFF-medicație/ON-stimulare sau de la *baseline* ON-medicație până la *follow-up* ON-medicație/ON-stimulare în calitate de variabile dependente. După verificarea multicolarității, au fost incluse următoarele variabile predictive independente: vârsta, capacitatea de răspuns *L-DOPA* a UPDRS partea III și capacitatea de reacție *L-DOPA* pentru itemul UPDRS 28 (postura). Pentru modelele liniare, testele *post-hoc* au fost efectuate cu corecție Tukey pentru comparații multiple.

### 3. Frecvența și severitatea înghețării mersului până și după intervenția STN-DBS

#### 3.1. Efectul STN-DBS asupra fenomenului de înghețare a mersului la pacienți cu boala Parkinson.

Din numărul total de 192 pacienți incluși în studiu care au fost tratați prin *STN-DBS* 124 de pacienți conform punctului 14 UPDRS aveau un scor mai mare sau egal cu 1, ceea ce a determinat includerea lor în lotul de cercetare a fenomenului de înghețare a mersului. Grupul de pacienți a fost format din 82 de bărbați (66%) și 42 de femei (34%). Vârsta medie ( $\pm$  DS) a fost de 61,3 ( $\pm$  7,6), durata medie a BP a fost de 14,1 ( $\pm$  5,5) ani. Din acești 124 de pacienți, care au fost selectați conform punctului 14 în starea OFF-medicament la *baseline*, 85 de pacienți s-au îmbunătățit în starea ON-medicament, 36 nu s-au îmbunătățit și trei pacienți au avut o agravare a înghețării mersului. Dintre cei 85 de pacienți sensibili la *L-DOPA*, înghețarea mersului a fost absentă în starea medicamentoasă ON la 67 de pacienți, în ce timp de 18 au experimentat îmbunătățiri parțiale.

Rezultatele analizei video la *baseline* în starea OFF-medicament, care a fost efectuată „orb”, arată că dintre cei 124 de pacienți cu itemul UPDRS 14 > 0 la 19% din pacienți ( $n = 24$ ) nu au fost înregistrate episoade de înghețare a mersului la evaluarea video (scor = 0) și 81% ( $n = 100$ ) au avut înghețare cel puțin într-o situație provocatoare. Acordul inter-rater a doi evaluatori pentru frecvența și severitatea înghețării mersului bazat pe video înregistrare a fost foarte bun pentru ezitarea la inițierea mersului, întoarcere și atingerea destinației ( $k = 0.896$ ,  $k = 0.903$ ,  $k = 0.864$ , respectiv) și bun pentru evaluarea mersului în spațiu deschis și scorul total de înghețare a mersului ( $k = 0.775$  și  $k = 0.747$ ). Manevra de întoarcere la 180° este cea mai frecventă circumstanță de provocare a înghețării mersului (73,4%) dintre toate condițiile testate în acest studiu. Frecvența ezitării la inițierea mersului, ezitarea la atingerea unei destinații, precum și ezitarea în spații deschise sunt destul de similare la *baseline*, în starea OFF-medicament (51,6%, 50,8% și respectiv 48,4%), altfel în toate celelalte condiții ezitarea la inițierea mersului este cea mai puțin frecventă situație provocatoare înghețare a mersului. Înghețarea mersului provocată de trei manevre, și anume: întoarcere, inițierea mersului, atingerea destinației a fost prezentă la 12 pacienți (12 %),

iar înghețarea la alte trei manevre: inițierea mersului, atingerea destinației și spațiu deschis – doar la doi pacienți (n=2). Cea mai frecventă combinație a fost înghețarea mersului în toate cele patru condiții provocatoare împreună (43%, n = 43).

Circumstanțele provocatoare ale înghețării mersului au fost corelate cu parametrii clinici relevanți. Scorul total al severității înghețării mersului bazat pe video-înregistrare a arătat o corelație mai puternică cu scorul PIGD ( $r = 0,685$ ,  $p < 0,01$ ) decât cu scorul motor, UPDRS III ( $r = 0,282$ ,  $p < 0,01$ ) și scorul UPDRS total ( $r = 0,324$ ,  $p < 0,01$ ). Nu s-a dovedit a fi o corelație cu vârsta la momentul intervenției chirurgicale, durata bolii și vârsta la debutul bolii. În comparație cu pacienții care au prezentat înghețarea mersului în toate situațiile provocatoare, pacienții cu ezitare doar la întoarcere au prezentat un scor PIGD semnificativ mai mic ( $7,23 \pm 5,13$  față de  $12,41 \pm 3,57$ ,  $p < 0,0001$ ) și un scor UPDRS total mai mic (mediană 70 (17) versus mediană 78 (32),  $p < 0,05$ ). Nu a existat nicio diferență între scorurile UPDRS III ( $39,5 \pm 10,85$  versus  $48,3 \pm 16,74$ ,  $p > 0,05$ ). Corelațiile generale ale înghețării mersului în timpul virării sunt mai puternic legate de scorul PIGD, care denotă disfuncția axială, decât cu măsurările complexe ale severității bolii Parkinson, acest lucru fiind în concordanță cu noțiunea că înghețarea mersului în timpul întoarcerii la  $180^\circ$  este cea mai sensibilă manevră provocatoare.

### **3.2. Efectul levodopei și stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra fenomenului înghețării mersului**

În conformitate cu **Modelul 1** de investigare am cercetat efectul imediat al medicației, *STN-DBS* și cel cumulativ al lor asupra severității înghețării mersului. După cum rezultă din datele obținute, efecte pozitive în reducerea fenomenului de înghețare au avut medicația ( $p < 0,0001$ , Chi-pătrat = 189,0, mărimea efectului  $r = 1,2$ ), stimularea ( $p < 0,0001$ , Chi-pătrat = 146,5, mărimea efectului  $r = 1,1$ ), precum și combinarea lor: medicație-stimulare ( $p = 0,004$ , Chi-pătrat = 8,2, mărimea efectului  $r = 0,3$ ). Mai mult, comparațiile *post-hoc* au arătat că severitatea înghețării mersului a fost redusă în ON-stim ( $p < 0,0001$ ) și ON-med ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu starea OFF-med/OFF-stim la *follow-up* (Figura 2). Mărimea efectului de stimulare izolat asupra severității înghețării mersului nu a fost statistic semnificativă comparativ cu efectul medicamentos izolat ( $p = 0,811$ ). Interesant este însă că combinația de stimulare și medicație are un efect mai puternic asupra reducerii severității înghețării mersului decât fiecare intervenție izolată ( $p$  pentru ambele comparații  $< 0,0001$ ) (Figura 2).

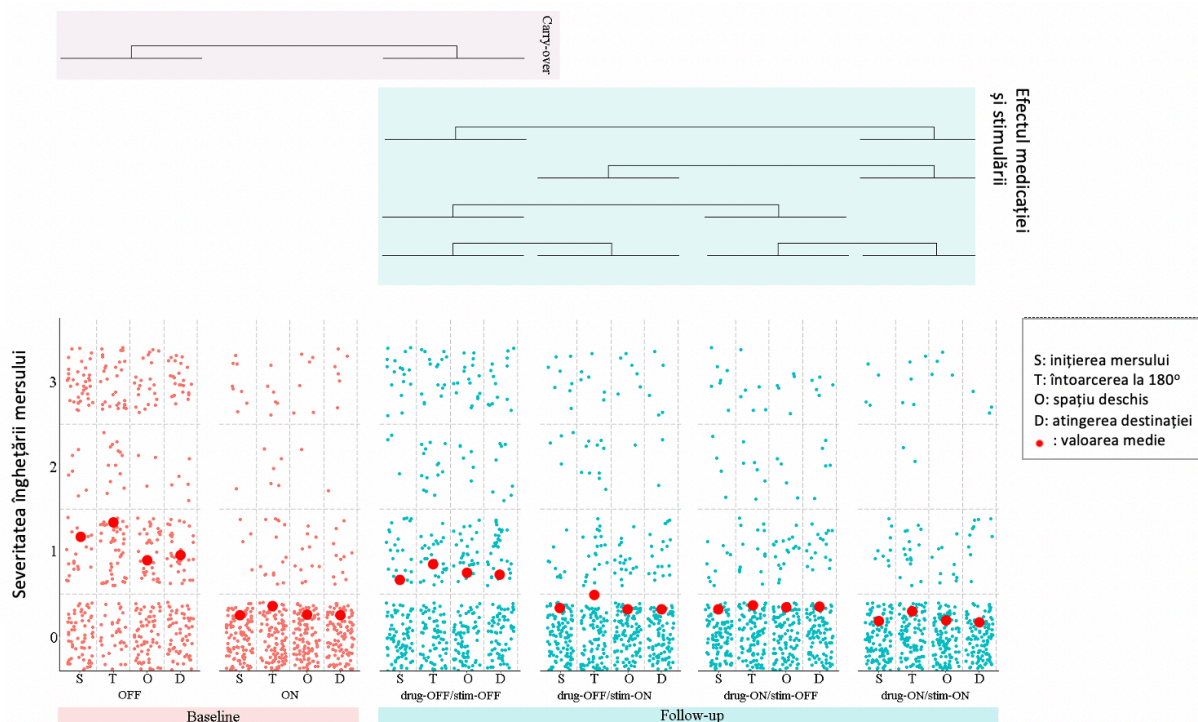
Cercetarea a fost realizată în conformitate cu Modelul 2 de investigare. Condițiile OFF-medicament și ON-medicament pentru *baseline* versus *follow-up*, au fost realizate cu același instrument de evaluare.

Rezultate statistic semnificative de reducere a înghețării mersului au fost găsite pentru situațiile provocatoare de înghețare a mersului ( $p < 0,0001$ , Chi-pătrat = 26,8, dimensiunea efectului  $r = 0,5$ ), durata perioadei de timp după *DBS* ( $p < 0,0001$ , Chi-pătrat = 17,1, dimensiunea efectului  $r = 0,4$ ), precum și efectul cumulativ al lor ( $p = 0,04$ , Chi-pătrat = 8,3, mărimea efectului  $r = 0,3$ ). Statistic semnificative s-au dovedit a fi și relațiile timp-medicament ( $p < 0,0001$ , Chi-pătrat = 31,8, mărimea efectului  $r = 0,5$ , ceea ce poate fi explicat prin efectul „*carry-over*” al stimulării (Figura 2).

În comparațiile *post-hoc*, ezitarea la întoarcere diferă de ezitarea la inițierea mersului ( $p < 0,0004$ ), ezitarea în spațiu deschis ( $p = 0,0018$ ) și, respectiv, ezitarea la atingerea unei destinații

( $p = 0,0046$ ). Acest fapt demonstrează încă o dată că manevra de întoarcere este cea mai sensibilă manevră pentru a provoca înghețarea mersului.

Diferite situații provocatoare pentru episoadele de înghețare a mersului sunt susceptibile în mod diferit pe termen lung, deoarece ezitarea în timpul întoarcerii și la inițierea mersului s-au îmbunătățit semnificativ între *baseline* și vizita *follow-up* în condiția OFF-medicament ( $p < 0,0001$ , respectiv), în timp ce ezitarea în spațiul liber și la atingerea destinației nu s-au îmbunătățit ( $p = 0,7$  și, respectiv,  $p = 0,1$ ).



**Figura 3.2. Severitatea înghețării mersului la *baseline* și *follow-up* în patru situații provocatoare diferite.**

Modelul investigațional nr. 3 compară condiția ON-med la *baseline* cu starea ON-med la *follow-up*. A fost observat un efect principal statistic semnificativ al perioadei de timp de la instituirea DBS ( $p = 0,01$ , Chi-pătrat = 5,8, mărimea efectului  $r = 0,2$ ), demonstrându-se astfel că severitatea înghețării mersului a fost redusă la *follow-up* și, prin urmare, stimularea are un efect benefic suplimentar asupra severității înghețării mersului comparativ cu testul *L-DOPA* în starea ON-med la *baseline*.

În concluzie, am investigat efectele *STN-DBS* și *L-DOPA* asupra înghețării mersului în diferite situații provocatoare la 124 de pacienți cu BP cu înghețarea mersului utilizând o scală bazată pe analiza video a unei probe standard de mers. Rezultatele noastre arată că la zece luni de tratament cu utilizare *STN-DBS* și *L-DOPA* are loc o ameliorare în aspectul apariției și severității înghețării mersului; intervenția combinată a medicației și a stimulării are un impact mai puternic asupra severității înghețării mersului; înghețarea mersului se reduce într-un mod similar în toate situațiile provocatoare iar întoarcerea la 180 ° este cea mai sensibilă manevră pentru

evaluarea înghețării mersului. În plus, am descoperit un efect puternic “*carry-over*” asupra înghețării mersului în protocolul standard utilizat în studiu și ipoteza noastră fiind că anume stimularea este responsabilă de acest efect.

### **3.3. Identificarea predictorilor pentru ameliorarea înghețării mersului**

Din punct de vedere clinic este necesar un predictor care poate prognoza îmbunătățirea stării pacientului după intervenția de stimulare cerebrală profundă în starea cea mai gravă. Acesta este momentul în care stimularea încă funcționează, dar medicamentele nu funcționează în mod optim, de ex. în timpul fazelor OFF-medicament sau noaptea. În calitate de indici de predicție, am ales sarcina de întoarcere, scorul total de înghețare a mersului și itemul UPDRS 14.

Având în vedere aceste rezultate, a fost efectuată o analiză ROC pentru a calcula puterea statistică cu scop de separare a celor ameliorați (pacienții care s-au îmbunătățit cel puțin cu 1 punct de la *baseline* OFF-med până la *follow-up* OFF-med/ON-stim) de cei non-ameliorați (Figura 3).

AUC-urile au fost de 0,857 pentru sarcina de întoarcere, 0,603 pentru itemul UPDRS14 și 0,583 pentru totalul UPDRS III. Astfel, sarcina de întoarcere este cel mai bun predictor și un răspuns de bază la L-DOPA, cu o limită de -0,5, arată cea mai bună specificitate (0,80) și sensibilitate (0,873) pentru a separa persoanele cu perspectivă de ameliorare de pacienții care nu au așa perspectivă.

Rezultatele acestui studiu arată că strategia de întoarcere este un test ușor de identificat și este asociat cu starea motorie actuală a persoanele cu BP. Strategia de întoarcere cu siguranță nu poate înlocui evaluarea completă a funcțiilor de mers, dar poate fi un parametru util sau general pentru examenul mobilității. Există mai multe întrebări care ar trebui studiate. De exemplu, dacă căderea este legată sau nu de strategia de întoarcere, care ar putea determina, de asemenea, antrenamente fizioterapeutice specifice și recomandări pentru pacienți. Un alt domeniu interesant ar fi să căutăm relația dintre comportament și, în special, comportamentele de căutare a riscurilor și strategia de întoarcere. Acest lucru nu a fost făcut în cohorta actuală, dar am dorit să prezentăm această descoperire pentru a încuraja mai multe cercetări în această direcție aparent simplă și ușor de a fi testată.

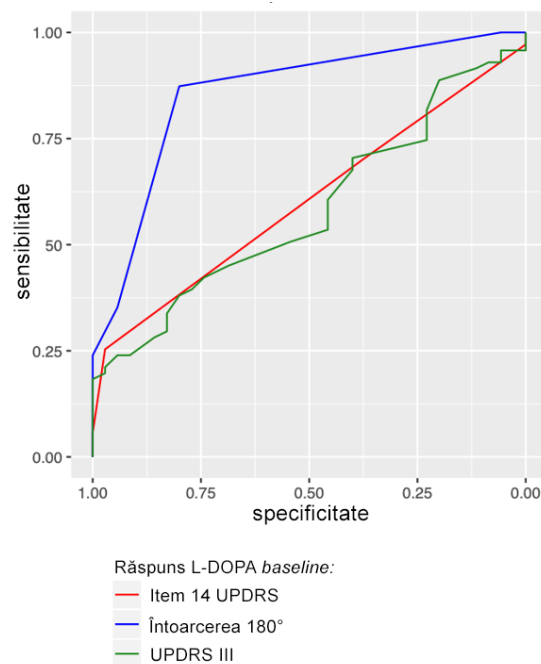
Capacitatea de a prezice efectul *STN-DBS* asupra înghețării mersului are semnificații importante pentru clinicieni, pacienți și îngrijitori, deoarece poate contribui la luarea deciziilor clinice și poate ajuta la individualizarea tratamentului necesar. Unul din obiectivele acestui studiu a constat în identificarea celui mai bun test clinic obiectiv care ar putea cuantifica efectul *STN-DBS* asupra înghețării mersului.

Rezultatele ne permit să concluzionăm că îmbunătățirea înghețării mersului în timpul manevrei de întoarcere la 180° sub acțiunea medicamentelor dopaminergice înainte de operație (*L-DOPA* test) este cel mai eficient predictor.

### **3.4. Efectul levodopei și a stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic exercitat asupra alinierii posturale la pacienți cu BP**

O sută nouăzeci și doi de pacienți cu BP idiopatică diagnosticați în conformitate criteriile Brain Bank din Marea Britanie au fost incluși în acest studiu. Grupul de control a fost compus din 78 de subiecți sănătoși între 30-79 de ani, în număr de 10-20 persoane din fiecare deceniu. Criteriile de excludere au fost bolile neurologice, altele decât BP, sau leziunile care ar fi putut afecta mersul și postura. Subiecții sănătoși au fost recrutați din rudele pacienților. Pacienții cu BP

și subiecții sănătoși nu au fost diferiți ca vârstă (BP: 59,0 (8,8); SS: 55,8 (14,2);  $p = 0,054$ ) sau în distribuția genului (F/M: BP: 62/130; SS: 32/43;  $p = 0,146$ , Chi-pătrat = 2,1). Pacienții femei și bărbați cu BP nu au fost diferiți în ceea ce privește durata bolii, severitatea bolii (UPDRS total, UPDRS III), medicația anti-parkinsoniană sau evaluarea clinică a posturii (itemul UPDRS 28) ( $p > 0,05$ ). Diferența semnificativă a fost doar vârsta bărbaților și femeilor ( $p = 0,003$ ; femei = 61,8 (8,5); bărbați = 57,7 (8,7)). Pentru determinarea siguranței și aprecierii importanței indicilor de aliniere posturală au fost determinate valorile intra-clasă (ICC), astfel pentru unghiul TCC valoarea a fost de 0,95 (IC 95%: 0,94-0,95), cea ce constituie o fiabilitate excelentă, pentru unghiul UCC - 0,83 (IC 95%: 0,80-0,84), cea ce constituie o fiabilitate bună, și pentru unghiul Pisa -0,71 (IC 95%: 0,67-0,74), cea ce constituie o fiabilitate moderată.



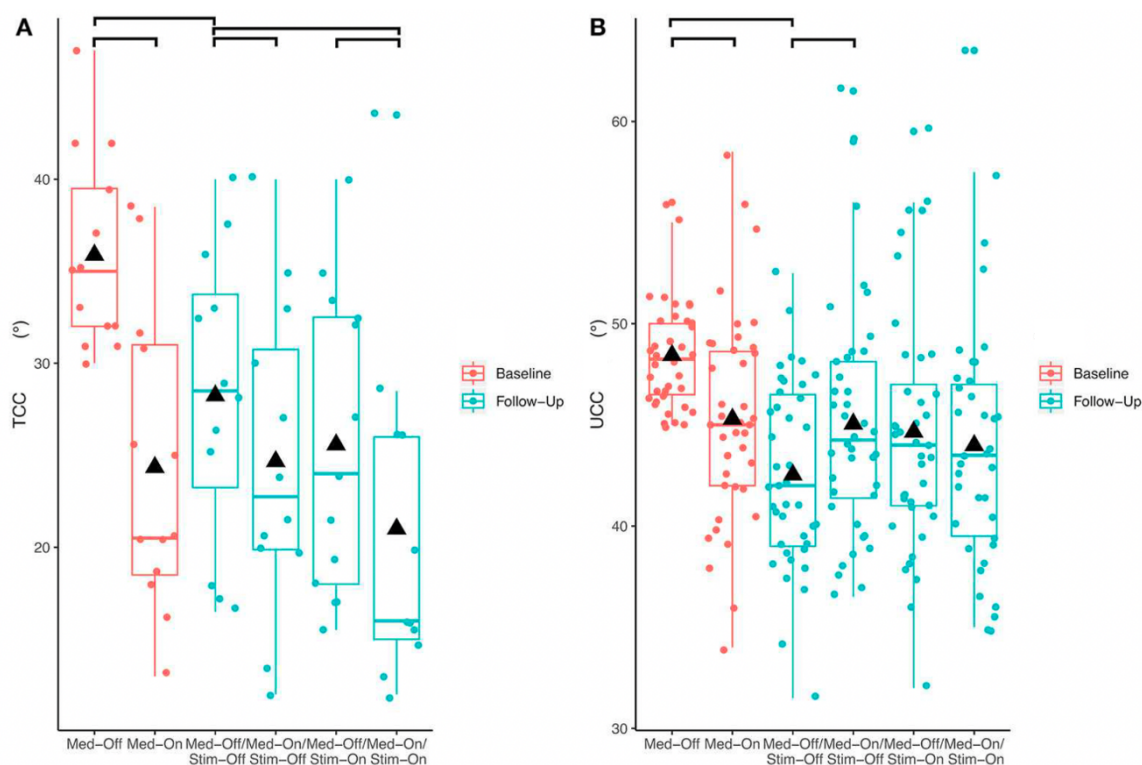
**Figura 3.3. Curba ROC pentru analiza predicției DBS**

Pentru subiecții sănătoși, valorile modificării minime detectabile (MDC) au fost de 2,2 ° pentru unghiul TCC, 5,1 ° pentru unghiul UCC și 1,2 ° respectiv pentru unghiul Pisa. Pentru pacienții cu BP, valorile MDC au fost de 3,7 ° pentru unghiul TCC, 6,7 ° pentru unghiul UCC și 2,1 ° respectiv pentru unghiul Pisa. Figura 4 arată corelațiile dintre unghiurile măsurate și evaluarea clinică (itemul UPDRS 28). Coeficienții de corelație arată o relație slabă între cele două metode pentru toate cele trei unghiuri. Pentru unghiul TCC și unghiul Pisa coeficienții sunt puțin mai mari decât pentru unghiul UCC. Analiza pantei diferitelor corelații a relevat diferențe semnificative între TCC față de UCC ( $p < 0,001$ ) și TCC față de Pisa ( $p = 0,008$ ), dar nu UCC față de Pisa ( $p = 0,733$ ).



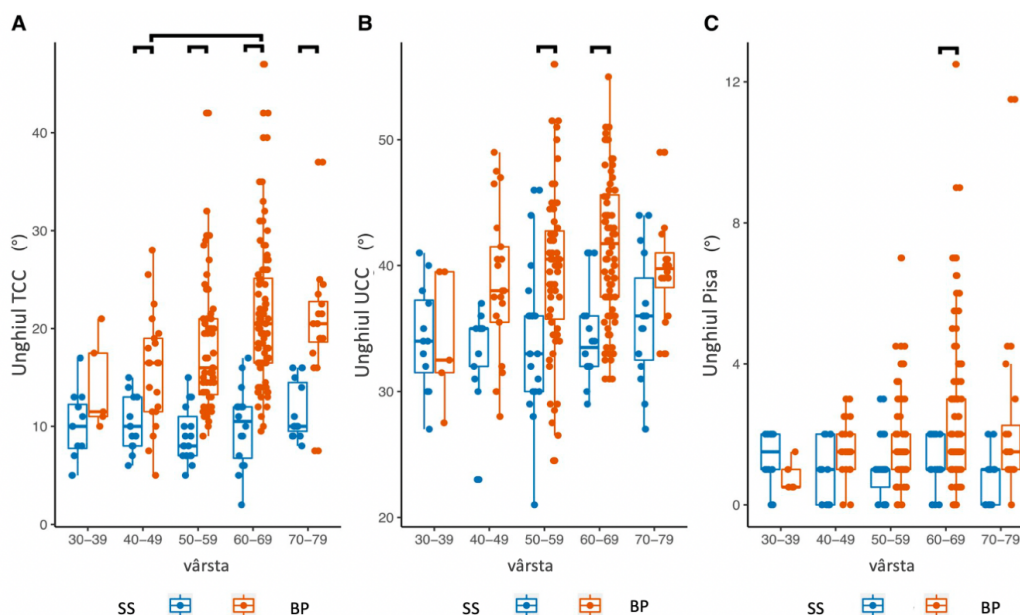
### 3.1. Alinierea posturală la subiecți sănătoși și pacienți cu boală Parkinson.

În cadrul grupului subiecților sănătoși, efectul vârstei nu a fost statistic semnificativ pentru cele trei unghiuri de aliniere posturală (unghiul TCC:  $p = 0.303$ ,  $F = 1.24$ ; unghiul UCC:  $p = 0.665$ ,  $F = 0.6$ ; unghiul Pisa:  $p = 0.457$ ,  $F = 0.92$ ), indicând faptul că nici TCC-, UCC- și nici unghiul Pisa nu au crescut odată cu avansarea în vârstă până la 80 de ani. În același timp la subiecții sănătoși a fost detectată o diferență semnificativă între bărbați și femei, cu o îndoire mai pronunțată la bărbați în medie cu  $1,6^\circ$  pentru unghiul TCC ( $p = 0,03$ ,  $F = 4,9$ ). Rezultate similare s-au găsit pentru unghiul UCC, bărbații având o postură mai înclinată în medie cu  $2,9^\circ$  comparativ cu femeile ( $p = 0,011$ ,  $F = 6,7$ ). Nu s-a identificat niciun efect semnificativ al genului pentru unghiul Pisa ( $p = 0,81$ ,  $F = 0,06$ ). Nu s-a găsit nicio interacțiune semnificativă de vârstă între sexe ( $p > 0,05$ ), ceea ce indică faptul că dezvoltarea anomaliilor posturale nu s-a agravat diferit între sexe în diferite grupe de vârstă. Pacienții cu BP manifestă alterarea alinierii posturale care progresează odată cu vârsta, comparativ cu subiecții sănătoși. A fost efectuată o analiză multivariată a inter-relației diagnostic și a vârstă. Pentru unghiul TCC s-a constatat un efect semnificativ al grupului ( $p < 0,001$ ,  $F = 183,6$ ), vârstă ( $p = 0,001$ ,  $F = 4,7$ ) și interacțiunea vârstă\*grup ( $p = 0,046$ ,  $F = 2,5$ ). Compararea *post-hoc* a arătat că, pentru efectul de grup, subiecții cu BP au prezentat unghiuri TCC mai mari decât SS pentru categoriile de vârstă 40-49 ( $p = 0,045$ ), 50-59 ( $p < 0,0001$ ), 60-69 ( $p < 0,0001$ ) și 70 -79 ( $p = 0,004$ ) ani.



**Figura 4.4. Efectul diferitelor condiții de tratament pre- și post-chirurgical asupra unghiurilor de camptocormia totală (TCC) - A și camptocormie superioară (UCC) - B.**

Pentru efectul vârstei, s-a constatat o diferență semnificativă la pacienții cu BP când se compară deceniile cinci și a șapte (40-49 și 60-69;  $p = 0,005$ ) (Figura 5A). Interacțiunea semnificativă vârstă/grup indică faptul că deteriorarea alinierii posturale în timp este mai mare la persoanele cu BP comparativ cu SS. Pentru unghiul UCC s-a identificat un efect semnificativ de grup ( $p < 0,001, F = 57,7$ ).



**Figura  
4.5.  
Postura**

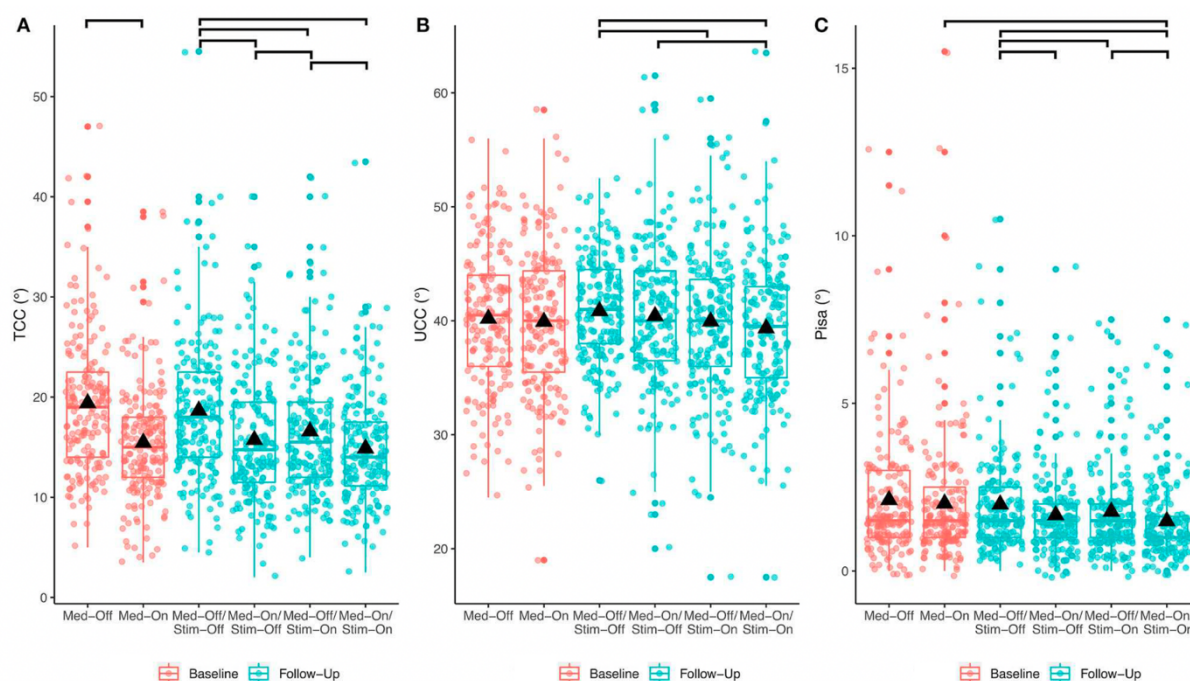
**pacienților cu BP (roșu) comparativ cu subiecți SS (albastru) în raport cu diferite decenii de vârstă pentru A) unghiul TCC (camptocormia totală), B) unghiul UCC (camptocormia superioară) și C) unghiul Pisa.**

Testarea *post-hoc* a arătat diferențe semnificative între persoanele cu BP și SS pentru deceniile șase și șapte (50-59;  $p = 0,003$  și 60-69;  $p < 0,001$ ) (Figura 5B). Pentru unghiul Pisa, s-a găsit un efect semnificativ de grup ( $p < 0,001, F = 36,0$ ). Testele *post-hoc* au evidențiat o diferență semnificativă între persoanele cu BP și SS pentru grupul de vârstă cuprins între 60-69 ( $p = 0,026$ ) (Figura 5C).

### **3.2. Rezultatele efectelor intervențiilor în dependență de severitatea anormalității posturale.**

Investigarea pacienților cu camptocormie (unghiuri TCC  $\geq 30^\circ$ ) a scos în evidență efectele semnificative izolate ale medicației ( $p < 0,001, F = 17,9$ ) și stimulării ( $p = 0,008, F = 8,0$ ) pentru unghiurile TCC (Figura 6). Pacienții cu camptocormie au fost mai predispuși să aibă o îmbunătățire substanțială, în timp pacienții cu TCC normală (19%) au demonstrat valori neschimbate. Dintre cei 131 de pacienți cu postură înclinată, 55 au căpătat o ameliorare la un unghi normal de  $< 10,9^\circ$  după intervenție. TCC-ul mediu de  $35,9^\circ$  la cei 13 pacienți cu camptocormie s-a îmbunătățit la  $21,0^\circ$ , iar doi dintre acești pacienți au ajuns până la limita posturii sănătoase. Analiza separată a pacienților cu camptocormie superioară (unghiuri UCC  $\geq 45^\circ$ ), nu a găsit niciun

efect semnificativ al medicației sau al stimulării. Pentru cei doi pacienți cu sindromul Pisa, analiza statistică nu a putut fi realizată din cauza dimensiunii reduse a grupului.



**Figura 4.6. Efectul oricărei condiții de tratament pre- și post-chirurgical pentru întreaga cohortă de pacienți cu BP.**

Analiza subgrupurilor de pacienți cu tulburări de postură din studiul nostru în aspectul acțiunii separate a medicației și stimulării asupra indicelui TCC a demonstrat o acțiune benefică atât a medicației ( $p < 0,0001$ ,  $F = 36,4$ ) cât și a stimulării ( $p < 0,0001$ ,  $F = 15,4$ ). Același lucru a fost demonstrat și pentru unghiul UCC: medicația ( $p < 0,0001$ ,  $F = 13,2$ ) și stimularea ( $p < 0,0001$ ,  $F = 11,3$ ). În ceea ce privește unghiul Pisa, doar 2 participanți au avut un sindrom Pisa diagnosticat clinic. Pacienții cu unghi Pisa-normal și Pisa-înclinat care au fost incluși în model, relevând o interacțiune semnificativă statistic pentru subgrupul de pacienți cu unghi Pisa-înclinat ( $p < 0,0001$ ,  $F = 309,1$ ), în timp ce subgrupul de stimulare nu a fost semnificativ ( $p = 0,716$ ,  $F = 0,3$ ). Aceste rezultate denotă faptul că pacienții cu valori mai mari de unghiuri TCC sau UCC s-au îmbunătățit într-o măsură mai mare atât prin medicație, cât și prin stimulare comparativ cu pacienții care au fost mai puțin afectați (Figura 7). Mai mult decât atât, pacienții cu o înclinare laterală a posturii au avut o îmbunătățire mai puternică prin medicație comparativ cu cei fără înclinare laterală, dar efectul de stimulare a fost similar pentru subgrupurile pacienților cu sindromul Pisa.

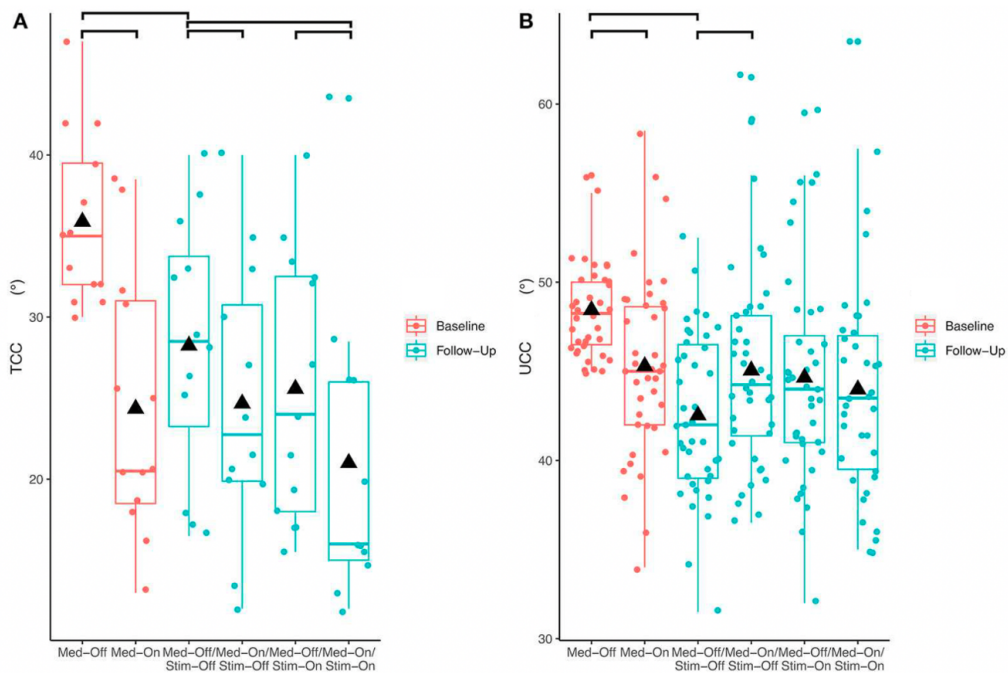
#### **Efectul „carry-over” al stimulării pentru unghiul TCC la pacienții cu camptocormie.**

Analiza cohorței de pacienți în întregime ( $n=192$ ) în ceea ce privește efectul „carry-over” al stimulării de la evaluarea *baseline* (med-OFF) până la evaluarea *follow-up* (med-OFF/ stim-OFF) nu a identificat efecte statistice semnificative ale perioadei de timp pentru unghiurile TCC ( $p = 0,109$ ,  $F = 2,6$ ), UCC ( $p = 0,153$ ,  $F = 2,1$ ) sau Pisa ( $p = 0,969$ ,  $F = 0,0$ ).

Cu toate acestea, s-a constatat un efect „carry-over” semnificativ ( $p < 0,01$ ,  $F = 9,5$ ) atunci când pacienții cu camptocormie (unghiuri TCC  $\geq 30^\circ$ ) au fost analizați în mod separat (Figura 7).

**Figura 4.7. Efectul diferitelor condiții de tratament pre- și post-chirurgical asupra unghiurilor de camptocormia totală (TCC) - A și camptocormie superioară (UCC) - B.**

**Efectul DBS asupra sindromului Pisa în corelație cu perioada de timp de la instituire**



**și medicație.** În ceea ce privește comparația de la evaluarea *baseline* med-ON la evaluarea *follow-up* med-ON/stim-ON, s-a găsit un efect statistic semnificativ al timpului pentru unghiul Pisa ( $p < 0,0001$ ,  $F = 21,6$ ), dar nu și pentru unghiurile TCC ( $p = 0,125$ ,  $F = 2,4$ ) sau UCC ( $p = 0,176$ ,  $F = 1,8$ ) când analiza a cuprins toți participanții.

**Beneficiul stimulării în raport cu sexul pacienților cu tulburări de postură.**

Nu s-a stabilit nicio interacțiune semnificativă de gen - stimulare pentru unghiul TCC ( $p = 0,449$ ,  $F = 0,6$ ), ceea ce înseamnă că pacienții de sex masculin și de sex feminin beneficiază în mod similar de DBS. Deși s-a găsit o interacțiune semnificativă pentru sex - medicație ( $p = 0,047$ ,  $F = 3,1$ ), comparația *post-hoc* nu a evidențiat diferențe semnificative între bărbați și femei la compararea schimbărilor de la med-OFF la med-ON. În ceea ce privește unghiurile UCC și Pisa, nu au existat interacțiuni semnificative de gen - medicație sau de gen - stimulare.

**Identificarea predictorilor efectului stimulării.** Am inclus vârsta și capacitatea de răspuns la *L-DOPA* a UPDRS III și itemul UPDRS 28 la în calitate de variabile independente într-un model de regresie liniară cu efectul DBS asupra unghiurilor TCC, UCC și sindromului Pisa în calitate de variabile dependente. Pentru TCC, modelul a demonstrat valori semnificative ( $p = 0,006$ ), dar cu predictibilitate scăzută ( $R^2 = 0,05$ ). Modelele pentru unghiurile UCC și sindromul Pisa nu au avut semnificație statistică, valorile  $p$  fiind egale cu 0,09 în ambele cazuri.

#### **4. Discuții asupra efectului STN-DBS asupra tulburărilor de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson**

În acest studiu s-a investigat efectul stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic și a medicației cu L-DOPA asupra înghețării mersului și tulburărilor posturale la pacienții cu BP.

Înghețarea mersului este un simptom invalidant și imprevizibil la tratamentul dopaminergic. Deși STN-DBS este o terapie bine stabilită pentru simptomele motorii ale BP, eficacitatea sa în tratarea înghețării mersului este inconsistentă, cu rapoarte contradictorii. În acest studiu, s-a constatat că intervenția combinată cu medicație și stimulare are un impact mai puternic asupra înghețării mersului și că întoarcerea la 180 de grade este cea mai sensibilă manevră pentru evaluarea acesteia. De asemenea, s-a observat un efect puternic "carry-over" asupra înghețării mersului în protocolul standard utilizat în studiu, ipoteza fiind că stimularea este responsabilă de acest efect.

Prezicerea efectului stimulării cerebrale profunde asupra înghețării mersului în BP este importantă pentru deciziile clinice și individualizarea tratamentului. Identificarea celui mai bun test clinic pentru a cuantifica efectul STN-DBS asupra înghețării mersului este unul dintre obiectivele studiului, iar îmbunătățirea înghețării mersului în timpul manevrei de întoarcere la 180° sub acțiunea medicamentelor dopaminergice înainte de operație (L-DOPA test) este cel mai eficient predictor.

Strategia de întoarcere la pacienții cu BP a fost puțin studiată până acum, dar este un semn important al statutului lor motor. În acest studiu, s-a descoperit că strategia de întoarcere se schimbă în funcție de starea motorie și că pacienții care aleg strategia de întoarcere spin au un scor motor mai bun decât cei care aleg strategia de întoarcere pas. Cu toate acestea, întoarcerea de tip spin poate fi mai riscantă și poate duce la căderi.

Camptocormia este o deformare posturală frecvent întâlnită la pacienții cu boala Parkinson, care poate afecta capacitatea acestora de a se deplasa și de a desfășura activități cotidiene. Există puține tratamente eficiente pentru această afecțiune, însă stimularea cerebrală profundă a devenit o opțiune terapeutică tot mai populară. Studiile recente au arătat că STN-DBS poate avea un efect terapeutic semnificativ asupra camptocormiei și poate aduce îmbunătățiri mari în special la pacienții complicați cu această deformare posturală. Acest studiu a analizat fiabilitatea unei aplicații web gratuite, numită NeuroPostureApp ©, pentru evaluarea alinierii posturale și a comparat postura între persoanele sănătoase și cele cu BP. Studiul a constatat că aplicația are o fiabilitate bună până la excelentă în evaluarea unghiurilor totale și superioare ale captocormiei (TCC și UCC), dar doar o fiabilitate moderată în evaluarea unghiului de înclinare în sindromul Pisa. Rezultatele studiului sugerează că NeuroPostureApp © este mai sensibilă la diferențele posturale decât itemul UPDRS 28 utilizat în mod tradițional pentru evaluarea posturii. În plus, evaluarea posturii cu această aplicație nu necesită niciun alt echipament tehnic, deoarece fotografiile pot fi ușor analizate pentru a măsura unghiurile posturale. Studiul a calculat valorile minime ale modificărilor detectabile pentru fiecare dintre cele trei unghiuri, ceea ce poate fi util în interpretarea efectelor tratamentului aplicat. De asemenea, studiul a elaborat date normative proprii pentru alinierea posturală a controalelor sănătoase în direcțiile anteroposterioară (AP) și mediolaterale (ML) pentru diferite grupe de vârstă și a investigat efectul apartenenței de gen. Rezultatele au arătat că bărbații au o postură mai înclinată decât femeile pentru unghiurile TCC și UCC, iar efectele au fost cele mai puternice pentru unghiul UCC. Acest lucru poate indica diferențe în controlul postural și/sau biomecanica între sexe. În general, studiul sugerează că

NeuroPostureApp © este o unealtă utilă pentru evaluarea alinierii posturale în BP și poate fi utilizată în mod eficient pentru a monitoriza progresul pacienților în timpul tratamentului. De asemenea, datele normative privind alinierea posturală pentru controalele sănătoase pot fi utile pentru a compara pacienții cu BP cu valorile normale și pentru a evalua eficacitatea tratamentului.

Tratamentul a avut efecte minore asupra unghiurilor posturale la pacienții cu postură normală. Pacienții cu postură anormală au avut îmbunătățiri semnificative, dar mici, iar pacienții cu camptocormie au avut cele mai mari îmbunătățiri. Tratamentul combinat a avut un efect puțin mai mare decât stimularea izolată pentru unghiul TCC.

## CONCLUZII GENERALE

1. Fenomenul de înghețare a mersului reprezintă o tulburare episodică de mers frecvent întâlnită la pacienții cu boala Parkinson, cu un mecanism patofiziologic insuficient elucidat și o provocare dificilă în condiții clinice. Studiul a identificat manevra de întoarcere la 180 de grade ca fiind cea mai sensibilă metodă de provocare a înghețării mersului la acești pacienți, cu o rată de 73%, dintre toate cele patru condițiile provocatoare care declanșează fenomenul de înghețare a mersului testate în acest studiu.
2. Testul L-DOPA pre-operator poate fi utilizat ca un predictor eficient al eficacității intervenției de stimulare cerebrală profundă în ameliorarea fenomenului de înghețare a mersului. Dacă severitatea fenomenului de înghețare a mersului se ameliorează în timpul testului cu L-DOPA efectuat pre-operator cu 1, 2 sau respectiv 3 puncte, probabilitatea unei ameliorări  $\geq 1$  punct de către intervenția de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic post-operator este de 79%, 80% sau 100%. Astfel, o ameliorare de cel puțin 1 punct în severitatea acestui simptom în timpul testului poate indica o probabilitate semnificativă de ameliorare prin intervenția chirurgicală.
3. Strategiile generale a modalităților de întoarcere încă nu a fost abordată detaliat la pacienții cu boala Parkinson. Dintre trei modalități de întoarcere analizate în acest studiu (pas, spin, mixt), alegerea tipului "spin" a fost corelată cu o severitate motorie mai scăzută și poate fi utilă în estimarea afectării motorii. Posibil că acest fenomen clinic are la bază și fenomene fiziopatologice cum sunt impulsivitate și starea afectivă a pacientului.
4. Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic ameliorează apariția și severitatea fenomenului de înghețare a mersului la pacienții cu boala Parkinson, iar utilizarea în combinație cu medicația dopaminergică are un efect sinergic mai puternic.
5. Conform studiului nostru, deviația posturală la pacienții cu boala Parkinson se agravează odată cu vârsta, iar valoarea unghiului de camptocormie totală  $\geq 30^\circ$  este un criteriu de diagnostic sigur pentru camptocormie totală. În plus, aplicația NeuroPostureApp utilizată în acest studiu a fost eficientă în evaluarea cantitativă a aliniierilor posturale și poate fi un instrument util în identificarea tulburărilor de postură.
6. Medicația dopaminergică și stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic au ameliorat alinierea posturală deviată în direcția antero-posterioară și medio-laterală la pacienții cu boala Parkinson. Tratamentul a avut un impact semnificativ asupra pacienților cu deficiențe posturale grave, ceea ce a condus la o îmbunătățire semnificativă a posturii lor, o mare parte din pacienți atingând o postură fiziologică. În plus, tratamentul a avut efecte puternice la pacienții cu camptocormie. Aceste constatări indică faptul că

tratamentul poate fi considerat ca o opțiune eficientă pentru a îmbunătăți postura la pacienții cu boala Parkinson.

### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Este recomandat ca testul de întoarcere la 180 de grade să fie utilizat în practica clinică pentru a evoca și evalua înghețarea mersului la pacienții cu boala Parkinson.
2. Se recomandă utilizarea modificării scorului de înghețare a mersului la întoarcerea la 180 de grade ca metodă de predicție a efectului ulterior al stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra înghețării mersului.
3. Se recomandă utilizarea strategiei de întoarcere de tip spin pentru aprecierea severității afectării motorii la pacienții cu boala Parkinson.
4. Metoda de tratament prin stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic este recomandată pentru pacienții cu boala Parkinson și fenomenul de înghețare a mersului, precum și pentru cei cu devieri posturale patologice, în special de tip camptocormie totală.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 1–21.
- [2] Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in Northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 820–827.
- [3] Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, et al. Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease : A Review of Two Interconnected , Episodic Phenomena. 2004; 19: 871–884.
- [4] MOLDOVANU I, PAVLIC G. *BOALA PARKINSON*. 2019.
- [5] INN PC instituțional. Boala parkinson diagnostic și tratament.
- [6] Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, et al. Parkinson's Disease , the Subthalamic Nucleus , ercome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2008; 19: 127–136.
- [7] Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 2011; 134: 59–72.
- [8] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 148–160.
- [9] Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, et al. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 116–124.
- [10] Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391–
- [11] Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, et al. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 1650–1660.
- [12] McNeely ME, Earhart GM. The effects of medication on turning in people with Parkinson Disease with and without freezing of gait. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 259–270.
- [13] Van Gerpen JA. Camptocormia secondary to early amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2001; 16: 350–375.
- [14] Ho B, Prakash R, Morgan JC, et al. A case of levodopa-responsive camptocormia

- associated with advanced Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 526–530.
- [15] Vela L, Morón DJ, Sánchez C, et al. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord* 2006; 21: 1977–1980.
- [16] Vitale C, Falco F, Trojano L, et al. Neuropsychological correlates of Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 101–107.
- [17] Gerton BK, Theeler B SA. Backpack Treatment for Camptocormia. *Mov Disord* 2010; 25: 243–245.
- [18] Tinazzi M, Geroïn C, Gandolfi M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: An integrated approach from pathophysiology to management. *Mov Disord* 2016; 31: 1785–1795.



**LISTA PUBLICAȚIILOR**  
**și manifestărilor științifice la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor**

**la teza de doctor în științe medicale**  
cu tema „Efectul stimulării cerebrale profunde asupra tulburărilor de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson”, realizată în cadrul Laboratorului științific de neurologie funcțională a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie a dnei **Gavriliuc Olga**,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

• **Articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**

1. **Gavriliuc O.**, Paschen S., Andrusca A., Schlenstedt C., Deuschl G. Prediction of the effect of deep brain stimulation on gait freezing of Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2021; 87:82-86. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.04.006> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 3,9**)
2. **Gavriliuc O.**, Paschen S., Andrusca A., Helmers AK., Schlenstedt C., Deuschl G. Clinical patterns of gait freezing and their response to interventions: an observer blinded study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020; 80:175–180. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.043> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 4,3**)
3. Wolke R., **Gavriliuc O.**, Granert O., Deuschl G, Margraf N. Three-Dimensional mesh recovery from common 2-dimensional pictures for automated assessment of body posture in camptocormia. In: *Movement Disorders Clinical Practice*. 2022; Vol. 10, Issue 3: 472-476. ISSN: 2330-1619. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1002/mdc3.13647> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 4,5**)
4. Schlenstedt C., Bosse K., **Gavriliuc O.**, Wolke R., Granert O., Deuschl G., Margraf N.G. Quantitative assessment of posture in healthy controls and patients with Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020; 76: 85-90. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.012> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 4,3**)
5. Schlenstedt C., **Gavriliuc O.**, Bosse K., Wolke R., Granert O., Deuschl G., Margraf N.G. The effect of medication and deep brain stimulation on posture in Parkinson’s disease. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10:1-10. ISSN: 1664-2295. Disponibil online la: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01254> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 2,7**)
6. **Gavriliuc O.**, Paschen S., Andrusca A., Helmers AK., Schlenstedt C., Deuschl G. Spin turns in advanced Parkinson’s disease: a new clinical gait sign. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019; 69:19–22. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.011> (**Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 4,3**)

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B+**

7. Gavriliuc O., Andrușca A., Gavriliuc M. Clinical indicators of gait freezing in Parkinson’s disease. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(2): 31-33. ISSN: 2537-6381. Disponibil online la: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3866002>

✓ **articole în reviste de categoria B**

8. Andrușca A., Gavriliuc M., Zapuhlîh G., **Gavriliuc O.**, Galearschi V. Stimularea cerebrală profundă în boala Parkinson și alte tulburări de mișcare. *Buletinul AȘM*. 2017; 5(57): 110-116. ISSN 1857-0011. Disponibil online la: <https://old.asm.md/administrator/fisiere/editii/f58.pdf>

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale:**

9. **Gavriliuc O.**, Pashen S., Andrusca A., Schlenstedt C., Deuschl G. Predictig the influence of deep brain stimulation on Parkinson’s disease gait freezing. *Movement Disorders*. Vol. 35, Suppl. S1, 2020
10. **Gavriliuc O.**, Paschen S., Andrusca A., Helmers AK., Schlentedt C., Deuschl G. Clinical patterns of gait freezing in Parkison’s disease and their response to interventions: an observer-blinded study. *Movement Disorders*. Vol. 34, Suppl. S2, 2019

11. **Gavriliuc O.**, Paschen S., Andrusca A., Berg D., Schlenstedt C., Deuschl G. Spin turns in advanced Parkinson's disease: A new clinical gait sign. *Movement Disorders*. Vol. 34, Suppl. S2, 2019

12. Andrusca A., Synowitz M., Paschen S., Mehdorn M., **Gavriliuc O.**, Falk D., Deuschl G., Helmers AK. Outcome after DBS in Parkinson's disease - central versus decentralized trajectory. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97 (suppl1):1-559

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
  - ✓ **Internaționale**

13. **Gavriliuc O.** Prediction of the effect of deep brain stimulation on gait freezing of Parkinson's disease. The 6<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology 23-26 May 2020.

14. **Gavriliuc O.** Fenomenul de „freezing” al mersului în boala Parkinson: evaluarea clinică și potențialele strategii terapeutice. Primului Congres de boală Parkinson din România, 28 Noiembrie 2020

15. **Gavriliuc O.** Postural disorders in Parkinson's disease and their response to interventions. The 8th Congress of students and young doctors Medespera, Chișinău 2020

- ✓ **Naționale**

16. **Gavriliuc O.** Stimularea Cerebrală profundă în tulburări de mișcare. Curs educațional „Tulburări de mișcare” în cadrul Congresului USMF 75 ani, 22 octombrie 2020

17. **Gavriliuc O.** Strategia de întoarcere spin în boala Parkinson avansată: un nou semn clinic?. Secțiunea „Probleme actuale în neuroștiințe” în cadrul Congresului USMF, 23 octombrie 2020

18. **Gavriliuc O.** Patternuri clinice ale fenomenului de înghețare a mersului și răspunsul acestora la intervenții medicale efectuate pacienților cu boala Parkinson în cadrul Conferinței științifice anuale a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, 16-18 octombrie 2019

## ADNOTARE

Gavriliuc Olga, “**Efectul stimulării cerebrale profunde asupra tulburărilor de mers și postură la pacienții cu boală Parkinson**”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

**Structura tezei:** introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări practice. Lucrarea este compusă din 100 de pagini text de bază și include 6 tabele și 13 figuri, iar bibliografia din lucrare include 194 surse.

**Cuvinte-cheie:** boala Parkinson, STN-DBS, L-DOPA, înghețarea mersului, tulburări de postură, camptocormie, sindrom Pisa.

**Domeniul de studiu al tezei:** neurologie.

**Scopul:** evaluarea efectului stimulării cerebrale profunde al nucleului subtalamic asupra fenomenului de înghețarea a mersului, camptocormie și sindrom Pisa la pacienții cu boală Parkinson pentru elaborarea unui algoritm de selecție a candidaților eligibili pentru această intervenție.

**Obiectivele cercetării:** evaluarea frecvenței și severității înghețării mersului la pacienții cu boala Parkinson și identificarea celor mai sensibile circumstanțe de provocare a fenomenului de înghețare a mersului în timpul unei sarcini de mers standardizat; identificarea unui test clinic obiectiv cu cea mai mare valoare predictivă pentru estimarea ameliorării înghețării mersului la pacienții cu boala Parkinson în urma intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic; analiza tipurilor de strategii de întoarcere la pacienții cu boala Parkinson și corelarea lor cu severitatea afectării motorii; determinarea eficacității intervenției de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic pentru tratamentul înghețării mersului la pacienții cu boală Parkinson; caracterizarea aliniamente posturale la pacienții cu boala Parkinson, și anume înclinarea anterioară diferențiată în camptocormie totală și camptocormie superioară, precum și înclinarea laterală, denumită „unghiul Pisa” prin intermediul unui instrument standardizat pe suport digital (NeuroPostureApp); investigarea efectului stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra alinierii posturale la pacienții cu boala Parkinson.

**Noutatea și originalitatea științifică:** rezultatele acestui studiu au arătat că la zece luni după operația de *STN-DBS* are loc o ameliorare în aspectul apariției și severității înghețării mersului; intervenția combinată *L-DOPA* și *STN-DBS* are un impact mai puternic asupra severității înghețării mersului; înghețarea mersului se reduce într-un mod similar în toate situațiile provocatoare; întoarcerea la 180 ° este cea mai sensibilă manevră pentru evaluarea înghețării mersului; ameliorarea înghețării mersului în timpul manevrei de întoarcere la 180° în timpul mersului, sub acțiunea medicamentelor dopaminergice pre-operator este cel mai eficient predictor; am identificat o fiabilitate de la bun la excelent în ceea ce privește evaluarea unghiului TCC și a unghiului UCC cu NeuroPostureApp © creată și implementată în cadrul Departamentului de Neurologie din Kiel în anul 2018; prevalența camptocormiei este de 6,8% iar sindromul Pisa la 1% la pacienții din cohorta noastră; ambele tratamente, *L-DOPA* și *STN-DBS*, au ameliorat unghiul de aliniere posturală la pacienții cu BP, totuși efectul a fost mic pentru întreaga cohortă; pacienții cu camptocormie totală (TCC) prezintă cel mai mare beneficiu la tratament; am descoperit un efect “*carry-over*” în protocolul standard utilizat în studiu și ipoteza noastră fiind că anume stimularea este responsabilă de acest efect.

## SUMMARY

Gavriliuc Olga, "Effect of deep brain stimulation on gait and posture disorders in patients with Parkinson's disease", PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2023

**Thesis structure:** introduction, four chapters, general conclusions and practical recommendations. The work consists of 100 pages of basic text and includes 6 tables and 13 figures, and the bibliography in the work includes 194 sources.

**Keywords:** Parkinson's disease, STN-DBS, L-DOPA, gait freezing, postural disorders, camptocormia, Pisa syndrome.

**Thesis field of study:** neurology.

**Aim:** to evaluate the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on gait freezing, camptocormia and Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease in order to develop an algorithm to select eligible candidates for this intervention.

**Research objectives:** to assess the frequency and severity of gait freezing in patients with Parkinson's disease and to identify the most sensitive circumstances for provoking gait freezing phenomenon during a standardized gait task; to identify an objective clinical test with the highest predictive value for estimating the improvement of gait freezing in patients with Parkinson's disease following subthalamic nucleus deep brain stimulation intervention; to analyze the types of turning strategies in patients with Parkinson's disease and correlate them with the severity of motor impairment; determining the effectiveness of subthalamic nucleus deep brain stimulation intervention for the treatment of gait freezing in patients with Parkinson's disease; characterising postural alignment in patients with Parkinson's disease, namely anterior tilt differentiated into total and superior camptocormia and lateral tilt, referred to as the 'Pisa angle' using a standardised digital instrument (NeuroPostureApp); investigating the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural alignment in patients with Parkinson's disease.

**Scientific novelty and originality:** the results of this study showed that ten months after STN-DBS surgery there is an improvement in the appearance and severity of gait freezing; the combined L-DOPA and STN-DBS intervention has a stronger impact on the severity of gait freezing; gait freezing is similarly reduced in all challenging situations; 180° turning is the most sensitive manoeuvre for assessing gait freezing; improvement of gait freezing during 180° turning manoeuvre during gait under the action of pre-operative dopaminergic drugs is the most effective predictor; we identified good to excellent reliability in assessing TCC angle and UCC angle with the NeuroPostureApp © created and implemented at the Department of Neurology in Kiel in 2018; prevalence of camptocormia is 6.8% and Pisa syndrome at 1% in patients in our cohort; both treatments, L-DOPA and STN-DBS, improved postural alignment angle in BP patients, however the effect was small for the whole cohort; patients with total camptocormia (TCC) show the greatest benefit to treatment; we found a carry-over effect in the standard protocol used in the study and our hypothesis is that it is the stimulation that is responsible for this effect.

## АННОТАЦИЯ

Гаврилюк Ольга, "Влияние глубокой стимуляции мозга на нарушения походки и осанки у пациентов с болезнью Паркинсона", кандидатская диссертация по медицинским наукам, Кишинев, 2023 г.

**Структура диссертации:** введение, четыре главы, общие выводы и практические рекомендации. Работа состоит из 100 страниц основного текста, включает 6 таблиц и 13 рисунков, библиография в работе включает 194 источника.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, STN-DBS, L-DOPA, замирание походки, постуральные нарушения, камптокормия, синдром Пиза.

**Область исследования диссертации:** неврология.

**Цель:** оценить влияние глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга на замирание походки, камптокормию и синдром Пиза у пациентов с болезнью Паркинсона для разработки алгоритма отбора подходящих кандидатов для данного вмешательства.

**Цели исследования:** Оценить частоту и тяжесть замирания походки у пациентов с болезнью Паркинсона и определить наиболее чувствительные обстоятельства для провоцирования феномена замирания походки во время стандартизированного задания на походку; определить объективный клинический тест с наибольшей прогностической ценностью для оценки улучшения замирания походки у пациентов с болезнью Паркинсона после вмешательства глубокой стимуляции субталамического ядра мозга; проанализировать типы стратегий поворота у пациентов с болезнью Паркинсона и соотнести их с тяжестью двигательных нарушений; определение эффективности глубокой стимуляции субталамического ядра мозга для лечения замирания походки у пациентов с болезнью Паркинсона; характеристика постурального выравнивания у пациентов с болезнью Паркинсона, т.е. переднего наклона, дифференцированного на полную и верхнюю камптокормию, и бокового наклона, называемого "углом Пиза", с помощью стандартизированного цифрового инструмента (NeuroPostureApp); исследование влияния глубокой стимуляции субталамического ядра мозга на постуральное выравнивание у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Научная новизна и оригинальность:** Результаты данного исследования показали, что через десять месяцев после операции STN-DBS наблюдается улучшение появления и выраженности замирания походки; комбинированное вмешательство L-DOPA и STN-DBS сильнее влияет на выраженность замирания походки; замирание походки одинаково уменьшается во всех сложных ситуациях; поворот на 180° является наиболее чувствительным маневром для оценки замирания походки; улучшение замирания походки при маневре поворота на 180° во время ходьбы под действием предоперационных дофаминергических препаратов является наиболее эффективным предиктором; мы выявили хорошую или отличную надежность при оценке угла ТСС и угла УСС с помощью NeuroPostureApp ©, созданного и внедренного на кафедре неврологии в Киле в 2018 году; распространенность камптокормии составляет 6,8%, а синдрома Пиза - 1% среди пациентов нашей когорты; оба метода лечения, L-DOPA и

STN-DBS, улучшили угол постурального выравнивания у пациентов с БП, однако эффект был небольшим для всей когорты; пациенты с полной камптокормией (ТСС) показывают наибольшую пользу от лечения; мы обнаружили эффект переноса в стандартном протоколе, используемом в исследовании, и наша гипотеза заключается в том, что именно стимуляция отвечает за этот эффект.