

11. Nandini M, Gourie-Devi M, Shankar SK, Mustare VB, Ravi V. Balo's concentric sclerosis diagnosed intravital on brain biopsy. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95: 303– 309
12. Benedict R HB, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 14: 44- 51.
13. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14: 36 S- 45 S.

VARIANTELE CLINICE ALE SINDROAMELOR ALGICE ÎN CADRUL BOLII PARKINSON

Gabriela Pavlic

Catedra Neurologie USMF „N. Testemițanu”

Summary

Clinical variants of pain syndromes in Parkinson disease

Pain is an important and potentially disabling symptom in Parkinson disease. Being often underestimated and undertreated, pain can be severe enough to overshadow the motor signs of the disease. Several observational and cross-sectional studies have recently created a framework for the assessment and treatment of parkinsonian pain, with important advances in our understanding of the basal ganglia sensory role and of nociceptive processing in parkinsonian patients. With diagnostic purposes and for management reasons a classification of pain into one of five categories (musculo-skeletal, radicular-neuropathic, dystonic, central pain and akathisia) can be used. These categories are presented together with therapeutic strategies.

Keywords: Parkinson disease, pain, basal ganglia

Rezumat

Durerea este un simptom important și dizabilitant în boala Parkinson. Fiind o caracteristică deseori subestimată, durerea poate fi suficient de severă pentru a umbri simptomele motorii ale bolii. În era contemporană câteva studii de evaluare a simptomelor algice în BP au creat un cadru pentru evaluarea și tratamentul durerii parkinsoniene, în același timp avansând considerabil și cunoștințele despre rolul senzitiv al ganglionilor bazali și electrofiziologia procesării algice la pacienții cu BP. Cu scop de diagnostic și de abordare clinică pentru medicul practician este utilă clasificarea durerii după una sau mai multe categorii: durerea musculoscheletică, radiculară sau neuropată, durere legată de distonie, akatizia și durerea centrală. Aceste categorii sunt prezentate în detalii împreună cu strategiile de intervenție terapeutică.

Cuvinte cheie: boala Parkinson, durere, ganglionii bazali

Actualitatea temei

Boala Parkinson (BP), o maladie degenerativă multisistemică progresivă cu afectarea bine cunoscută a funcției motorii, are un efect mai puțin cunoscut asupra nocicepției. Implicarea patologică a acelorași căi nigrostriate responsabile de apariția tremorului, rigidității, bradikineziei și instabilității posturale, pare a fi probabilă și în cazul durerii.

Durerea a fost descrisă ca un fenomen în boala Parkinson mai mult de o sută de ani în urmă, de înșiși James Parkinson (care a descris acuzele pacienților la durere reumatică, ce se extindea de-a lungul brațului și degetelor), cât și de Charcot și Wilson, însă caracterul și originea acesteia rămân a fi neclare până în prezent. Importanța fenomenului algic în tabloul clinic al maladii este determinată în primul rând de frecvența înaltă în populația acestor pacienți, cu cifre variind de la 46% la 83 % (Goetz CG et al., 1986; Beiske A et al., 2009). Un studiu clinico-

patologic a arătat că la 21% din 433 de pacienți cu boala Parkinson confirmată morfologic, simptomele inițiale de debut au fost prezentate exclusiv în termeni non-motorii, cele mai frecvente fiind durerea (15%), tulburările urinare (3,9%) și anxietatea sau depresia (2,5%) (O'Sullivan S et al., 2008).

Multiple studii indică că durerea în BP, indiferent de originea sa, este adesea insuficient recunoscută și tratată. Într-un studiu recent 85 % din 123 de pacienți sufereau de durere în săptămâna precedentă și 50% au raportat că durerea a fost moderată sau chiar a dominat ziua întreagă (Lee MA et al., 2006). Durerea nelegată de BP a fost prezentă la 64% de pacienți, osteoartrita fiind cea mai frecventă cauză –în 73% din cazuri, iar la o parte din acești indivizi simptomele algice devin suficient de severe pentru a umbri chiar semnele motorii ale maladiei.

Unul din studiile recente din literatura de specialitate publicat în 2008 (Negre-Pages L et al., 2008), a inclus 450 de pacienți cu boala Parkinson și 98 de pacienți cu alte afecțiuni ca grupă de control. Durerea cronică a fost prezentă la 278 din 450 de pacienți (61,8%). Printre aceștia, 167 de pacienți (60.1%) cel puțin parțial sufereau de durere cronică din cauza bolii Parkinson. La 103 de cazuri din acest grup (durere atribuită direct BP) nu a putut fi identificată o altă cauză, în timp ce BP a agravat durerea de altă origine, în principal osteoarticulară la 64 de pacienți (durere indirect legată de BP). Un alt studiu norvegian din 2009 (Beiske A et al., 2009) a raportat durerea la 83% din pacienții interogați, numai 385 (32%) dintre ei utilizând medicația analgezică. Datele acestui studiu au confirmat că durerea este relativ independentă de alte variabile clinice și demografice și trebuie să fie evaluată pe parcursul întregii evoluții a bolii. Autorii au raportat că pacienții de gen feminin au suferit semnificativ mai multă durere decât pacienții de gen masculin comparativ cu populația generală.

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

Astfel, datele literaturii susțin pe deplin necesitatea examinării și evaluării sistematice, inclusiv în condiții clinice și de ambulator, a pacienților cu BP pentru depistarea activă a manifestărilor algice în cadrul acestei maladii. Înțelegerea mai aprofundată a fenomenului durerii poate fi facilitată prin cunoașterea bazelor anatomo-fiziologice, cât și a rezultatelor cercetărilor recente din domeniul neuroimagingului funcțional, care vor fi expuse în paragrafele de mai jos.

Scopul lucrării este de a prezenta o revistă a literaturii consacrate fenomenelor algice în cadrul bolii Parkinson.

Bazele anatomice ale fenomenului de durere în boala Parkinson

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

Aspectul senzitiv-discriminativ al durerii implică intensitatea, durata, calitatea și localizarea stimulului nociceptiv. Dimensiunea motivațional-afectivă a durerii implică comportamentul aversiv, emoțional și răspunsul vegetativ la durere, precum și dorința de a reduce durerea. Dimensiunea cognitivă implică controlul voluntar al aspectelor senzitiv-discriminative și motivațional-afective. Sistemele cognitive de asemenea reglează mecanismele

atenționale care influențează modul cum organismele efectuează răspunsul motor la stimulii nocivi (Melzac R. and Wall P.D., 1965).

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

O părere alternativă asupra rolului tradițional al ganglionilor bazali în funcția motorie a fost oferită de Lidsky TI și coautorii (1985), care au sugerat că procesarea senzitivă în cadrul ganglionilor bazali influențează mișcarea prin strategia de „gating” sau direcționarea informației senzitive orientată spre ariile motorii superioare. Conform acestei ipoteze, informația nociceptivă trebuie să fie inițial procesată la nivelul ganglionilor bazali înainte de a fi analizată mai departe în nucleii intralaminari și cortexul premotor.

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

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

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

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

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

În BP ariile sistemului lateral al durerii sunt fie relativ intacte (talamusul lateral), fie sunt activate pentru a compensa scăderea activității în emisfera contralaterală. Talamusul lateral are un rol important în secvența evenimentelor care conduc la durere centrală: denervarea sistemului

nigrostriat crește activitatea nucleului subtalamic, a globului palid intern și a substanței negre pars reticulata. Hiperactivitatea regiunilor menționate, care conduce la inhibiția puternică a regiunii talamice laterale, poate influența durerea în două aspecte. În primul rând, se cunoaște că afectarea (prin inhibiție) a căii spino-talamo-corticale laterale spre sistemul parieto-insular dezinhibă calea spino-talamo-corticală laterală spre cortexul cingulat anterior, având ca rezultat o durere centrală. În al doilea rând, inhibiția talamusului lateral poate reduce unul din aspectele senzitiv-discriminative ale durerii și anume localizarea, această ultimă sugestie fiind susținută de observația că pacienții cu BP cu durere centrală au dificultăți în localizarea ei.

Un alt gen de argumente anatomice susțin o altă ipoteză în mecanismul durerii în BP, și anume ipoteza deaferentației periferice, care indică că modificările patologice se petrec și la nivel periferic. Un studiu publicat în 2008 (Nolano M et al., 2008) la pacienții cu boala Parkinson a inclus efectuarea biopsiei cutanate cu evaluarea terminațiilor nervoase libere și încapsulate. Rezultatele acestuia au arătat prezența unei pierderi a terminațiilor nervoase libere și încapsulate care ar putea explica cel puțin parțial deficitul senzitiv din BP. Denervarea cutanată și dereglarea senzitivă au fost evidențiate în toate locurile examinate și nu au corelat cu vârsta, durata bolii sau tratamentul farmacologic. La pacienții care au fost examinați bilateral pierderea fibrelor nervoase epidermale a fost mai evidentă pe partea mai afectată de parkinsonism, ceea ce ar putea sugera că denervarea epidermală poate fi o trăsătură precoce a bolii și poate reflecta într-o măsură oarecare asimetria maladiei. Procesul de denervare ar putea progresa foarte lent, fiind însoțit și de regenerare, dovedită prin prezența accentuării sprouting-ului și ramificației. În acest grup de pacienți durata bolii a corelat cu pierderea corpusculilor Meissner, dar nu și cu pierderea fibrelor nervoase epidermale. Fibrele nervoase mielinizate sunt relativ protejate de degenerare comparativ cu fibrele nemielinizate sau slab mielinizate, care sunt afectate preferențial în BP prin stabilitate structurală mai mare și necesitate energetică mai mică (Braak H et al., 2006). Astfel, implicarea corpusculilor Meissner, terminațiuni încapsulate ale fibrelor mielinizate mari, ar putea reflecta severitatea bolii.

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

În al doilea rând, în aspectul de examinări electrofiziologice ale sistemului somato-senzitiv literatura de specialitate prezintă informații deseori contradictorii. Disfuncția senzitivă în BP a fost demonstrată prin utilizarea mai multor metode, precum testarea cantitativă senzitivă, pragul nociceptiv și potențiale evocate cu laser. În studiul lui Nolano M. et al., 2008 pacienții cu BP au prezentat dereglări senzitive cu creșterea pragului pentru toate modalitățile testate (rece, cald, durere mecanică și atingere), în acord cu unele lucrări care raportează despre afectarea simțului de atingere, vibrație și discriminare tactilă (Schneider JS, Diamond SG, Markham CH, 1987, Sathian K et al., 1997, Pratorius B, Kimmeskamp S, Milani TL, 2003; Zia S, Cody FW, O'Boyle DJ, 2003), dar în contradicție cu rezultatele altor lucrări mai recente care prezintă scăderea pragului la durere (Djaldetti et al., 2004, Brefel-Courbon et al., 2005). Diferențele în rezultatele studiilor ar putea fi explicate fie prin diferențele în condițiile de stimulare experimentală, așa ca fazele on sau off, prezența durerii spontane sau absența ei, stadiul maladiei sau consumul de levodopa (Brefel-Courbon et al., 2005).

Al treilea gen de argumente care încearcă să explice patogenia durerii în BP, se bazează pe datele neuroimagingului funcțional, în particular a tomografiei prin emisie de pozitroni. Un studiu din 2005 (Brefel-Courbon C. et al.) a comparat pragul la durere la pacienții parkinsonieni

fără durere până la și după administrarea de levodopa și la subiecții de control. Pragul la durere a fost determinat prin testul de imersiune în apă rece efectuat în stare off și on. Rezultatele studiului au arătat că pragul la durere a fost mai mic la pacienții cu BP fără medicament dopaminergic comparativ cu subiecții de control și a revenit la limite normale după administrarea de levodopa.

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

Cortexul cingulat anterior activat frecvent în timpul experienței algice se consideră a avea un rol în procesarea motivațional-afectivă a durerii, deoarece activitatea sa poate fi modulată de hipnoză, durere cronică sau atenționare selectivă. Și invers, cortexul somatosenzitiv poate fi implicat în aspectele discriminative ale percepției algice și în analiza durerii mai mult decât în procesele de atenție. Insula posterioară ar putea fi o arie corticală specifică predominant implicată în procesarea informației somatosenzitive și ar putea fi legată de durere mai degrabă decât de intensitatea stimulului. Astfel, pe baza rezultatelor studiului autorii au presupus că în BP există o activare anormală indusă de durere în aspectele senzitiv-discriminative, cât și motivațional-afective de procesare a durerii, cum sunt cortexul cingulat anterior și cortexul prefrontal. În plus, levodopa a redus activarea indusă de durere în aceste arii hiperactive la pacienții cu BP. Rezultatele acestui studiu sugerează că levodopa reduce activarea anormală și astfel poate avea un efect asupra aspectelor senzitiv-discriminative ale durerii, cât și afectiv-cognitive. Astfel, neurodegenerarea dopaminergică ar putea produce o hipersensibilitate la stimuli algici în câteva arii corticale, ceea ce ar putea fi încă o explicație pentru simptomele algice din BP.

Abordarea clinică a sindroamelor algice în BP

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

Durerea musculo-scheletică în BP

Durerea de origine musculo-scheletică a fost descrisă de mult timp în BP și în unele studii pare a fi legată de rigiditatea parkinsoniană și akinezie. Durerile de tip strângere, crampe și durerile articulare la pacienții cu BP se consideră datorate lipsei de mobilitate în articulațiile și extremitățile afectate, posturii deformate, încordării în timpul mișcărilor și dereglării mecanicii mersului (Broetz D et al., 2007). Crampele musculare sau încordarea afectează în mod tipic mușchii gâtului, mușchii paraspinali și ai gambei, iar durerile articulare sunt mai frecvente în articulațiile umărului, coapselor, genunchilor și gleznelor (Goetz CG et al., 1986). Durerea

musculo-scheletică are tendința de agravare în perioadele de parkinsonism (Goetz CG et al., 1986). Una dintre cele mai frecvente dureri musculoscheletice în BP este sindromul de umăr înghețat, care poate fi și un prim semn de prezentare a bolii (Riley D et al., 1989). Deformitățile spinale și artrita sunt bine descrise în BP, iar flexia extremă în parkinsonism se numește camptocormie. Tratamentul durerii musculoscheletice în BP depinde de în principal de cauza acesteia, pentru durerea generată în primul rând de rigiditatea parkinsoniană, sunt indicate terapia dopaminergică, kinetoterapia și un program adecvat de exerciții. Scopul principal al tratamentului este de a restabili mobilitatea, iar un program corect de exerciții pentru majoritatea pacienților este o metodă importantă pentru a preveni în continuare problemele musculo-scheletice. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene și analgezicele sunt utile pentru patologii reumatologice și ortopedice, în asociere cu kinetoterapia. Mișcările pasive de amplitudine sunt importante pentru a preveni limitarea mobilității, însă contractura odată formată poate necesita intervenție chirurgicală.

Durerea radiculară și neuropată

În aceste cazuri, durerea și disconfortul sunt localizate în teritoriul unui nerv sau radicle și reprezintă până la 14% din sindroamele algice suferite de pacienții parkinsonieni (Goetz CG et al., 1986). După unele raportări, senzațiile parestetice de rece, amorțeli sau furnicături pot fi atribuite în mod eronat unui sindrom central, pentru ca evaluarea ulterioară mai atentă să descopere o leziune radiculară sau nervoasă compresivă. Un studiu de tip caz control a prezentat o prevalență de 74% a durerii lombare la pacienții cu BP comparativ cu 27 % la grupul de control, autorii propunând că postura alterată și tonusul muscular anormal la pacienții cu BP pot conduce la creșterea presiunii atât asupra discurilor lombare și a țesuturilor moi, cât și asupra structurilor osoase, un contribuabil important fiind și distonia trunchiului (Broetz D et al., 2007).

Durerea distonică

Distonia presupune o mișcare puternică, susținută care conduce la o postură patologică și deformitățile. Spasmele distonice sunt printre cele mai dureroase simptome la un pacient parkinsonian. Aceste spasme pot fi paroxistice, spontane sau induce de mișcare, ele pot fi scurte, de câteva minute sau de durată îndelungată, de ore întregi, fără a fi ameliorate de încercările terapeutice. Din contra, diskineziile coreo-atetotice induce de medicația dopaminergică nu sunt susținute sau dureroase și în general sunt de tip coreic. Evaluarea distoniei necesită considerarea atentă a legăturii cu medicația dopaminergică (Quinn NP, Lang AE, Koller WC, Marsden CD, 1986; Quinn NP, 1998). Distonia se poate manifesta ca un fenomen de deficit dopaminergic dimineața devreme sau ca un fenomen de sfârșit de doză mai târziu pe parcursul zilei sau în mijlocul nopții. Distonia brațului în cazurile grave poate conduce chiar la subluxația umărului, iar distonia piciorului - la un mers distonic. Unii pacienți suferă de creșterea treptată a distoniei pe măsură ce avansează parkinsonismul, sugerând posibilitatea unei afecțiuni parkinsoniene atipice, așa ca degenerescența striato-nigrală. Distonia de dimineața devreme este în mod tipic ameliorată de activitate sau în curând după prima doză de medicație dopaminergică. La unii pacienți distonia de dimineața devreme este atât de severă, încât sunt indicate injecțiile de apomorfina subcutanată, cu instalarea efectului în câteva minute (Pollak P, Tranchant C, 2000). Dacă distonia apare ca un fenomen de sfârșit de doză pe parcursul zilei, atunci tratamentul are ca scop reducerea perioadei off cu agoniști dopaminergici, cu levodopa de acțiune prelungită sau apomorfina. În tratamentul distoniei focale pot fi utile și injecțiile de toxină botulinică (Cordivari C et al., 2001). Din intervențiile chirurgicale efective în tratamentul distoniei în BP pot fi menionate stimularea nucleului subthalamic și stimularea globului palid (Loher T, 2002). De notat că la unii pacienți stimularea cerebrală profundă poate exacerba distonia, atribuită în aceste cazuri stimulării neadecvate a capsulei interne. Baclofenul intratecal, efectiv în tratamentul spasticității de origine spinală sau cerebrală, nu are un efect major asupra distoniei asociate cu parkinsonismul (Ford B et al., 1996).

Sindromul de durere centrală în BP

Durerea centrală în boala Parkinson a fost descrisă original de Souques în 1921, când el a raportat despre niște senzații bizare inexplicabile de împunegre, frigere, furnicare-toate

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

Un studiu neurofiziologic interesant asupra durerii centrale în BP a fost publicat în 2007 (Schestatsky P et al., 2007). Autorii au examinat 9 pacienți cu durere centrală primară în cadrul bolii Parkinson, 9 pacienți cu BP fără durere și 9 subiecți de control. Studiul respectiv a prezentat câteva concluzii relevante. În primul rând, conducerea impulsurilor generate de stimuli dureroși este păstrată la pacienții cu durere centrală primară și BP, ceea ce implică funcționarea normală a fibrelor nervoase periferice de calibru mic și a tracturilor care mediază impulsurile nociceptive între receptori și creier. Totuși, alte rezultate au sugerat că pacienții respectivi prezintă unele dereglări în integrarea impulsurilor algice în SNC: pacienții cu durere centrală primară au avut o amplitudine mai mare a potențialelor evocate cu laser, iar pragul termic și cu laser a fost mai mic comparativ cu pacienții fără durere și cu grupul de control, ceea ce sugerează o responsivitate exagerată la stimuli algici. În al doilea rând, anomaliile înregistrate prin potențiale evocate cu laser și prin testarea senzitivă cantitativă predominau pe partea mai afectată de semnele motorii, fiind mai marcate în starea off decât on, ceea ce sugerează o relație între hiperalgezie și activitatea dopaminergică. În al treilea rând, habituarea (obișnuința) răspunsului sudomotor cutanat cu laser a fost redusă la pacienții cu BP și durere centrală primară comparativ cu pacienții parkinsonieni fără durere și cu subiecții de control, ceea ce sugerează un efect patologic al impulsurilor algice asupra centrilor vegetativi. Scăderea amplitudinii potențialelor evocate cu laser determinată de administrarea de levodopa nu este o dovadă definitivă pentru implicarea dopaminei în percepția durerii, deoarece efecte similare au fost descrise și pentru medicamentele analgezice și chiar pentru placebo (de Tommaso M et al., 2005, Cruccu G et al., 2001, Wager TD, Matre D, Casey KL, 2006). Totuși, pacienții respectivi au demonstrat un prag mai mare la durere și o percepere subiectivă mai joasă a durerii în starea on, ceea ce este în acord cu alte studii care au raportat despre efectul levodopei asupra pragului termic, sugerând influența dopaminei asupra percepției durerii. În concluzia acestui studiu, pacienții parkinsonieni cu durere centrală primară manifestă semne clinice și neurofiziologice de hiperalgezie, implicând predominant partea mai afectată și care cedează parțial la dopamină. Durerea la acești pacienți nu pare să fie legată de o leziune a căilor de conducere, ci de senzitivizarea centrală sau de controlul inhibitor deficient asupra pulsației aferente. Scăderea habituării răspunsului sudomotor cutanat cu laser la aplicarea stimulilor repetați indică controlul redus al sistemului nervos central asupra impulsurilor algice, care ar putea fi legat și de disfuncția centrilor neuronali responsabili atât pentru funcția vegetativă, cât și pentru modularea inhibitorie a impulsurilor algice.

Akatisia

Această senzație de neliniște este o acuză frecventă și potențial dizabilitantă în BP. Akatizia parkinsoniană este definită ca o senzație subiectivă de neliniște, care produce o intoleranță de a sta nemișcat și se manifestă ca o necesitate constantă de mișcare sau de

schimbare a poziției. Această acuză a fost observată de mult timp în BP și trebuie să fie diferențiată de alte dereglări, ca diskineziile, anxietatea, depresia sau claustrofobia. Legătura dintre akatizie și un deficit dopaminergic este clar stabilită, deoarece alte două cauze majore ale acesteia sunt parkinsonismul postencefalitic și akatizia indusă de neuroleptice. S-a sugerat că akatizia rezultă din cauza deficitului dopaminergic care implică calea mezocorticală, cu originea în aria tegmentală ventrală, ultima fiind afectată în BP. Akatizia parkinsoniană poate fi suficient de severă pentru a interfera cu activitățile cotidiene, precum conducerea automobilului, luarea mesei sau participarea la activități sociale (Lang AE, Johnson K, 1987). În circa jumătate din cazurile raportate de akatizie parkinsoniană simptomele respective fluctuează în dependență de regimul de dozare a levodopei (Comella CL, Goetz CG, 1994) și pot fi ameliorate de tratamentul dopaminergic suplimentar.

Concluzie

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

Bibliografie

1. Barker R.A., The basal ganglia and pain. *Intern. J. Neurosci.*, 1988, 41: 29-34.
2. Beiske AG et al. Pain in Parkinson disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009, 141:173-7
3. Braak H, Bohl JR, Mu E ller CM, Ru E b U, de Vos RA, Del Tredici K, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042–51
4. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421–9.
5. Brefel-Courbon C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders* 2005, 20(12): 1557-1563
6. Broetz D et al. Radicular and non-radicular back pain in Parkinson disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007, 22:6, 853-856
7. Chudler E, Dong W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995, 60:3-38
8. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;5:545–549.
9. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Less AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001;16:907–913
10. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001; 56: 1722–1726
11. de Tommaso M, Losito L, Libro G, et al. Effects of symptomatic treatments on cutaneous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. *Cephalalgia* 2005; 25:359–368
12. Djaldetti R et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004, 62:2171-2175
13. Ford B, Greene P, Louis ED, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 1996;53: 1242–1246.

14. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Dis* 1996a;11:421–426
15. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Clin Neurosci* 1998, 5:63-72
16. Ford B. Pain in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010, vol. 25, suppl. 1, pp. S98-S103
17. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45–49.
18. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO III. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 338–47.
19. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477–481.
20. Lee M et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2006, 32(5): 462-469
21. Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 220–3
22. Lidsky T.I., Manetto C and Schneider J.S. A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res. Rev*, 1985, 9:133-146.
23. Loher T, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:395–399
24. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008, 137, 7-15
25. Melzack, R. and Wall, P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 1965, 150: 971-979.
26. Negre-Pages L et al. Chronic pain in Parkinson disease: the cross-sectional French DoPaMiP study. *Mov Disord* 2008, 23 (10): 1361-1369
27. Nolano M et al. Sensory deficit in Parkinson disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008, 131: 1903-1911
28. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Non motor symptoms as presenting complaints in Parkinson disease: a clinico-pathological study. *Mov Disord* 2008, Jan 23 (1): 101-6
29. Pollak P, Tranchant C. Les autres symptomes de la phase evoluee de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2000;156 (Suppl 2):S2b165–S2b173
30. Pratorius B, Kimmeskamp S, Milani TL. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett* 2003; 346: 173–6..
31. Quinn NP, Lang AE, Koller WC, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366–1369.
32. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51 (Suppl 2):S25–S29
33. Riley D, Lang AE, Blair RDG, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989;52:63–66
34. Sathian K, Zangaladze A, Green J, Vitek JL, DeLong MR. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 168–77
35. Scherder E et al. Pain in Parkinson disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2005, 29: 1047-1056
36. Schestatsky P et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007, 69: 2162-2169
37. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 1987; 37: 951–6.
38. Wager TD, Matre D, Casey KL. Placebo effects in laser-evoked potentials. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 219–230.
39. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:408–413

40. Witjas T, Kaphan E, Regis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729–1734.

41. Zia S, Cody FW, O'Boyle DJ. Discrimination of bilateral differences in the loci of tactile stimulation is impaired in subjects with Parkinson's disease. *Clin Anat* 2003; 16: 241–7.

NEUROPATIA PERIFERICĂ ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ: ASPECTE CLINICE ȘI ELECTROFIZIOLOGICE

Olesea Odainic

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

Summary

Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: clinical and electrophysiological aspects

Multiple sclerosis (MS) is considered to be a disease affecting the white matter of the brain by forming a lot of demyelination areas. More and more frequent are the cases reported in MS when the signs of central nervous system lesions are combined with the signs of peripheral neuropathy. The pattern of clinical, electrophysiological and imaging manifestations of peripheral neuropathy was compared with that of chronic inflammatory demyelinating neuropathy (CIDP).

Rezumat

Scleroza multiplă (SM) este considerată ca maladie care afectează substanța albă sistemului nervos central prin formarea multiplelor focare de demielinizare. Tot mai frecvent sunt înregistrate cazuri când în scleroza multiplă semnele de afectare a sistemului nervos central se combină cu semnele unei neuropatii periferice. Patternul manifestărilor clinice, electrofiziologice și imagistice a neuropatiei periferice în scleroza multiplă a fost comparat cu cel în polineuropatia inflamatorie cronică demielinizantă (PICD).

Actualitatea temei

Chiar dacă scleroza multiplă este considerată o patologie a SNC, literatura științifică clinică electrofiziologică și neuropatologică aduce evidențe care ridică un semn de întrebare privind afectarea nervilor periferici în SM. Pacienții cu demielinizare centrală și periferică coexistentă sunt de obicei simptomatici pentru afectarea sau a SNC sau a SNP, dar nu pentru ambele. Evidențierea neuroimagistică a leziunilor centrale a substanței albe este o trăsătură relativ frecventă în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică, chiar dacă majoritatea pacienților nu sunt simptomatici pentru aceste leziuni. Pe de altă parte, scleroza multiplă poate fi asociată cu o disfuncție subclinică a nervilor periferici. Majoritatea cazurilor de afectare coexistentă au fost descoperite la autopsie sau prin neuro-imagistică sau screening electro-miografic al pacienților cu SM sau PDIC cunoscută. Cu toate acestea, au fost descrise câteva cazuri cu simptomatologie atât centrală cât și periferică.

În mare parte, datele literaturii separă SM cu neuropatie periferică și PDIC cu leziuni centrale ale substanței albe asociate. Este posibil ca aceste sindroame cu demielinizare SNC și SNP combinată reprezintă aceeași maladie, indiferent care parte a sistemului nervos este implicată inițial.

Obiectivele studiului

Stabilirea gradului și frecvenței implicării sistemului nervos periferic la pacienți cu diagnosticul de SM definită. Aprecierea corelației clinice și electrofiziologice la pacienții cu SM și PDIC.