

**Școala doctorală în domeniul științe medicale**

Cu titlu de manuscris

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

**GAVRILIUC OLGA**

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

**321.05. NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Teza de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2023**



## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE TULBURĂRILE DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚI CU BOALĂ PARKINSON ȘI OPTIUNILE PENTRU TRATAMENTUL ACESTORA .....</b>	<b>15</b>
1.1. Aspecte motorii axiale la pacienți cu boală Parkinson .....	15
1.2. Definiția, prevalența, patogenia, fenotipurile clinice și metode de evaluare a fenomenului de înghețare a mersului, camptocormiei și sindromului Pisa .....	17
1.3. Opțiuni pentru tratamentul prin stimulare cerebrală profundă a înghețării mersului și tulburărilor de postură.....	34
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>43</b>
2.1. Caracteristica generală a cercetării .....	43
2.2. Metode de evaluare a pacienților.....	45
2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.....	59
<b>3. FRECVENȚA ȘI SEVERITATEA ÎNGHEȚĂRII MERSULUI PÂNĂ ȘI DUPĂ STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ A NUCLEULUI SUBTALAMIC .....</b>	<b>64</b>
3.1. Frecvența și severitatea înghețării mersului în circumstanțe provocatoare specific.....	64
3.2. Efectului levodopei și stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra fenomenului înghețării mersului. ....	67
3.3. Identificarea predictorilor pentru ameliorarea înghețării mersului după stimulare.....	70
<b>4. REZULTATELE EVALUĂRII TULBURĂRILOR POSTURALE: CAMPTOCORMIA ȘI SINDROMUL PISA .....</b>	<b>75</b>
4.1. Efectul levodopei și a stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic exercitat asupra alinierii posturale la pacienții cu BP .....	75
4.2. Alinierea posturală la subiecții sănătoși și pacienții cu boală Parkinson .....	76
4.3. Rezultatele efectelor intervențiilor în dependență de severitatea anormalității posturale. ....	80
<b>5. DISCUȚII ASUPRA EFECTULUI STN-DBS ASUPRA TULBURĂRILOR DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON .....</b>	<b>85</b>

<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>100</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>102</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXA 1. SCALA UPDRS.....</b>	<b>116</b>
<b>ANEXA 2. TABELUL SUPLIMENTAR NR.1 .....</b>	<b>124</b>
<b>ANEXA 3. TABELUL SUPLIMENTAR NR. 2 ȘI NR. 3.....</b>	<b>125</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR .....</b>	<b>126</b>
<b>CV-UL AUTORULUI.....</b>	<b>128</b>

## LISTA ABREVIERILOR

- BP** – boala Parkinson
- CC** – camptocormie
- DC** – distonie cervicală
- DS** – deviație standard
- EMG** – electromiografie
- FDA** - administrarea de alimente și medicamente (*engl., food and drug administration*)
- FOG-Q** – chestionare pentru evaluarea înghețării mersului elaborat în anul 2000 (*engl. freezing of gait questionnaire*)
- GPI** – globul palid, partea internă
- IC** – interval de încredere
- ICC** – coeficient intra-clasă
- IPG** – generator de impulsuri (*engl., impulse generator*)
- L-DOPA** - levodopa
- LEDD** - doză zilnică echivalentă cu levodopa (*engl., levodopa equivalent daily dosis*)
- Linia AC-PC** – linia imaginară dintre comisura cerebrală anterioară și posterioară, cunoscută și sub numele de linie bicomisurală, standard de referință neuroimagică în plan axial
- MDC** – valori minim detectabile (*engl., minimal detectable change*)
- MER** – înregistrare cu microelectrod (*engl., microelectrode recording*)
- MSA** – atrofie multisistemică (*engl., multiple system atrophy*)
- PIGD** – scor pentru calcularea instabilității posturale și tulburărilor mers la pacienții cu boală Parkinson (*engl., postural instability gait disorder*)
- PSP** – paralizie supranucleară progresivă
- RMN** – rezonanță magnetică nucleară
- ROC** – metodă de analiză statistică a sensibilității și specificității unui test (*engl., receiver operating characteristic curve*)
- SCP** – stimulare cerebrală profundă
- SEM** – eroarea standard a mediei
- SPSS software** – program de analiză statistică a datelor (*engl., Statistical Package for the Social Sciences*)
- SS** – subiecți sănătoși

**STN-DBS** - stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic (*engl., deep brain stimulation of the subthalamic nucleus*)

**TEÎM** – teste de evocare a înghețării mersului

**TCC** - camptocormie totală (*engl., total camptocormia*)

**UCC** - camptocormie superioară (*engl., upper camptocormia*)

**UPDRS** – scala unificată de evaluare a dizabilității pacienților cu boală Parkinson (*engl., Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

## LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR

**Figura 1.1.** Strategiile de întoarcere în timpul mersului pentru schimbarea direcției la 180°. A – strategia spin, B – strategia pas.

**Figura 1.2.** Schema generală a metodei *DBS*. Electrocul pentru stimulare [E] este implantat fie în nucleul subthalmic, sau în segmentul intern al globului palid. Electrocul se plantează prin trepanarea craniului. Atașat la electrocul este un fir de legătură [F], care este tunelat sub pielea scalpului și a gâtului către peretele toracic anterior, unde este conectat la un generator de impulsuri [G].

**Figura 2.3.** Pacienți incluși în studiu.

**Figura 2.4.** Nucleul subthalmic - o structură în formă de migdală, situat lateral de nucleul roșu. Efectele de stimulare în afara țintei pot oferi manifestări care ar ghida direcția de mișcare a electrocului spre țintă.

**Figura 2.5.** Design-ul de evaluare a pacienților în timpul testului la L-DOPA pre- și post-operator.

**Figura 2.6.** Protocolul de documentare a mersului pacienților, „mersul unui L”.

**Figura 2.7.** Fenotipurile înghețării mersului în dependență de tipul mișcării picioarelor.

**Figura 2.8.** Metoda de evaluare a unghiurilor posturale prin intermediul aplicației *NeuroPostureApp*: (A) unghiul total de camptocormie (TCC), (B) unghiul superior al camptocormiei (UCC) și (C) unghiul Pisa. LM, maleola laterală; L5, vertebra lombară 5; C7, vertebra cervicală 7.

**Figura 3.9.** (A) Apariția înghețării mersului în patru situații provocatoare la 124 de pacienți cu BP în conformitate cu itemul UPDRS 14 la *baseline* în condițiile OFF-med și ON-med, precum și la *follow-up* în stările de activare și oprire a medicației și stimulării. (B) Diagrama Venn a distribuției celor patru situații provocatoare de înghețare a mersului la *baseline* med-OFF (subtipurile de spațiu deschis și destinație sunt reunite, deoarece doar 3 pacienți din 124 au avut o ezitare la atingerea destinației fără o ezitare în spațiu deschis). Procentele se bazează pe cei 100 de pacienți cu înghețarea mersului pe înregistrări video.

**Figura 3.10.** Severitatea înghețării mersului la *baseline* și *follow-up* în patru situații provocatoare diferite. Fiecare punct reprezintă un pacient cu scorul video de înghețare a mersului (0-3) pentru fiecare dintre condiții. Dacă s-a observat mai mult de un episod de îngheț în timpul unei situații provocatoare, a fost selectată cea mai severă apariție. Barele negre din partea superioară a figurii reprezintă diferențe semnificative dintre situațiile terapeutice comparate, în corespundere cu modelul 1, 2 și 3.

**Figura 3.11.** Predicția efectului *DBS baseline* OFF-med la *follow-up* OFF-med/ON-stim.

**Figura 3.12.** Strategia de întoarcere cu și fără tratament la *baseline* în condițiile OFF-, ON-med și la *follow-up* în condiția ON-med/ON-stim la 171 de pacienți. Cifrele indică scorurile medii UPDRS III pentru fiecare grup.

**Figura 3.13.** Rezultatele evaluării a unghiurilor alinierii posturale cu utilizare de NeuroPostureApp (A, C, E) și corelația Spearman între evaluarea unghiului și itemul UPDRS 28 (postură) pentru unghiul TCC, UCC și Pisa (B, D, F).

**Figura 4.14.** 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. Barele de deasupra figurilor A, B și C reprezintă diferențele semnificative ( $p < 0,05$ ). Comparațiile *post-hoc* au fost făcute cu corecția Tukey pentru comparații multiple.

**Figura 4.15.** Combinația celor trei unghiuri (TCC, UCC și unghiul Pisa). Liniile albastre reprezintă media + 2 DS pentru SS. Liniile roșii reprezintă media + 2 DS pentru BP.

**Figura 4.16.** Efectul oricărei condiții de tratament pre- și post-chirurgical pentru întreaga cohortă de pacienți cu BP. Barele de de-asupra arată efectele statistic semnificative ale comparațiilor *post-hoc*. (A) Efectul tratamentului pentru unghiul TCC; (B) efectul tratamentului pentru unghiul UCC; (C) efectul tratamentului pentru unghiul Pisa.

**Figura 4.17.** Efectul diferitelor condiții de tratament pre- și post-chirurgical asupra unghiurilor de camptocormia totală (TCC) - A și camptocormie superioară (UCC) - B. Pentru TCC au fost analizați pacienții cu valori  $\geq 30^\circ$ , pentru UCC  $\geq 45^\circ$ .

**Tabelul 3.1.** Caracteristici clinice și demografice a 124 pacienți cu BP cu itemul UPRDS 14 mai mare sau egal 1 incluși în analiză.

**Tabelul 3.2.** Înghețarea mersului în conformitate cu itemul 14 UPDRS II la 124 de pacienți incluși în studiu și media ponderată a tuturor pacienților în cele 4 condiții de evaluare.

**Tabelul 3.3.** Severitatea înghețării mersului în funcție de situațiile provocatoare de îngheț. Date prezentate ca medie și eroare standard a mediei (SEM).

**Tabelul 3.4.** Rezultatele regresiei pentru cei trei parametri (A, B, C) cu efectul *DBS* asupra înghețării mersului măsurat ca diferență între *baseline* OFF-med și *follow-up* OFF-med/ ON-stim pentru fiecare rezultat în calitate de variabilă dependentă.

**Tabelul 3.5.** Caracteristicile demografice și parametrii clinici ai pacienților analizați pentru strategia de întoarcere la  $180^\circ$  în timpul mersului la *baseline* în OFF-, ON-med și la *follow-up* ON-med/ON-stim.



**Tabelul 4.6.** Caracteristicile clinice și demografice a 192 pacienți cu BP idiopatică incluși în analiza posturii, la *baseline* OFF-med.

## INTRODUCERE

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 anomaliile 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.

### **Actualitatea și importanța temei abordate**

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.

## SCOP ȘI OBIECTIVE

**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 fotografii 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 4.5, 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.

# 1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE TULBURĂRILE DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚI CU BOALĂ PARKINSON ȘI OPȚIUNILE PENTRU TRATAMENTUL ACESTORA

## 1.1. Aspecte motorii axiale la pacienți cu boală Parkinson

Printre tulburările neurologice examinate într-un studiu epidemiologic global efectuat în anul 2015, BP s-a dovedit a fi cea mai rapidă în creșterea prevalenței, handicapului și a deceselor [10–12]. Numărul total de persoane afectate de boală a fost estimat a fi mai mult decât dublat la nivel global din 1990 până în 2015 și se preconizează dublarea acestuia până în 2030 [13, 14]. BP este caracterizată atât prin simptome motorii, cât și non-motorii. Simptomele motorii extrapiramidale progresive includ bradikinezia, tremorul, rigiditatea și instabilitatea posturală, iar cele mai frecvente simptome non-motorii sunt anosmia, tulburările de somn și de dispoziție.

Tulburările de mers și tulburările posturale reprezintă simptome axiale de bază ale BP. Acestea duc la o pierdere a eficacității individuale, la o calitate a vieții considerabil redusă, la căderi și la leziuni ulterioare ca o consecință inevitabilă [15, 16]. Orice examinare clinică la pacienții cu BP este incompletă fără o evaluare atentă a simptomelor axiale. Așa cum James Parkinson nota deja în 1817, "...observarea pacienților începe în timp ce aceștia intră în cabinet".

În stadiul avansat al bolii, cea mai dificilă problemă de mers este considerată înghețarea mersului. Unii autori consideră înghețarea mersului al cincilea semn cardinal al BP [17, 18]. Termenul de înghețare (*engl.*, „freezing”) este folosit pentru a descrie blocajele motorii, care deseori pot brusc întrerupe mișcarea și temporar pot duce la o oprire completă a mișcării [19]. Astfel, înghețarea mișcării afectează procesele motorii, cum ar fi mersul, vorbirea și scrisul. Cu toate acestea, termenul este folosit în principal pentru înghețarea mersului, care este definit ca o incapacitate episodică de a produce o secvență de pășire eficientă, cu durată de câteva secunde, conducând astfel la blocuri subite în timpul mersului. În timpul unui episod de înghețare a mersului, pacienții au senzația că picioarele le sunt lipite de podea [20]. Aceste episoade sunt de obicei provocate la inițierea mersului, la întoarcere, trecerea prin spații înguste, în spații deschise, atingerea unei destinații și în situații stresante. Deși este mai puțin probabil, înghețarea mersului poate apărea și în timpul mersului în spații deschise. Mai recent, a devenit clar că anxietatea este, de asemenea, un factor provocator comun pentru înghețarea mersului. Aproximativ 50% dintre pacienții cu BP manifestă înghețarea mersului cel puțin de

două ori pe lună, iar în stadiile avansate peste 80% din pacienți suferă de acest simptom [21] și aproximativ 26% din căderi s-au dovedit a fi legate de înghețarea mersului [21, 22]. Astfel, aceste blocuri afectează considerabil cu activitățile zilnice ale pacienților [23].

Posturile anormale ale trunchiului și gâtului, la fel ca și înghețarea mersului reprezintă o cauză cunoscută de dizabilitate funcțională a pacienților cu BP avansată, aceste simptome fiind adesea mai deranjante pentru pacient decât simptomele cardinale ale BP propriu-zise. Postura încovoiată este o trăsătură clinică caracteristică BP și a fost menționată de James Parkinson în prima descriere a bolii [24]. Alterările de postură asociate BP pot varia de la o postură „tipică” parkinsoniană cu rotunjirea umerilor și flexia coapselor și a genunchilor, până la anormalități mai severe, cum sunt camptocormia și sindromul Pisa. În pofida a zeci de ani de cercetare, nu există un consens asupra gradului de flexiune laterală a trunchiului necesar pentru a defini sindromul Pisa. Totuși, deși nu sunt stabilite criteriile concrete de diagnostic pentru sindromul Pisa, cele mai multe investigații au adoptat un unghi arbitrar de cel puțin 10° de flexiune laterală pentru a diagnostica acest sindrom [25]. Cert este că deficiențele posturale sunt factori de risc independenți pentru căderi și reduc mobilitatea și autonomia pacienților [22].

Patogenia înghețării mersului și a tulburărilor posturale descrise mai sus nu este pe deplin clară, iar tratamentele empirice au demonstrat o eficiență scăzută. Din aceste motive, ele reprezintă o problemă clinică importantă.

Pierderea neuronilor dopaminergici din porțiunea compactă a substanței negre care duce la epuizarea dopaminei striatale este mecanismul principal care stă la baza caracteristicilor motorii cardinale ale BP. Substituirea pierderii de dopamină striatală prin administrarea sistemică a aminoacidului precursor de dopamina L-DOPA a reprezentat o descoperire revoluționară în tratamentul BP acum mai mult de 50 de ani. De atunci, progrese importante în înțelegerea factorilor farmacologici care reglementează tranziția dopaminergică nigrostriatală au relevat mai multe ținte suplimentare pentru terapiile dopaminergice. Totuși, L-DOPA a rămas standardul de aur pentru BP și, în timp, practic toți pacienții cu BP vor necesita tratament cu acest agent. Cu toate acestea, utilizarea ei este complicată de apariția complicațiilor motorii, cum sunt oscilațiile răspunsului motor (fluctuațiile motorii) și dischineziile induse de medicament.

Intervenția de stimularea cerebrală profundă (DBS) este un tratament bazat pe dovezi pentru pacienții cu BP în stadiu avansat și pentru pacienții aflați într-un stadiu incipient care prezintă fluctuații motorii și diskinezii. Unul dintre cele mai importante criteriile de eligibilitate pentru intervenția STN-DBS implică un răspuns pozitiv la L-DOPA cuantificat prin



îmbunătățirea scorului motor UPDRS III cu 33% pentru pacienții în stadiu avansat [3-5] sau 50% pentru pacienții în stadiu incipient.

Această intervenție chirurgicală reprezintă implantarea electrozilor în structurile cerebrale profunde pentru a modula circuitele cerebrale în efortul de a restabili funcția fiziologică normală.

Aceasta reprezintă o procedură neurochirurgicală stereotactică cu implantare de electrozi. Electrozii sunt conectați la un generator de impulsuri (*engl., IPG, impulse generator*), care este similar unui stimulator cardiac permanent și reprezintă sursa de energie a sistemului care este de obicei implantat în regiunea subclaviculară. Eficacitatea acestei metode de tratament asupra simptomelor parkinsoniene a fost demonstrată prin ameliorarea simptomelor cu până la 60% [26, 27] conform scalei de evaluare clinică a dizabilității BP.

Deoarece multe dintre țintele actuale ale DBS istoric au fost supuse destrucției, inițial s-a crezut că DBS-ul acționează la fel, prin inhibarea acestor ținte de materie cenușie. Cu toate acestea, datele recente sugerează că DBS ar putea duce, de asemenea, la excitația axonilor din materia albă înconjurătoare, care ar putea contribui la efectele din stimulare, observate în locuri îndepărtate de ținta electrodului. În pofida plasării electrozilor în structuri specifice din creier, există tot mai multe dovezi care sugerează că efectele clinice ale DBS se datorează activării rețelelor neuronale care sunt influențate direct și indirect de stimularea unei ținte date. Teoriile prealabile susțin noțiunea că, în cele din urmă, DBS de înaltă frecvență perturbă tiparele neuronale aberante producând modularea globală a rețelei neuronale [28].

## **1.2. Definiția, prevalența, patogenia, fenotipurile clinice și metode de evaluare a fenomenului de înghețare a mersului, camptocormiei și sindromului Pisa**

Înghețarea mersului reprezintă incapacitatea de a efectua o secvență de pășire eficientă, care conduce la stopări subite în timpul mersului. Înghețarea mersului este considerată cea mai dificilă problemă de mers în BP avansată, care apare aproximativ după 6-10 ani de la debutul simptomelor motorii [29]. Deși înghețarea mersului clasică este ușor de recunoscut, definirea fenomenului propriu-zis este surprinzător de dificilă. Definiția acceptată din 2010 de către clinicieni și cercetări caracterizează înghețarea mersului drept „absența scurtă, episodică sau reducerea marcată a progresiei de înaintare a picioarelor, în ciuda intenției de a merge” [30]. Această definiție include episoade în care pacientul nu poate iniția mersul (ezitarea la inițierea mersului) și stopările de progresare în timpul mersului (ezitarea la întoarcere și la atingerea unei destinații), precum și episoade de înaintare cu pași foarte scurți, cu lungimea de câțiva

milimetri sau centimetri. Noțiunea de înghețarea mersului ca fenomen episodic este importantă deoarece sugerează perturbări tranzitorii ale circuitelor locomotorii. Cel mai frecvent, înghețarea mersului durează câteva secunde, doar ocazional episoadele pot depăși 30 de secunde. Foarte rar înghețarea mersului apare a fi aproape continuu, astfel încât pacientul nu este capabil să genereze pași suficient de lungi pentru a realiza deplasarea. Mai multe caracteristici importante însoțesc de obicei episoadele de îngheț: (1) piciorul sau vârful piciorului nu părăsește pământul sau doar abia atinge suprafața de suport; (2) are loc tremurarea alternativă a picioarelor cu o frecvență de 3–8 Hz; (3) creșterea cadenței mersului cu o scădere a lungimii pasului, de multe ori precedă înghețarea mersului; (4) un sentiment subiectiv al picioarelor lipite de podea; (5) înghețarea mersului este în mod obișnuit precipitat sau ușurat prin diverse indicii cum sunt utilizarea metronomului sau a unui marcaj; și (6) înghețarea mersului poate fi asimetrică, afectând în principal un picior sau poate fi mai ușor orientat într-o direcție [31].

Prevalența fenomenului de înghețare a mersului depinde de durata bolii [32–34], stadiul bolii [33, 34] și doza de *L-DOPA* administrată [33]. Un studiu prospectiv cu urmărire de lungă durată a 136 de pacienți cu BP recent diagnosticată a arătat o incidență cumulativă ridicată de înghețare a mersului (81%) la 20 de ani [35]. Un alt studiu prospectiv a relevat prevalența ridicată a înghețarea mersului (87%) la o monitorizare medie de 11 ani [36]. Înghețarea mersului poate fi, de asemenea, manifestat într-un stadiu relativ precoce al BP și chiar și la pacienții netratați [37]. Cu toate acestea, înghețarea mersului observată în stadiul incipient al boli, este de severitate ușoară și de scurtă durată. Studiul DATATOP a arătat că absența tremorului, prezența unei tulburări de mers și dezvoltarea unor probleme de echilibru și de vorbire sunt asociate cu apariția înghețarea mersului [38].

Deși leziunile structurale sau procesele patologice afectează rar o anumită regiune de interes, studiile fiziopatologice sugerează că în patogenia înghețării mersului sunt implicate mezencefalul, globul palid, nucleu subtalamic și zona motorie suplimentară. Procesele de boală mai difuze implică lobul frontal și ganglionii bazali. Fiziopatologia înghețării mersului nu este bine înțeleasă dar sunt prezente mai multe ipoteze care se completează reciproc. O mai bună înțelegere a mecanismelor patogenetice poate duce la dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente.

Apariția înghețării mersului de obicei depinde de situație, cel mai frecvent este considerat că apare atunci când o persoană demarează mersul, la întoarcere, la trecerea prin pasaje înguste sau la apropierea de o destinație, precum ar fi un scaun. Influențele de mediu, împreună cu circumstanțele emoționale și cognitive, pot precipita fenomenul înghețării

mersului. Așadar, circumstanțele care declanșează înghețarea mersului includ abordarea ușilor, dubla sarcină, distragerea atenției și locurile aglomerate. Circumstanțele care ameliorează înghețarea mersului includ numărarea unui ritm corespunzător (metronom), prezența marcajelor pentru pășire, precum și urcarea scârilor [39]. O noțiune care ar putea descrie caracteristicile precipitate și amelioratoare este efectul lor a exercitat supra atenției pacientului. Condițiile care distrag pacientul de la mers vor promova înghețarea mersului, iar cele care concentrează atenția asupra mersului, vor reduce acest lucru, în concordanță cu preluarea corticală a controlului mersului în locul funcției reglatoare subcorticale afectate [16]. O întrebare care rămâne fără răspuns este dacă condițiile care precipită și ameliorează înghețarea mersului sunt marcheri distinctivi ai patogeniei fenomenului sau doar niște mecanisme compensatorii utilizate de creier pentru a depăși o problemă mult mai complexă și fundamentală care provoacă acest sindrom clinic.

În literatură sunt descrise diferite fenotipuri comportamentale ale înghețării mersului. O clasificare a fenotipurilor se bazează pe tipul de mișcări ale picioarelor în timpul unui episod de înghețarea mersului, sunt descrise câteva modele clinice:

1. Înaintare cu pași foarte scurți (*engl.*, „*shuffling*”, alunecare)
2. Tremorul pe loc, cu mișcări rapide, alternative ale genunchilor
3. Achinezie completă, fără mișcări ale membrelor sau corpului [40].

O altă clasificare a fenotipurilor se bazează pe posibilele fundamente neurobiologice care stau la baza acestora și pe evenimentele declanșatoare aferente:

1. Deficiențe motorii (de exemplu, dificultăți de a se întoarce pe loc)
2. Niveluri crescute de anxietate (de exemplu, mai multă înghețare atunci când pacientul se grăbește)
3. Deficiențe de atenție (de exemplu, dificultăți în realizarea unei sarcini cognitive duble în timpul mersului)<sup>7</sup>.

Înghețarea mersului în BP corelează cu gradul de severitate a bolii și durata tratamentului cu L-DOPA. După cum am menționat mai sus această manifestare clinică poate fi observată foarte rar la început bolii, și chiar la pacienții netratați [38]. În pofida relației sale cu severitatea bolii, înghețarea mersului nu corelează cu simptomele cardinale ale parkinsonismului: tremorul, bradichinezia sau rigiditatea musculară [38, 41]. Acest lucru însă nu ar trebui să fie surprinzător, deoarece înghețarea mersului apare și în sindroame clinice fără parkinsonism [42] sau poate fi fenomenul de debut al pacientului cu BP. Înghețarea mersului corelează cu alte semne clinice, cum sunt tulburările de vorbire, instabilitatea posturală și

declinul cognitiv, în special disfuncția executivă. Tulburările vizuale, depresia și anxietatea sunt de asemenea mai des observate la pacienții cu înghețarea mersului [38].

Alte tulburări de mers au fost descrise între episoadele de înghețare la pacienții cu BP. Locomoția la astfel de pacienți se caracterizează printr-o variabilitate crescută a desincronizării pașilor [43], coordonări bilaterale dezordonate [44], precum și reducerii amplitudinii pașilor [31]. De asemenea, pacienții cu înghețarea mersului își cresc cadența la rate anormal de mari în timpul unei ture de mers în comparație cu pacienții fără acest fenomen clinic și persoanele sănătoase [45]. Aceste tulburări de mers (altele în afara înghețării) și dificultatea la întoarcere nu au legătură cu severitatea sau asimetria bolii [46], dar corelează cu instabilitatea posturală [47], sugerând că înghețarea mersului și instabilitatea posturală sunt într-un fel interconectate [22, 29]. Prin urmare, riscul ridicat de cădere la pacienții cu înghețarea mersului ar putea rezulta nu numai din înghețarea mersului propriu-zisă, dar și din deficiențele de echilibru asociate. Aceste tulburări de mers și întoarcere sunt mai accentuate la pacienții cu BP atunci când efectele medicamentelor dopaminergice sunt la nadir (pacientul este în stare *OFF*), implicând o contribuție dopaminergică la apariția episoadelor de îngheț [47]. Acest deficit de mers ne-episodic sau continuu (care afectează sincronizarea, scalarea și coordonarea pașilor) ar putea culmina cu înghețarea mersului. Această noțiune este susținută de studii în care sarcinile spațio-temporale în timpul mersului au fost manipulate experimental. Pacienții cu înghețarea mersului au mai multă dificultate în ajustarea lungimii pașilor la un ritm rapid de metronom decât cei fără înghețarea mersului și, la frecvențe mai mari, înghețarea mersului ar putea fi indusă la pacienții predispuși la acest fenomen patofiziologic [20]. În mod similar, mersul cu pași de lungime foarte scurtă determină un „efect de secvență”: o regresie pasivă a amplitudinii care poate duce la înghețarea mersului la pacienții cu BP sunt predispuși acestui sindrom [19]. Inducerea unui model de pășire asimetrică, cum este cel necesar pentru întoarcerea la 180°, poate duce de asemenea la înghețarea mersului, posibil ca urmare a unei scurtări a lungimi pasului solicitate de piciorul interior al arcului de cotitură [48]. În cele din urmă, la pacienții cu BP care au fost tratați cu stimulare cerebrală profundă, o reducere cu 50% a stimulării nucleului subtalamic contralateral piciorului cu lungimea pasului mai mare a redus înghețarea mersului, probabil prin inducerea unui mers mai simetric [49]. Cu toate acestea, trebuie de remarcat faptul că incoordonarea între membre la pacienți nu se limitează doar la picioare, ea este prezentă și la brațe [50]. Analiza electromiografică a episoadelor de înghețare a mersului confirmă prezența unei activități musculare anormale, dar sugerează, de asemenea, că aceste episoade nu pot fi explicate prin co-contrația crescută a mușchilor membrelor inferioare sau prin tremor [51]. Deși apar modele extrem de variate de activitate musculară,

activarea reciprocă a agoniștilor și antagoniștilor este păstrată în majoritatea cazurilor, dar debutul și încetarea activării musculare ar putea fi premature. Mai mult decât atât, profilul electromiografic al mușchilor picioarelor, imediat înainte de un episod de înghețare a mersului, arată scăderea activității bioelectrice a mușchilor gastrocnemieni [51]. Cu excepțiile menționate mai sus, „capturarea” fenomenului de înghețare a mersului în laborator este în general dificilă, astfel încât există puține înregistrări electrofiziologice ale acestui sindrom.

În ciuda caracteristicilor sale comune și invalidante în circumstanțele cotidiene, înghețarea mersului este surprinzător de dificil de evaluat în practica clinică zilnică. Acest lucru are mai multe motive. În primul rând, înghețarea mersului dispare atunci când pacienții trec de la un control automat al mersului la unul mai orientat spre un scop. Cu alte cuvinte, mersul se îmbunătățește atunci când pacienții se concentrează în mod conștient asupra mersului, iar acest lucru este ceea ce se întâmplă de obicei atunci când modelul de mers este examinat de un clinician. În al doilea rând, coridoarele de spital, de obicei bine iluminate și largi, fără obstacole - unde pacienții sunt adesea evaluați - sunt, din multe puncte de vedere, ideale pentru a nu provoca înghețarea mersului, deoarece fenomenul este de obicei provocat în spații înguste și în timpul întoarcerii, sau în medii slab iluminate, unde pacienții nu pot folosi feedback-ul vizual pentru a compensa. În al treilea rând, pacienții sunt, de obicei, pe medicație dopaminergică atunci când se prezintă la medic, în timp ce înghețarea mersului apare mai des (și este mai severă) atunci când efectul medicației dopaminergice a dispărut.

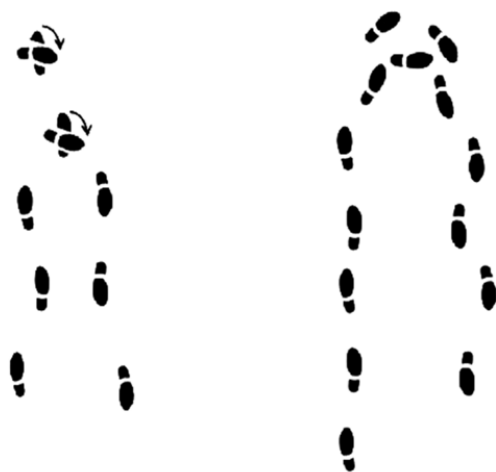
Aceste dificultăți de evaluare a înghețării mersului sunt problematice, deoarece gestionarea optimă depinde de o evaluare validă și fiabilă. Evaluarea implică identificarea înghețării mersului (adică prezența sau absența înghețării mersului) și, de asemenea, urmărește să stabilească gravitatea acesteia. O evaluare fiabilă a înghețării mersului este necesară pentru a iniția sau modifica tratamentul (de exemplu, pentru a începe sau a crește doza de levodopa sau pentru a iniția o trimitere la un fizioterapeut specializat) și pentru a evalua efectul acestuia. Respectiv, evaluarea și clasificarea înghețării mersului nu este una trivială. Aceasta este foarte variabilă și dificil de provocat în condiții clinice. Diferite situații provoacă înghețarea mersului la diferiți pacienți, ceea ce duce la întrebarea dacă intervențiile pot îmbunătăți diferit înghețarea mersului în diferite situații provocatoare. Cele mai frecvente condiții care declanșează înghețarea mersului sunt întoarcerea, inițierea mersului, trecerea prin pasaje înguste, apropierea de o destinație, mersul într-un spațiu deschis și sarcinile duble. Înghețarea mersului este adesea documentat doar cu itemul 14 din scala UPDRS. Totuși, acest item reflectă frecvența înghețării mersului și nu permite o evaluare obiectivă a acestui fenomen în diferite condiții de tratament în timpul unui L-dopa test. Ca rezultate obiective există mai multe scale de evaluare a înghețării

mersului în timpul sarcinilor complexe de mers [17] sau cu o evaluare mai extinsă a mobilității. Pentru evaluarea înghețării din videoclipuri au fost utilizate diferite scale care evaluează severitatea mersului [12] sau procentul de timp petrecut în timpul înghețării [20]. În plus, rezultatele raportate de pacienți sunt deosebit de importante și este validat un chestionar subiectiv [21].

Deoarece pe parcursul studiului am observat că manevra de întoarcere la 180 de grade la pacienții cu BP reprezintă cel mai important trigger pentru fenomenul de înghețare a mersului, am decis să analizăm acest element mai detaliat. Întoarcerea în timpul mersului este un element fundamental al locomoției și esențial pentru independența funcțională. Este o mișcare complexă care necesită decelerare, rotație a corpului și pășirea spre o nouă direcție, păstrând în același timp echilibrul [52, 53]. Întoarcerea în timpul mersului este asociată cu un risc sporit de cădere. Se estimează că la adulții vârstnici, fracturile rezultate din întoarceri apar de opt ori mai frecvent decât în timpul mersului pe linie dreaptă [54]. Două modalități principale de întoarcere în timpul mersului sunt descrise pentru fiziologia de locomoție a omului, diferențiate din punct de vedere logic [55]: strategia de „rotire” pe care noi o numim strategie „*spin*”, definită ca o schimbare a direcției opuse piciorului pivotant, de exemplu, pentru a se roti spre dreapta, subiectul modifică direcția rotind corpul în jurul piciorului stâng cu unul sau ambele picioare simultan (Figura 1.1.A) și strategia de întoarcere „pas”, caracterizată printr-o schimbare inițială a greutateii pe piciorul stâng pentru a vira la dreapta, urmată de șoldul drept care este rotit extern, apoi greutatea este deplasată spre piciorul drept, până când piciorul stâng pășește spre noua direcție (Figura 1.1.B). Strategia „pas” este mai sigură, deoarece suprafața bazei suportului este mai largă în timp ce are loc schimbarea direcției [55, 56].

A. Strategia spin

B. Strategia pas



**Figura 1.1. Strategiile de întoarcere în timpul mersului pentru schimbarea direcției la 180°. A – strategia spin, B – strategia pas.**

Adulții tineri preferă să-și schimbe cursul traseului de călătorie utilizând strategia „pas” [52] și, în mod surprinzător, adulții mai în vârstă preferă întoarcerea „spin”, dar numai până când unghiul de întoarcere depășește 90°, indicând o strategie adaptivă pentru a-și asigura siguranța în timp ce fac un viraj mai mare.

Dificultatea în schimbarea direcției la mers este o caracteristică timpurie a pacienților cu BP [57]. Odată cu evoluția progresivă a bolii, performanța devine deosebit de afectată fiind legată de înghețarea mersului [58] cu căderi și risc crescut de fracturi [59]. Persoanele cu BP cu înghețarea mersului prezintă o performanță de virare mai lentă, cu cadență crescută și număr de pași mai mare comparativ cu persoanele fără înghețarea mersului [60]. Studiile mici care au investigat influența medicației dopaminergice asupra întoarcerii sunt au prezentat rezultate contradictorii. Pacienții cu BP au avut o durată de viraj mai scurtă în starea de medicație „ON” vs. „OFF” [61] și numai pacienții cu BP fără înghețarea mersului au avut rezultate mai bune [62]. Un studiu recent a emis ipoteza că medicația dopaminergică în BP poate influența strategia de întoarcere [63]. Cu toate acestea, strategiile generale de întoarcere au fost rareori studiate în BP, deși acest lucru ar putea fi deosebit de util în ceea ce privește profilaxia căderilor [53].

Camptocormia (din grecescul „kamptein” = a îndoi și „kormos” = trunchi) reprezintă o flexiune involuntară a coloanei vertebrale toracolombare atunci când pacientul stă în picioare, pe șezut sau merge, dar dispare complet în poziție supină. Sindromul este cunoscut și sub numele de „sindromul coloanei vertebrale îndoite”, care a fost descris pentru prima dată de

Henry Earle în 1815 și raportat de James Parkinson în unele dintre cazurile sale în 1817 [24]. Termenul a fost inventat de neurologul francez A. Souques în 1915 pentru a descrie o „*incurvation du tronc*” la soldații din timpul Primului Război Mondial, fiind considerată o tulburare de conversie. Respectiv, până în anii 1980, camptocormia era considerată o condiție psihiatrică. Actualmente, este din ce în ce mai mult atribuită BP [64, 65] considerându-se că poate produce multe consecințe negative, cum ar fi jena de propriul aspect fizic sau instabilitatea posturală care uneori duce la căderi [66]. Recent experții în domeniu au stabilit un consens în care două dintre metode s-au calificat ca măsuri fiabile ale măsurării unghiurilor de înclinare anteroposterioară a trunchiului la pacienții în picioare, pe baza proprietăților lor clinimetrice. S-a convenit ca „unghiul total de camptocomie” să fie considerat unghiul dintre linia de la maleola laterală la procesul spinos L5 și linia dintre procesul spinos L5 și procesul spinos C7. De asemenea, experții au decis ca „unghiul superior de camptocormie” să fie unghiul liniilor dintre punctul de sprijin vertebral în raport de procesele spinoase ale L5 și, respectiv, C7. Deși s-a ajuns la un consens pentru metoda de evaluare a unghiului în camptocormie, nici până în prezent nu există un consens cu privire la gradul de flexiune toracolombară pentru definirea severității camptocormiei. Majoritatea autorilor pentru a defini camptocormia folosesc un număr arbitrar de cel puțin 30° de la punctul de sprijin lombar sau 45° de la punctul de sprijin toracic a coloanei vertebrale toracolombare atunci când pacientul este în picioare sau merge. Până astăzi, o justificare chiar și empirică a unei valori prag pentru criteriul unghiului camptocormiei încă nu a fost elaborată. Tulburările posturale sunt factori de risc independenți pentru căderi și reduc mobilitatea și autonomia pacienților [64]. Un studiu recent a descoperit că anomaliile posturale la pacienții cu BP pot crește riscul de tromboză venoasă profundă la nivelul picioarelor [67]. Posibile etiologii care provoacă camptocormia sunt: BP [25, 68], atrofia multisistem (MSA) [69], demența cu corpuri Lewy [70], boala Alzheimer [71], distonii [72], scleroza laterală amiotrofică [73], miastenia gravis [74], miopatii ereditare și dobândite [75, 76] ș.a.

Întrucât etiologia camptocormiei este multifactorială, prevalența acesteia în general nu a fost studiată. Cu toate acestea, un studiu realizat de Laroche și Cintas [77] a evaluat cauzele camptocormiei la 63 de pacienți. Rezultatele au arătat că 40 din 63 de cazuri au fost diagnosticate ca miopatie paraspinală izolată cu debut întârziat, inclusiv 4 cazuri concomitente cu diagnosticul de BP. Douăzeci și trei din 63 de cazuri au fost diagnosticate cu diverse etiologii, inclusiv camptocormie din cauza BP (4 cazuri fără dovezi de miopatie paraspinală), combinație de miopatie paraspinală și miopatia mușchiiului gluteus mediu bilateral (2 cazuri), distrofie musculară a corsetului membrelor (8 cazuri), distrofie miotonică



(3 cazuri), distrofie facioscapulohumerală (2 cazuri), miozită cu incluziuni (2 cazuri), polimiozită (1 caz) și progeria cu debut adult, care reprezintă o tulburare genetică extrem de rară ce determină îmbătrânirea rapidă (1 caz). Prin urmare, conform acestui studiu, doar 8 din 63 de cazuri (12,7%) au fost diagnosticate ca BP, dintre care 4 cazuri au prezentat miopatia mușchilor paraspinali. Azher și Jankovic [78] au investigat etiologia a 16 pacienți cu camptocormie și au descoperit că 11 cazuri (68,8%) erau compatibile cu un diagnostic de BP. De asemenea a fost studiat și indicele de prevalență a camptocormiei în BP. Cel mai mare studiu care a implicat 1453 de pacienți cu BP a fost realizat de Yoritaka et al [79] și a raportat o rată de 9,5% de camptocormie. În așa mod, în diferite studii prevalența camptocormiei în BP idiopatică a variat de la 3,0% la 17,7% [65, 80, 81].

În general, patogeneza camptocormiei poate fi explicată prin etiologia sa, cum ar fi boala neuronului motor, patologia joncțiunii neuromusculare, sau distonia focală. Patogenia camptocormiei în BP nu este înțeleasă clar cu toate că au fost propuse mecanisme centrale și periferice de instalare a ei. Posibila patogeneză a camptocormiei în BP poate fi divizată în patru grupuri mari, după cum urmează: (1) este o parte componentă din evoluția BP; (2) este o formă de distonie focală care apare odată cu BP; (3) este o consecință a miopatiei mușchilor paraspinali datorată fiziopatologiei BP sau care apare concomitent cu BP și (4) este cauzată de medicamentele utilizate de pacienții cu BP.

Camptocormia asociată cu BP apare de obicei pe măsură ce boala progresează [82]. Există mai multe categorii de dovezi care susțin această afirmație. În primul rând, camptocormia are cum să se dezvolte în BP cu o durată lungă de evoluție, scor mare în compartimentul motor al scalei unificate de evaluare a BP (UPDRS partea III) și stadiul avansat Hoehn și Yahr. În al doilea rând, camptocormia a fost raportată la pacienții cu BP care nu aveau dovezi de miopatie paraspinală dovedită prin electromiografie sau histopatologie [83]. În al treilea rând, au existat câteva cazuri care arată că simptomele camptocormice ar putea regresa la administrare de *L-DOPA* [84]. În al patrulea rând, simptomele camptocormice au fost, de asemenea, îmbunătățite prin stimularea nucleului subthalmic sau a globului palid împreună cu simptomele motorii îmbunătățite la pacienții cu BP [8, 85, 86]. Argumentul împotriva acestei idei este că multe cazuri de camptocormie în BP, conform unor studii nu au răspuns nici la *L-DOPA* [78], nici la *DBS* [87]. În același timp, așa cum este natura simptomelor motorii axiale ale BP rămâne a fi enigmatică, iar înghețarea mersului, de exemplu, la fel nu este tratabilă uneori prin utilizarea de stimulare dopaminergică. Mai mult decât atât, rolurile sistemelor non-dopaminergice în BP cu camptocormie sunt, de asemenea, neclare. Studiile bazate pe dovezi au arătat că anticolinergicele, benzodiazepinele și baclofenul nu au reușit să ofere beneficii

pentru majoritatea pacienților cu camptocormie [66]. Astfel de dovezi mixte despre sistemele de neurotransmițători fac dificilă tragerea unor concluzii, dar sugerează că între ele nu există o relație simplă. Investigațiile de identificare a structurilor sistemului nervos central implicate în patogeneza camptocormiei în BP, cum ar fi măsurarea metabolismului creierului sau a conectivității funcționale, nu pot fi efectuate, deoarece simptomele camptocormice dispar în timp ce pacientul se află culcat în scanner. Cu toate acestea, într-un studiu IRM structural al camptocormiei la pacienții cu BP, severitatea camptocormiei a fost corelată negativ cu suprafața sagitală normalizată a punții și volumul întregului creier [88]. Nu a existat nici o diferență în [123I]  $\beta$ -CIT SPECT în BP cu și fără camptocormie [68]. Prin urmare, până astăzi nu se cunosc care părți ale creierului joacă rolul decisiv în patogeneza camptocormiei în BP.

Distonia poate apărea în orice parte a corpului la pacienții cu BP. Multe caracteristici ale camptocormiei sunt compatibile cu definiția distoniei. Camptocormia se prezintă și, de obicei, se înrăutățește în timpul mersului sau odată cu exercițiile fizice. Acest lucru este compatibil cu distonia indusă de acțiune. Distonia poate provoca o postură anormală în orice parte a corpului, care este similară cu camptocormia din punct de vedere al flexiunii coloanei vertebrale anormale, care ar putea fi efectul unei contracții musculare abdominale puternice [89]. Există mai multe manevre pentru a atenua simptomele camptocormice care ar putea fi similare cu trucurile senzoriale, care sunt prezente în distonie, cum ar fi sprijinirea de un perete sau purtarea unui rucsac. În distonia axială, cum ar fi distonia cervicală (DC), studiile anterioare au arătat că pacienții cu DC au o distorsiune perceptivă internă posturală. Atunci când li s-a cerut pacienților să îndrepte capul înainte, pacienții cu DC au avut o deviere mai mare a poziției capului în comparație cu subiecții sănătoși [65, 90]. În mod similar, pacienții cu camptocormie timpurie ar putea avea un concept distorsionat despre ceea ce este o coloană vertebrală verticală. În cele din urmă tratarea cu *DBS* a pacienților cu camptocormie distonică primară izolată a demonstrat o îmbunătățire de 33-100 % după scala de evaluare a distoniei Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) [81]. Au fost raportate cazuri de distonie camptocormică în calitate de unic simptom, tratat cu succes cu *L-DOPA* în doză mică și după care nu au apărut tulburări neurologice în cursul urmăririi mulți ani mai târziu [72]. Cu toate acestea, această ipoteză încă nu are suficiente studii fiziologice de susținere.

Posibilitatea existenței unei forme de miopatie care provoacă camptocormia este un subiect controversat. În această privință, camptocormia ar putea fi considerată analogie a sindromului capului căzut (*engl., dropped head syndrome*), de asemenea considerat rezultatul unei miopatii [91]. Există două ipoteze care încearcă să explice miopatia paraspinală toracolombară în camptocormia cauzată de BP propriu-zisă. Prima consideră că camptocormia

ar putea fi rezultatul a excesului de încărcare a mușchilor paraspinali pe motiv de rigiditate musculară existentă la pacienții cu BP. Rezultatele biopsiilor musculare din camptocormie, însă, au fost diferite pacienții cu BP și cei cu camptocormie cauzată de miopatie primară. Biopsia musculară în cazul miopatiei a evidențiat necroza marcată a fibrelor, semne de inflamație și reacție macrofagală în comparație cu cea din BP, care nu avea un proces inflamator. A doua ipoteză se bazează pe disregularea proprioceptivă. Pacienții cu BP au o capacitate slabă de a estima cu acuratețe amplitudinea mișcărilor articulare, ca urmare a propriocepției anormale în comparație cu subiecții sănătoși [1], respectiv propriocepția anormală poate apărea și în musculatura axială. Conform ipotezei de reglare proprioceptivă, informațiile proprioceptive necorespunzătoare se transmit înapoi spre zonele supraspinale; la acel moment, controlul supraspinal furnizează informații de reglare eronată pentru circuitele interneuronale spinale responsabilă de ajustarea tonusului mușchilor axiali, ceea ce duce în final la încărcarea musculară necorespunzătoare care ar putea provoca rigiditate și miopatie și, în cele din urmă, camptocormie. În plus, propria percepție a musculaturii axiale în BP a fost corelată și cu severitatea afecării motorii (UPDRS partea III) [92]. Un alt mecanism fiziopatologic posibil al camptocormiei în BP este faptul că există o miopatie concomitentă care nu este neapărat legată direct de BP. Există multe comunicări despre miopatiile atât moștenite, cât și dobândite care ar putea fi factori etiologici ai camptocormiei. Aceste miopatii s-ar putea dezvolta concomitent la pacienții cu BP. În această situație, putem considera că miopatia este o etiologie primară a camptocormiei fără nicio corelație cu fiziopatologia BP. Cu toate acestea, există argumente puternice împotriva camptocormiei datorate miopatiei paraspinale. În primul rând, nu există o evidență bazată pe dovezi a slăbiciunii trunchiului la pacienții cu camptocormie cauzată de miopatie. În al doilea rând, edemul mușchilor paraspinali detectați prin examenul RMN muscular nu este specific și nu poate confirma o miopatie [82]. Potrivit dovezilor citate, patogenia camptocormiei la pacienții cu BP nu pare a fi explicată exclusiv prin miopatie.

Până în prezent, există un singur studiu care sugerează că camptocormia în BP este rezultatul administrării unui agent dopaminergic [93]. Galati și colab. au raportat o pacientă cu patologia căreia a fost inițial bine controlată cu 4 mg zilnic de comprimate cu eliberare extinsă de Ropinirol. Cu toate acestea, ea a dezvoltat lent o combinație de camptocormie și sindrom Pisa. Adăugarea *L-DOPA* la tratament a preparatului a ameliorat simptomele motorii. Cu toate acestea, postura ei anormală s-a agravat. Autorii au decis să retragă Ropinirolul fără a modifica doza de *L-DOPA*. După retragerea Ropinirolului, postura ei a revenit aproape la normal în 3 luni. Alte cazuri de camptocormie indusă de medicamente au fost raportate la un pacient cu

parkinsonism vascular care a administrat Pramipexol [94], la un pacient cu depresie severă și anxietate care a primit multiple medicamente antipsihotice, inclusiv Olanzapină și Clozapină [95]. În primul caz, camptocormia pacientului s-a îmbunătățit în termen de o lună după întreruperea Pramipexolului. În ultimul caz, după ce depresia a fost controlată prin multiple ședințe de terapie electroconvulsivă și medicamentele antipsihotice au fost oprite, postura pacientului a devenit complet verticală și nu s-a modificat în perioada de urmărire de 6 luni. Explicația posibilă pentru camptocormia indusă de antipsihotice ar putea fi legată de efectele lor extrapiramidale care ar putea cauza flexiunea trunchală. Cu toate acestea, motivul pentru care agenții dopaminergici ar induce camptocormia nu este cunoscut.

În mod obișnuit, camptocormia constă din flexiunea toracolombară treptat progresivă, fără cifoză fixă. În cazurile mai severe, pacientul ar putea prezenta o postură antropoidă (flexiunea severă, definită ca având capul și trunchiul paralele cu pământul). Majoritatea pacienților cu BP au asociate dureri de spate împreună cu istoricul unei boli degenerative a coloanei vertebrale sau o intervenție chirurgicală a coloanei vertebrale [25, 64, 91]. Simptomul se manifestă, de obicei, în picioare sau în timpul mersului. În plus, unii pacienți cu BP au raportat că simptomele lor au fost agravate de stres, oboseală și exerciții intense [96]. Manevrele de reducere sunt poziția așezată sau culcată, sprijinul de un perete sau folosirea aparatelor de sprijin pentru mers. Studiile anterioare au arătat că camptocormia s-a dezvoltat de obicei la un termen de 6-8 ani de la stabilirea diagnosticului de BP [80, 92]. Camptocormia poate fi prezentă și înainte de diagnosticul de BP. În literatura de specialitate a fost descris cazul unui pacient care a dezvoltat camptocormie cu 4 luni înainte de diagnosticul de BP [97]. Mai mult decât atât, un pacient dintr-o serie de 23 de cazuri care prezenta caracteristicile clinice ale BP și camptocormie a dezvoltat camptocormia cu 3 ani înaintea diagnosticului de BP [96]. Totuși, apariția camptocormiei înainte de BP este rară. Diferențele clinice între BP cu și fără camptocormie au fost analizate în multe studii.

Pacienții cu BP care au dezvoltat camptocormie au fost mai frecvent femei cu vârstă înaintată, cu o durată lungă de BP, scor ridicat pe scala unificată de evaluare a BP (UPDRS) partea III, stadiul avansat al bolii după Hoehn și Yahr, deficiență cognitivă, administrau o doză zilnică mare de L-DOPA, aveau o rată mai mare de fluctuații motorii și care prezentau disfuncții autonome, cum ar fi incontinența urinară și constipația, comparativ pacienții cu BP fără camptocormie [66, 91, 98]. Cu toate acestea, este prematur să concluzionăm că fiecare dintre acești factori este legat etiologic de camptocormie în BP. Camptocormia produce multe consecințe negative, cum ar fi stânjenirea de sine sau instabilitatea posturală, în timp ce tulburările de respirație rămân a fi un subiect de discuții [99].

În timp ce controlul postural dinamic este studiat din ce în ce mai mult cu metode neurofiziologice și dispozitive tehnice [100], alinierea posturală este măsurată în mod tradițional cu scale clinice, cum ar fi itemul 28 din scala unificată de evaluare a BP (UPDRS). Acest item este doar o clasificare largă a posturii, dar nu este potrivit pentru o descriere mai detaliată a posturii și nu este sensibil la schimbările care survin. Mai mult decât atât, nu este prevăzut în UPDRS o diferențiere între tulburările posturale, după cum sunt camptocormia, sindromul Pisa și anterocolisul. Deși s-a ajuns la un consens pentru metoda de evaluare a unghiului în camptocormie [98], o fundamentare empirică a valorii pragului pentru criteriul unghiului încă nu a fost acceptată. Recent, studiile au descris alinierea posturală prin evaluarea unghiurilor posturale din fotografii [101, 102]. Alte studii cu abordări metodologice similare au găsit un efect al vârstei asupra alinierii posturale la pacienții cu BP [103] și persoane sănătoase [104]. Un alt studiu, care a utilizat criterii de evaluare clinică în loc de unghiuri posturale, a găsit o asocieră între postură și severitatea bolii [105]. Majoritatea studiilor existente care au caracterizat postura prin fotografii au evaluat unghiurile posturale folosind metode diferite și nu au fost furnizate informații despre fiabilitatea sau validitatea acestor proceduri. Prin urmare, sunt necesare metode simple și sigure de măsurare a unghiului în camptocormie. Un studiu recent a validat o măsurare a unghiului de îndoire înainte utilizând un instrument gratuit, pe suport de *software* [98].

Sindromul Pisa, definit ca o deviație laterală a coloanei vertebrale, cu tendința corespunzătoare de aplecare laterală [4, 105] este una dintre cele mai frecvente deformări posturale observate la pacienții cu BP. Termenul de sindrom Pisa a fost folosit inițial pentru a descrie distonia trunchiului secundar tratamentului antipsihotic [106]. Ulterior, termenul a fost aplicat la pacienți cu demență [107, 108], parkinsonism [109–111] și alte boli neurodegenerative [112, 113] sau tulburări neurologice incluzând hidrocefalia normotensivă [114], hematumul subdural [115] care au dezvoltat flexia laterală a trunchiului fără expunere la medicamente antipsihotice. În plus, sindromul Pisa a fost descris și ca o afecțiune idiopatică primară [116]. Mai recent, sindromul Pisa a fost descris la pacienții cu BP după modificarea tratamentului dopaminergic sau ca o complicație a procedurilor chirurgicale pentru tratamentul BP, cum ar fi pallidotomia și *DBS* [4]. Deoarece sindromul Pisa este o afecțiune potențial reversibilă, recunoașterea și tratamentul timpuriu sunt cruciale pentru a limita dezvoltarea deformațiilor structurale care pot provoca deformări mecanice severe și ireversibile care afectează respirația, mobilitatea și stabilitatea posturală.

În ciuda a zeci de ani de cercetare, nu există un consens cu privire la gradul de flexie laterală a trunchiului necesară pentru a defini sindromul Pisa. În 2007, Bonanni și colegii [117]

au definit sindromul Pisa ca o flexie laterală a trunchiului mai mare de  $15^\circ$  care se accentuează în timpul mersului, nu este prezentă în poziție supină și apare în absența unei restricții mecanice de mișcare a trunchiului. Mai târziu, în 2011, Doherty și colegii [4] au definit sindromul Pisa ca o flexie laterală în picioare pronunțată mai mare de  $10^\circ$ , care poate fi rezolvată aproape complet prin mobilizarea pasivă sau poziționarea supină. Acești autori fac o diferențiere suplimentară între deformarea cinetică (sindromul Pisa) și deformarea statică (scolioza), aceasta din urmă fiind diagnosticată atunci când există o flexie laterală concomitentă cu o rotație vertebrală cu un unghi Cobb de  $10^\circ$  în plan coronar. Respectiv, confirmarea radiologică în picioare și în poziție supină este necesară pentru diagnosticul diferențial al sindromului Pisa. Totuși, criteriile de diagnostic propuse de  $10^\circ$  sau  $15^\circ$  de flexie laterală a trunchiului ar putea avea o sensibilitate scăzută, deoarece sunt excluși pacienții cu o flexie mai mică care ar putea evolua spre sindromul Pisa clinic detectabil.

Absența unui consens privind criteriile de diagnostic și definire a sindromului Pisa contribuie la prevalența incoerentă a cazurilor, cuprinsă între 1,9% și 9,1% [4, 105, 117]. Aceste discrepanțe se explică de asemenea prin includerea în unele studii a scoliozei, sindromului Pisa, a unor forme de parkinsonism, altele decât BP și prin mărimea mică a eșantionului de subiecți examinați. Două studii mari italiene au evaluat prevalența sindromului Pisa în BP. Bonanni și colegii [117] au găsit rata prevalenței de 1,9% la o populație de 1400 de pacienți cu BP și parkinsonism folosind criteriul de flexie laterală a trunchiului de  $15^\circ$ . Într-un studiu transversal multicentric pe 1631 de pacienți consecutivi cu BP, Tinazzi și colegii [118] au raportat o prevalență a sindromului Pisa de 8,8% utilizând criteriile de flexie laterală de  $10^\circ$ .

Sindromul Pisa poate apărea și la pacienții afectați de forme atipice de parkinsonism, în special MSA [110]. Mai mult decât atât, anomaliile posturale, inclusiv sindromul Pisa, sunt acum recunoscute ca indicatori potențiali ai MSA. Într-un studiu multicentric realizat de grupul european de studii MSA [119], sindromul Pisa a fost găsit la 42% din 57 de pacienți cu MSA cu fenotip predominant parkinsonian comparativ cu 2,5% din 116 pacienți cu BP.

La fel ca și în cazul camptocormiei, patogenia sindromului Pisa în BP nu este înțeleasă clar cu toate că au fost propuse câteva mecanisme. Mecanismele care stau la baza sindromului Pisa sunt probabil multifactoriale și diferă în funcție de boala asociată. La pacienții non-parkinsonieni, debutul subacut al sindromului Pisa a fost asociat cu administrarea sau modificările de doză de antipsihotice tipice, și atipice, alte medicamente psihotrope ca antidepressive, inhibitori de colinesterază, și chiar și antiemetice [120, 121]. Cele mai multe dintre aceste studii au fost raportări ale unor cazuri anecdotice fără a discuta despre

parkinsonismul indus medicamentos. La pacienții parkinsonieni, sindromul Pisa a fost asociat cu inițierea sau modificarea dozei de agoniști de dopamină, variației regimului de *L-DOPA* și adăugarea de *Rasagilină* și inhibitori COMT la tratamentul cu *L-DOPA* [122]. În consecință, s-a estimat că un dezechilibru colinergic - dopaminergic este implicat în dezvoltarea sindromului Pisa indus de medicamente. Terapia de substituție cu dopamină ar putea promova dezvoltarea sindromului Pisa la pacienții predispuși prin amorsarea circuitului ganglionilor bazali. Amorsarea este o apariție farmacologică după denervarea căii nigrostriatale (cum este BP) asociată cu sensibilizarea receptorilor dopaminergici. Cu toate acestea, simptomele axiale din BP răspund slab la tratamentul dopaminergic, ceea ce sugerează că o degradare a altor sisteme de neurotransmițători ar putea juca un rol în dezvoltarea flexiei laterale a trunchiului. În afară de disfuncția neurotransmițătorilor, sindromul Pisa ar putea fi explicat prin disfuncția sistemelor de control postural care mențin echilibrul și orientarea ca răspuns la perturbarea internă și externă și necesită o interacțiune complexă între sistemele motorii, senzoriale și cognitive [142].

Disfuncția motorie, inclusiv bradikinezia, rigiditatea și instabilitatea posturală, sunt cele mai frecvente caracteristici ale parkinsonismului, iar asimetria corporală asociată poate predispute pacienții la flexia laterală a trunchiului. Ganglionii bazali par să aibă un rol primordial în patogeneza sindromului Pisa, așa cum sugerează observarea flexiei laterale a trunchiului contralateral părții de subtalantomie sau palidotomie unilaterală stereotactică [124]. Cu toate acestea, după cum s-a menționat mai sus, la pacienții cu sindrom Pisa, nu există o lateralitate clară, deoarece flexia poate fi de partea cea mai afectată de BP, sau invers, ceea ce sugerează contribuția altor factori decât asimetria ganglionilor bazali în dezvoltarea sindromului Pisa. Disfuncția sistemelor senzoriale și somatosenzoriale (adică a sistemelor vizuale și vestibulare) și contribuția acestora la controlul postural a fost investigată anterior la pacienții cu BP fără sindromul Pisa cu rezultate neconcludente. Pacienți cu BP nu sunt predispuși să-și controleze corect orientarea posturală pe baza informațiilor senzoriale din mușchi și articulații, ceea ce sugerează că o deficiență în procesarea informațiilor proprioceptive ar putea contribui la o integrare slabă a semnalului în controlul posturii. Mai mult, pacienții cu BP și sindromul Pisa au mai multe dificultăți în realizarea unei alinieri posturale gravitaționale și au o viteză mai mare de balansare a corpului decât pacienții fără sindromul Pisa [125]. Există dovezi care sugerează o legătură între disfuncția vestibulară și flexia laterală a trunchiului [126]. Este posibil că pe măsură ce boala progresează și deficitul vestibular să crească odată cu dezvoltarea deficiențelor proprioceptive, respectiv apare o reevaluare adaptivă a aportului senzorial care duce la flexia laterală a trunchiului. Deși aceste

informații sugerează o legătură între eșecul integrării senzoriale și motorii și anomaliile posturale, rolul disfuncțiilor proprioceptive și vestibulare și contribuția lor la patogeniza sindromului Pisa trebuie să fie validate în continuare în contextul populațiilor mai mari de studiu. Alterările în percepția alinierii posturale și a anomaliilor în percepția vizuală subiectivă a verticalității au fost, de asemenea, raportate la pacienții cu BP și sindromul Pisa și ar putea contribui la deformarea posturală [4, 118, 121]. Indiferent dacă aceste modificări sunt rezultatul integrării defectuoase a aportului somatosenzorial și vestibular sau secundar cogniției și a schemei corporale spațiale anormale, ele trebuie investigate în continuare. Controlul postural necesită interacțiuni complexe motorii - cognitive, care se bazează pe resurse atenționale ridicate și funcții executive păstrate, însă, până în prezent, puține studii au investigat asocierea dintre deficiențele cognitive și deformările posturale la pacienții cu BP. Într-un eșantion mic de pacienți cu BP, a fost înregistrată funcția executivă afectată, la cei cu sindrom Pisa în comparație cu cei fără sindrom Pisa [127]. Un alt studiu a investigat funcția cognitivă la pacienții cu BP cu și fără sindromul Pisa [128]. La pacienții cu sindrom Pisa s-au înregistrat scăderea semnificativă a sarcinilor specifice explorării funcțiilor executive (atenție, control inhibitor și întârziere în memorizarea verbală) și funcții vizospațiale perceptive decât pacienții cu BP fără deformări posturale. Deoarece sindromul Pisa a fost raportat în cazuri mai severe de BP, este posibil că pe măsură ce boala progresează, disfuncția cognitivă devine mai severă, ceea ce contribuie la dezvoltarea sindromului Pisa. Sindromul Pisa a fost interpretat de unii investigatori drept variantă de o postură distonică în baza a două motive. În primul rând grație înregistrărilor EMG, care au constatat o activitate tonică fie în mușchii paraspinali, fie în mușchii oblici abdominali ipsilaterali, și în al doilea rând datorită ameliorării stării pacienților după administrarea toxinei botulinice de tip A în mușchii paraspinali [117]. Cu toate acestea, ipoteza posturii distonice a fost criticată din cauza absenței caracteristicilor clinice ale distoniei, cum ar fi “*overflow*”-ul, poziția răsucită și efectele compensatorii ale trucurilor senzoriale la pacienții cu sindrom Pisa [118].

Sindromul Pisa se poate dezvolta cronic, cu debut subtil și progresie treptată, sau acut, cu agravare rapidă pe parcursul câtorva luni [4, 118]. Respectiv, sindromului Pisa a fost clasificat în funcție de modelul de debut, adică timpul necesar dezvoltării: acut (<1 lună), subcronic ( $\geq 1$  lună și <3 luni) și cronic ( $\geq 3$  luni). Folosind aceste definiții, Tinazzi și colegii [118] au descoperit că majoritatea pacienților din cohorta lor au dezvoltat sindromul Pisa cronic. În formele cronice ale sindromului Pisa, poate apărea un ușor comportament de înclinare, reversibil, atunci când pacientul este pe șezut sau în timpul mersului, precedând apariția ulterioară a sindromului Pisa clinic definit. La acest moment pacienții nu se percep adesea că



sunt aplecați într-o parte. În astfel de cazuri, evoluția sindromului este lentă, iar factorii cauzali sunt dificili de a fi detectați. Deși debutul acut este mai probabil asociat cu expunerea la medicamente, nu există date disponibile pentru justificarea acestui fapt. În singurul studiu care a explorat în mod sistematic prevalența sindromului Pisa indus medicamentos, doar 15% dintre pacienții cu BP au dezvoltat sindromul Pisa după modificări ale regimului administrării de medicamente, în timp ce în restul în 85% din cazuri, indiferent dacă debutul sindromului a fost acut, subcronic sau cronic, nu a fost observată nicio corelație cu expunerea la medicamente [105].

Sindromul Pisa medicamentos indus în BP poate apărea dintr-o creștere a dozei de medicamente dopaminergice sau s-ar putea datora dozei insuficiente de tratament antiparkinsonian. În această privință, aproape toate medicamentele dopaminergice, inclusiv L-DOPA, inhibitori de monoaminoxidază (MAO-I), inhibitori de cateol-O-metiltransferază (COMT) și agoniștii dopaminei, au fost asociați cu apariția sindromului Pisa, fără o conexiune clară între tipul de utilizare a medicamentului și modelul debutului clinic [114, 129]. Tinazzi și colegii [118] au raportat că pacienții cu sindrom Pisa din cohorta studiată de ei au primit doze mai mari de L-DOPA zilnică decât pacienții fără sindrom Pisa și au fost mai susceptibili la tratamentul cu o combinație de agoniști și dopamină; cu toate acestea, sunt necesare studii longitudinale pentru a confirma această asociere în patogenia tulburărilor de postură. Sindromul Pisa acut, cu o relație temporală strânsă de expunere la medicamente și ameliorare tranzitorie după un truc senzorial a fost descris la pacienții cu BP, fiind probabil asociat cu o etiologia distonică a sindromului la unii dintre ei [130].

Deși majoritatea pacienților cu BP și sindrom Pisa au tendința să se aplece spre partea corpului care este mai puțin afectată de BP, un studiu din 2015 [118] a raportat că nu există nicio diferență de îndoire între părțile ipsilaterale și contralaterale, iar alți autori au raportat flexia laterală chiar și în absența unei asimetrii clare a semnelor parkinsoniene [4]. În cele din urmă, a fost descris chiar și un comportament de aplecare recurent și alternativ către ambele părți (*semnul metronomului*) [131].

Pacienții cu sindrom Pisa sunt, de obicei, mai în vârstă, au o durată de boală substanțial mai lungă, mai severă, măsurată conform scalei H&Y și o calitate a vieții mai proastă în comparație cu pacienții fără sindromul Pisa [118]. Vitale și colegii [122] au raportat un număr semnificativ de pacienți cu BP care au avut asocierea sindromului Pisa cu alterarea atenției și disfuncția vizual-percepțională. Instalarea altor afecțiuni medicale, cum ar fi osteoporoza și artroza cu un indice de masă corporală mai scăzut ar putea crește riscul de a dezvolta sindromul Pisa, în timp ce sexul feminin scade riscul de a avea sindromul Pisa sever exprimat [105].

Uneori, pacienții cu sindrom Pisa acuză dureri de spate moderate până la severe, indiferent de gravitatea flexiei laterale a trunchiului și a debutului clinic [117]. În cele din urmă, pacienții cu BP și sindromul Pisa sunt mai predispuși la căderi decât pacienții cu BP care nu au acest sindrom. Sindromul Pisa poate apărea concomitent cu alte anomalii posturale ca camptocormia sau antecollisul [4]. Pe măsură ce parkinsonismul progresează, iar deformările posturale devin din ce în ce mai severe, modificările patologice ale țesuturilor moi promovează trecerea de la manifestările clinice reversibile la un sindrom postural permanent, ceea ce la rândul său duce la dispnee, exacerbarea durerii și tulburări de echilibru static și dinamic [121].

### **1.3. Opțiuni pentru tratamentul prin stimulare cerebrală profundă a înghețării mersului și tulburărilor de postură**

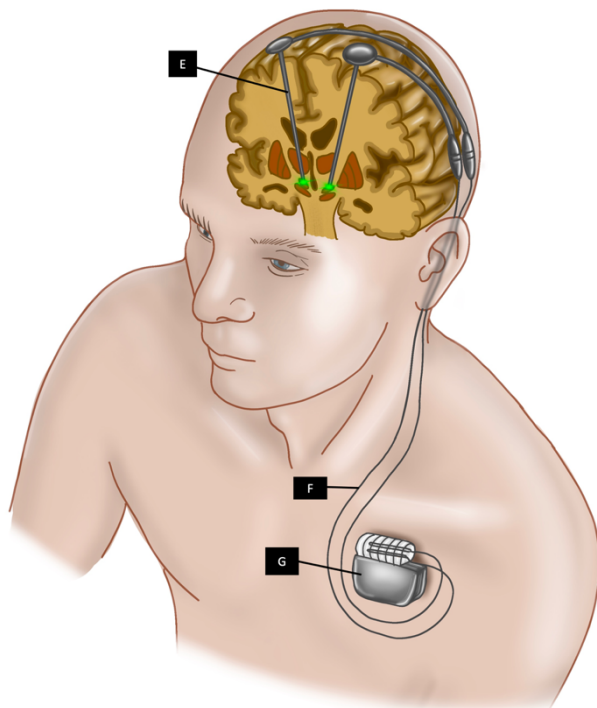
BP este tratată de obicei cu medicamente care cresc producerea, transmiterea și recepționarea dopaminei. Pentru majoritatea pacienților agenții pe bază de *L-DOPA* sunt, în general, de primă linie [132]. Deși aceste medicamente sunt eficiente la majoritatea pacienților cu BP, răspunsul la acțiunea lor începe să scadă cu timpul sau beneficiul este diminuat din cauza efectelor secundare intolerabile asociate cu creșterea cerințe de dozare.

În timp ce strategiile medicale ne invazive sunt eficiente la mulți pacienți, alții au complicații motorii severe și refractare, ceea ce determină elaborarea unor metode noi de tratament. Stimularea cerebrală profundă [133] este procedura chirurgicală cel mai frecvent efectuată pentru tratamentul complicațiilor motorii în BP (Figura 1.2.) [14].

Deși intervenția *DBS* a fost considerată inițial tratament de alternativă pentru pacienții cu BP severă, dovezi științifice recente sugerează că operația ar trebui să fie efectuată relativ timpuriu în cursul bolii. Astfel, sistemul Medtronic *DBS* este acum aprobat de FDA pentru pacienții care au simptome de 4 ani și complicații motorii care nu pot fi controlate medicamentos în rând cu pacienții cu BP cu durată mai lungă. *DBS* este o terapie complexă, succesul căreia depinde de selecția candidaților potriviți pentru operație, plasarea optimă a electrodului stimulant și ajustarea corespunzătoare postoperatorie a parametrilor de stimulare și a medicamentelor antiparkinsoniene. Eșecurile terapeutice sau efectele adverse pot fi asociate cu gestionarea necorespunzătoare a oricăruia dintre acești factori [134].

Simptomele cardinale ale BP, precum rigiditatea, tremorul și bradikinezia, răspund aproape întotdeauna la dopamină și, prin urmare, au un răspuns bun la intervenția chirurgicală. În același timp, tulburările de mers și postură sunt simptome clinice mai complicate în aspectul tuturor modalităților de tratament. Conform publicațiilor mai vechi,

lungimea pasului și viteza mersului se îmbunătățesc la aplicarea *DBS*, pe când înghețarea mersului rămâne rezistentă la ea [134, 135]. Dovezi mai recente sugerează că *DBS* de înaltă frecvență poate agrava înghețarea mersului, în timp ce *DBS* cu frecvență joasă (60 Hz) o îmbunătățește [20, 136].



**Figura 1.2. Schema generală a metodei *DBS*. Electrocul pentru stimulare [E] este implantat fie în nucleul subțalamic, sau în segmentul intern al globului palid. Electrocul se implantează prin trepanarea craniului. Atașat la electrod este un fir de legătură [F], care este tunelat sub pielea scalpului și a gâtului către peretele toracic anterior, unde este conectat la un generator de impulsuri [G].**

Alți autori au constatat că pacienții ale căror simptome de mers răspund la medicamente se vor îmbunătăți, în general, cu stimularea, deși subiectul rămâne controversat [136, 137]. Totuși, opinia generală rămâne a fi că *DBS* va fi efectivă atunci când pacientul răspunde la medicație. Pentru tulburările de postură, însă, referințe asemănătoare în literatura de specialitate nu avem.

Pe măsură ce boala progresează, înghețarea mersului devine treptat un simptom rezistent la dopamină, astfel răspunsul la L-Dopa este adesea parțial [8]. Prin urmare, înghețarea mersului poate fi separată ÎM-OFF, ameliorată de L-dopa și ÎM-ON, o variantă mai severă, rezistentă la L-Dopa. Stimularea cerebrală profundă a nucleului subțalamic (STN-DBS) este un al doilea tratament pentru simptomele motorii ale BP, care este, de asemenea,

controversat pentru înghețarea mersului [9]. STN-DBS este un tratament bazat pe dovezi pentru pacienții cu BP în stadiu avansat și pentru pacienții aflați într-un stadiu incipient care prezintă fluctuații motorii și diskinezii [1,2]. Unul dintre cele mai importante criteriile de eligibilitate pentru intervenția DBS implică un răspuns pozitiv la L-dopa cuantificat prin îmbunătățirea scorului motor UPDRS III cu 33% pentru pacienții în stadiu avansat [3-5] sau 50% pentru pacienții în stadiu incipient [6].

O meta-analiză a concluzionat o îmbunătățire robustă a înghețării mersului până la 4 ani [10]. Unele studii nu raportează niciun efect sau menționează că STN-DBS ar putea chiar induce înghețarea mersului [11-14], în timp ce alte studii raportează o ameliorare cu L-Dopa, dar nu și cu STN-DBS [15]. Din datele cunoscute la moment, există doar un mic studiu prospectiv STN-DBS cu accent special pe înghețarea mersului, care include un grup de control ne-randomizat cu pacienți cu BP avansată care primesc tratament medicamentos. Rezultatul a fost o reducere a înghețării mersului care a fost menținută până la 12 luni. Cu toate acestea, unele studii și rapoarte anecdotale au constatat o agravare a înghețării mersului în cazul STN-DBS de înaltă frecvență, în special în cazul stimulării cronice după mai mulți ani. Au fost investigate abordări alternative a STN-DBS pentru a diminua înghețarea mersului, cum ar fi stimularea de 60 Hz, programarea asimetrică, direcționarea nucleului pedunculopontin, sau stimularea simultană a STN și a SN vecin, care au dat rezultate oarecum contradictorii sau preliminare. Aceste rezultate se pot datora unor populații diferite de pacienți, dar având în vedere aceste rezultate controversate, o analiză mai detaliată a înghețării mersului ar putea ajuta la rezolvarea acestei probleme. De asemenea, nu este clar dacă pacienții cu o îmbunătățire parțială a ÎM cu L-Dopa pot beneficia de stimulare. În concluzie, rămâne până în prezent neclar dacă STN-DBS are vreun efect negativ sau pozitiv asupra fenomenului clinic al înghețării mersului.

Deoarece înghețarea mersului se poate număra printre cele mai deranjante simptome pentru pacienți, predictibilitatea răspunsului individual pentru fiecare pacient ar fi utilă pentru consilierea pacienților pre-operator. Astfel de încercări de a prezice răspunsul la DBS au fost abordate cu ajutorul metodelor imagistice, astfel că într-o cohortă mare de pacienți tratați cu STN-DBS, s-a constatat că un volum mai mic al putamenului a fost asociat cu înghețarea mersului, iar localizarea electrodului de stimulare în nucleul subtalamic a fost predictivă pentru un răspuns bun la STN-DBS [7]. Într-o altă cohortă de pacienți tineri cu BP, nivelul de Abeta42 a fost asociat cu înghețarea mersului [8]. Totuși, ar fi binevenite măsuri clinice care să permită prognosticul înghețarea mersului. Acest subiect este abordat câteva lucrări, care au raportat răspunsul înghețării mersului în diferite grupuri de pacienți. Cu toate că primele studii au

raportat doar răspunsuri mixte ale înghețării mersului [9,10] sau chiar au constatat că înghețarea mersului este un eveniment advers al intervenției de stimulare [11], luarea deciziilor clinice a abordat subiectul prin separarea preoperatorie a înghețării mersului în ÎM-OFF (ÎM care răspunde la L-dopa) și ÎM-ON (ÎM care nu răspunde la L-dopa). Astfel, a apărut un consens larg conform căruia subiecții cu înghețarea a mersului care răspund la L-dopa pot avea o îmbunătățire a acestui fenomen post-operator, dar subiecții cu ÎM-ON nu. Totuși, aceste studii au măsurat înghețarea mersului cu itemul nr. 14 din scala UPDRS II [12,13], care adresează înghețarea mersului așa cum a fost raportat de pacient în timpul unui interviu [14,15]. Alte studii au folosit un protocol standardizat cu o probă de mers și au numărat numărul de episoade înainte și după operație [9]. În ultimele lucrări, au fost propuse diferite scale de evaluare a înghețării mersului în funcție de procentul de timp petrecut înghețat în timpul episoadelor de înghețarea mersului [16,17]. Lucrarea de față utilizează informațiile din efectuarea L-dopa testului înregistrat video pentru a prezice rezultatul înghețării mersului după STN-DBS. Aceasta permite ca testele standard care sunt utilizate în mod obișnuit pentru evaluarea preoperatorie a pacienților să fie folosite pentru a prezice răspunsul post-operator la STN-DBS. Rezultatele actuale pot servi drept model pentru testarea prospectivă a acestui predictor.

În timpul Primului Război Mondial, Rosanoff-Saloff și Souques au descris un soldat francez care a fost diagnosticat cu camptocormie dureroasă cu o flexie toracolombară de 90° din cauza unei tulburări de conversie, simptomele au fost îmbunătățite prin aplicarea unui corset de ipsos [138]. Ulterior, a existat un studiu de caz al unui pacient cu BP care a dezvoltat camptocormie rezistentă la tratamentul dopaminergic. Camptocormia lui a dispărut în totalitate, în timp ce pacientul purta un rucsac cu o greutate de 6 kg și a recidivat după ce rucsacul a fost îndepărtat [139]. O altă manevră care a fost raportată pentru a atenua camptocormia a fost folosirea unui mergător cu cadru înalt, cu sprijin pentru antebraț [140]. Folosind mergătorul cu cadrul înalt, trei pacienți cu BP și-au îmbunătățit distanțele de mers, de asemenea s-a redus gradul de camptocormie și au diminuat durerile de spate. Cu toate acestea dovada purtării unui corset, a unui rucsac cu greutate sau a utilizării unui mergător cu cadru înalt, cu sprijin pentru antebraț a fost raportată doar în câteva cazuri. Într-un studiu prospectiv cu 15 pacienți camptocormici care au folosit o orteză toraco-pelvică și un program de fizioterapie (2 din 15 pacienți au fost diagnosticați cu BP), autorii au arătat că orteza a ameliorat durerea și calitatea vieții [141]. Scorurile durerii medii au fost reduse cu 69% și 70% în zilele 30 și 90, respectiv, în comparație cu ziua 0. Dovezile actuale dintr-o meta-analiză au arătat că fizioterapia ar putea îmbunătăți simptomele motorii, în special mersul și echilibrul, la

pacienții cu BP [13]. Cu toate acestea, nu există dovezi puternice privind eficacitatea fizioterapiei pentru anomalii posturale la pacienții cu BP.

Eficacitatea levodopei pentru ameliorarea simptomelor camptocormice este incertă. Rapoartele au indicat că *L-DOPA* ar putea atenua simptomele camptocormice în unele cazuri de distonie responsivă la *L-DOPA* [65, 72], și atrofie multisistemică [142]. Cu toate acestea, pentru BP, efectul levodopei pentru reducerea simptomelor camptocormice rămâne imprevizibil. Bloch et al [64] au raportat că aproximativ 20% dintre pacienții cu BP cu camptocormie beneficiază din administrarea levodopei. Nu sunt raportate alte medicamente dopaminergice care ar îmbunătăți simptomele camptocormice la pacienții cu BP. Au fost decepționante și utilizările altor medicamente antidistonice orale și antispasmodice, dintre care *Trihexifenidilul*, *Baclofenul*, *Amantadina*, *Biperidenul*, *Tetrabenazina*, *Clonazepamul* și *Bromazepamul*. Injecțiile cu toxină botulinică (BoNT) și lidocaină de asemenea au fost testate în tratamentul camptocormiei. Două studii au utilizat injecția BoNT ghidată cu ultrasunet, un studiu a utilizat injecția BoNT ghidată cu CT și un studiu a utilizat o tehnică de injecție oarbă [143–145]. Mușchiul *rectus abdominis* și mușchii iliopsoas au fost principalii mușchi injectați. Însă până la urmă, eficacitatea injecției de BoNT este controversată. Un alt agent injectabil investigat a fost lidocaina. Furusawa et al [146] au efectuat un studiu folosind 50 mg lidocaină 1%, care a fost injectată bilateral în mușchii oblici externi abdominali sub ghidare cu ultrasunet pentru a trata 12 pacienți cu BP cu camptocormie superioară. Rezultatul a arătat că opt pacienți au dezvoltat o îmbunătățire semnificativă a posturii după o singură injecție concomitent cu procedurile de reabilitare. Cu toate acestea, efectul pozitiv a durat câteva zile. Intervenția repetată a produs îmbunătățiri pe termen lung la nouă pacienți, în timp ce opt dintre acești pacienți au manifestat un efect de durată în perioada de urmărire de 90 de zile. În pofida acestor date încurajatoare, rezultatele trebuie reproduse într-un studiu randomizat care să implice o populație mai mare.

Abordările chirurgicale pentru tratarea simptomelor camptocormice în BP sunt: corecția chirurgicală ortopedică, palidotomia și *DBS* care vizează STN și GPi. Pentru corecția chirurgicală ortopedică, toate comunicările au arătat un anumit beneficiu al intervenției chirurgicale în ceea ce privește reducerea durerii și corecția posturală comparativ cu stadiul preoperator [147, 148]. Doar un singur raport a arătat rezultate excelente, iar beneficiile au fost menținute la cel puțin 29 de luni după operație [147]. Cu toate acestea, procedura chirurgicală este foarte complicată la toți pacienții. În ceea ce privește palidotomia, există descrierea cazului unui pacient cu BP care a primit o palidotomie unilaterală pe partea dreaptă la 2 ani de la debutul camptocormiei, care i-a îmbunătățit semnificativ postura și mersul [142]. Pacientul a

raportat că beneficiile pallidotomiei s-au produs imediat după operație și au durat cel puțin 6 luni. După cum am descris mai sus, în prezent *DBS* este o opțiune pentru a trata simptomele BP dar și a diferitelor tipuri de distonie. Cu toate acestea, nu există dovezi solide că *DBS* este un tratament eficient pentru camptocormie. În BP cu camptocormie, au fost utilizate ambele *STN-DBS* [78, 149–152] și *GPI-DBS* [87, 150].

Managementul sindromului Pisa reprezintă o provocare clinică în principal din cauza absenței unor studii de înaltă calitate, special concepute care ar fi abordat acest sindrom. În baza datelor disponibile, revizuirea și ajustarea medicamentelor folosite pentru BP pot fi considerate intervenții de primă linie. Totuși literatura de specialitate rămâne neconcludentă la acest capitol și nu se pot face recomandări definitive pentru careva strategii de tratament.

Atunci când se iau în considerare opțiunile de tratament pentru sindromul Pisa, primul pas constă în caracterizarea debutului și progresiei acestuia (acut, subacut sau cronic) în raport cu regimul de tratament antiparkinsonian al pacientului. Astfel, sindromul Pisa a fost asociat cu inițierea și modificările de doză ale agonștilor dopaminei, levodopei, precum și adăugarea inhibitorilor de MAO și COMT [105, 120, 124, 153]. O relație temporală strânsă între apariția sindromului Pisa și modificarea terapiei dopaminergice ar putea permite identificarea timpurie a medicamentului, retragerea lui promptă sau ajustarea dozei (opțiune de tratament de primă linie). Există câteva studii în care s-a raportat reducerea manifestării sindromului Pisa după întreruperea sau diminuarea dozei medicamentelor antiparkinsonice administrate înainte de debutul sindromului [120, 154]. Date privind riscul asociat dezvoltării sindromului Pisa pentru medicamente antiparkinsoniane nu sunt publicate, astfel încât careva speculații referitoare la acest subiect nu pot avea loc. Cu toate acestea, sindromul Pisa a fost observat în perioade OFF (atunci când tratamentul este mai puțin eficient) la doi pacienți cu boala Parkinson și fluctuații motorii, și care s-a redus după o creștere a dozei de *L-DOPA* [154]. În aceste cazuri, flexia laterală a trunchiului ar fi comună cu deteriorarea stării motorii la sfârșitul dozei sau cu distonie în perioada OFF, ceea ce sugerează că sindromul Pisa ar putea fi asociat cu deficiența de dopamină striatală sau cu un dezechilibru în sistemele dopaminergice – colinergice.

Reieșind din presupunerea că sindromul Pisa la pacienții cu BP s-ar putea datora distoniei mușchilor parapinali, a fost utilizat tratamentul cu toxină botulinică, care nu a arătat rezultatele concludente. Bonanni și colegii [117] au efectuat un studiu randomizat, dublu-*orb*, *cross-over*, controlat cu placebo într-o mică cohortă mică de pacienți cu BP și sindromul Pisa; ei au descoperit că injecția de toxină botulinică A în mușchii parapinali din partea flexiei trunchiului a dus la o îmbunătățire a încovoierii laterale cu 50–87,5% la șase din nouă pacienți [155]. Cu toate acestea, motivul beneficiului la unii pacienți și eșecul la alți pacienți nu este

clar. Recent, într-un studiu mic randomizat placebo controlat s-a constatat că injecția toxinei botulinice A în mușchii hiperactivi ai trunchiului îmbunătățește eficacitatea reabilitării la o serie de pacienți cu boala Parkinson și sindromul Pisa [155]. În concordanță cu acest lucru, Dupeyron și colegii [156] au raportat rezolvarea completă a posturii anormale după injectarea toxinei botulinice A în mușchii hipertractivi *quadratus lumborum* pe partea aplecată la un pacient cu BP. Nu au fost efectuate încă studii clinice care să evalueze abordările de tratament farmacologic pentru fenomenul durerii în sindromul Pisa.

Doar două studii mici au evaluat eficacitatea tratamentului non-farmacologic, adică reabilitarea pentru sindromul Pisa în BP. Constatările au fost inconsecvente și sunt necesare studii suplimentare care să evalueze efectele pe termen lung. Primul studiu a fost un studiu deschis, incluzând un grup de 22 de pacienți cu BP cu flexia laterală a trunchiului și un grup de control de 22 de pacienți cu BP fără exonerare laterală a trunchiului, potriviți pentru vârstă, durată și gravitate a bolii. Intervenția a constat într-un program de reabilitare de 4 săptămâni, special destinat să reducă rigiditatea și să îmbunătățească flexibilitatea și mobilitatea trunchiului. Pacienții au demonstrat o reducere semnificativă a flexiei laterale a trunchiului, menținută până la 6 luni de la încheierea programului de reabilitare [157]. O echipă din Italia [158] a desfășurat un studiu în care a fost evaluată eficacitatea unui program de patru săptămâni, care consta din stimularea proprioceptivă și tactilă, combinată cu întinderea și reeducarea posturală la 13 pacienți cu BP și anomalii posturale ale trunchiului. Șase din 13 pacienți tratați au beneficiat, de asemenea, de o tapetare kinesiologică a mușchilor trunchiului în calitate de tratament suplimentar. La sfârșitul programului, pacienții tratați au avut o îmbunătățire substanțială, dar nu de durată, a încovoierii laterale; nu s-a produs nicio diferență între pacienții care au primit reabilitare combinată cu tapetarea kinesiologică și pacienții care au primit doar reabilitare.

Puține studii au evaluat în mod specific efectele *DBS* asupra flexiei laterale a trunchiului. Studiile disponibile sunt în principal serii de cazuri sau rapoarte de caz, iar rezultatele au fost neconcludente. Într-un studiu retrospectiv a zece pacienți cu BP care au prezentat simptomele sindromului Pisa în perioade ON (perioadă când simptomele parkinsoniene sunt controlate în mod adecvat cu medicamente), a fost evaluată eficacitatea *STN-DBS* în reducerea tulburărilor posturale [159]. Investigatorii au raportat o îmbunătățire substanțială a posturii pacienților care aveau sindromul Pisa de grad ușor până la moderat; rezultate mai puțin consistente au avut loc la pacienții cu flexie laterală severă; unii pacienți nu au profitat de nicio îmbunătățire. Două studii au raportat un efect benefic al *DBS* al nucleului pedunculopontin la pacienții cu sindrom Pisa [160, 161]. Cu toate acestea, acest beneficiu a



fost observat doar la o evaluare de 6 luni de monitorizare și nu s-a menținut de-a lungul timpului. În baza doar a câtorva studii realizate, nu este posibil a se stabili dacă *DBS* are un efect direct asupra sindromului Pisa sau dacă eventualele efecte pozitive asociate cu *DBS* sunt rezultatul modificărilor post-chirurgicale a regimului de medicamente dopaminergice. Mai mult decât atât, în afară de rolul său neconcludent în managementul sindromului Pisa, s-a sugerat că în unele cazuri anume chirurgia BP ar fi responsabilă de apariția acestui sindrom. În cele din urmă, chirurgia de realiniere a coloanei vertebrale poate fi necesară în cazurile severe de sindrom Pisa asociate cu fracturi compresive, osteonecroză, dureri radiculare și de spate intractabile. Chirurgia coloanei vertebrale la pacienții cu BP este dificilă din cauza complicațiilor care apar în mod inevitabil; și anume, complicațiile legate de fuziune, infecție și nevoia de reoperare pentru cifoza progresivă sau instabilitatea segmentară a coloanei vertebrale. În special, dezechilibrul sagital postoperator ar reprezenta unul dintre principalii factori responsabili de eșec și necesită intervenției chirurgicale de revizuire. Factorii de risc pentru complicațiile chirurgicale includ BP avansată, dizabilitatea severă și starea funcțională precară [160].

#### **Concluzii:**

1. Înghețarea mersului este un simptom comun și invalidant al bolii Parkinson, dar mecanismele și tratamentele înghețării mersului rămân mari provocări pentru clinicieni și cercetători.
2. Evaluarea și clasificarea înghețării mersului este dificilă deoarece este un fenomen variabil și dificil de evocat în condiții clinice. Cele mai frecvente teste de evocare a înghețării mersului includ întoarcerea la 180 de grade, inițierea mersului, apropierea de o destinație și spațiile deschise.
3. În majoritatea studiilor, înghețarea mersului a fost evaluat doar prin chestionare subiectivă. În al doilea rând, urmărirea nu a fost suficient de lungă pentru ca unii pacienți să dezvolte acest simptom până la sfârșitul studiului, astfel încât rămâne neclară prevalența acestuia și răspunsul la diferite tactici de tratament. În al treilea rând, majoritatea studiilor nu au diferențiat înghețarea mersului în "ON" și "OFF". Se consideră că înghețarea mersului are mecanisme diferite în stările de medicație și/sau stimulare "ON" și "OFF".
4. Cel mai important și utilizat predictor utilizat pentru estimarea efectului stimulării cerebrale profunde asupra simptomelor motorii ale bolii Parkinson este ameliorarea cu minim 30 % a scorului UPDRS III total în timpul testului cu levodopa efectuat

pre-operator, totuși acesta nu întotdeauna oferă un prognostic pentru evoluția înghețării mersului post SCP.

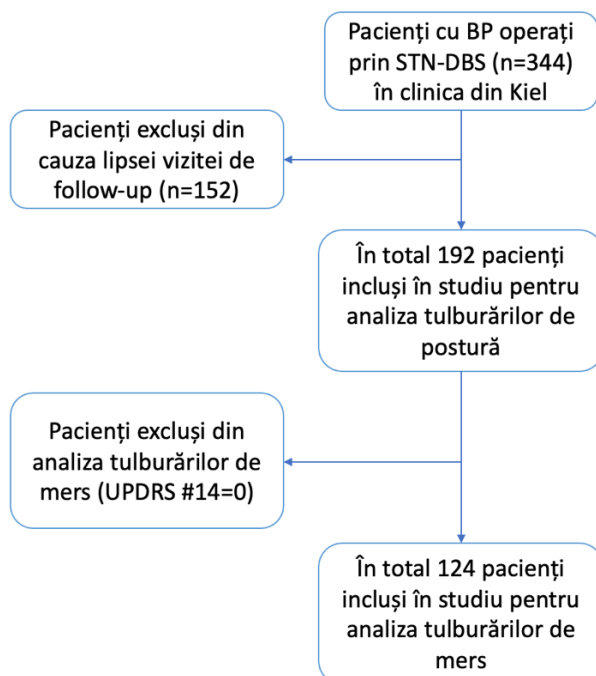
5. Pe parcursul progresării bolii Parkinson, tulburările de postură devin mai evidente și cresc riscul de căderi. În afară de postura aplecată cu flexia ușoară a umerilor și a genunchilor care este frecvent întâlnită, spectrul tulburărilor de postură cuprinde modificările de postură de tip camptocormie, o înclinare patologică nefixată în față, precum și sindromul Pisa, care reprezintă o flexie laterală marcată a trunchiului.
6. Literatura oferă date controversate despre efectul tratamentului atât medicamentos cât și chirurgical asupra înghețării mersului și tulburărilor de postură din motivul că încă nu există criterii clare de clasificare și cuantificare obiectivă, precum și evaluare în diferite condiții de tratament pe termen lung.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării

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 (Figura 2.3).



**Figura 2.3. Pacienți incluși în studiu.**

BP a fost diagnosticată de către medicul de familie pe baza prezenței bradikineziei și a cel puțin trei dintre celelalte caracteristici cardinale (adică tremor în repaus, rigiditate și

anomalii posturale sau de mers). Pacienții au fost apoi evaluați în ordine consecutivă de către un neurolog specializat în tulburări de mișcare și de către un alt specialist în tulburări de mișcare, care au pus diagnosticul în conformitate cu criteriile actuale. În cazul în care existau îndoieli sau dezacorduri între investigatori, pacientul a fost internat în spital pentru o evaluare clinică aprofundată și investigații suplimentare. Debutul bolii a fost definit la prima apariție a oricărui simptom motor, așa cum a fost raportat de pacient, de un membru al familiei sau de medicul de familie. În cazul oricărei îndoieli sau incertitudini, am adoptat o tehnică de reamintire adaptată la evenimentele majore din viața pacientului. Având în vedere numărul mediu relativ ridicat de urmași și nepoți, am folosit informațiile despre urmași pentru a investiga relația dintre anul debutului și fie reperatele preșcolare majore de dezvoltare a nepoților (de exemplu, nașterea, primii pași), fie alte evenimente semnificative din familie (de exemplu, nunta urmașilor). Debutul timpuriu a fost definit ca fiind vârsta la debut  $\leq 50$  de ani. Anamneza familială pentru boala Parkinson a fost limitată la rudele de gradul întâi.

Bilanțul clinic a inclus scala UPDRS de la partea I la partea IV și stadializarea Hoehn și Yahr (HY). Reperetele majore ale progresiei bolii au fost evaluate cu ajutorul itemilor UPDRS din partea I (psihoză, item 2 scor  $\geq 2$ ; depresie sau apatie, suma itemilor 3 + 4  $\geq 4$ ), partea II (disfagie, item 7 scor  $\geq 2$ ; căderi, item 13 scor  $\geq 2$ ) și partea III (instabilitate posturală, item 30 scor  $\geq 2$ ). Demența a fost diagnosticată în conformitate cu criteriile din Manualul de diagnostic și statistică, ediția a V-a (DSM-V). Fenotipul motor la prezentarea bolii a fost evaluat în starea "OFF". Testul cu levodopa a fost efectuat cu levodopa dispersabilă/benserazidă 100 mg + 50 mg, administrându-se o doză de levodopa de 150 mg sau 200 mg, în funcție de greutatea corporală ( $\leq$  sau  $>70$  kg, respectiv); toți pacienții au fost evaluați după întreruperea medicației (starea OFF) și la 30-45 de minute după administrarea de levodopa (starea ON). În cazul în care era necesar un tratament suplimentar, se putea adăuga încă 50 sau 100 mg de levodopa la fiecare dintre doze, după caz, pentru a obține un control adecvat al simptomelor motorii. La fiecare vizită, prezența fluctuațiilor motorii și a diskineziilor a fost evaluată prin reamintire și observare directă prelungită, iar ora primei apariții a acestora a fost înregistrată. Pacienții au fost observați timp de cel puțin 4 h după administrarea de levodopa dispersabilă/benserazidă pentru a monitoriza răspunsul motor. În caz de incertitudine fie cu privire la răspunsul la terapia cu levodopa, fie cu privire la prezența fluctuațiilor motorii sau a diskineziilor, pacienții au fost internați în spital. Între vizitele de urmărire efectuate cu înregistrarea video, toți pacienții au avut vizite la fiecare 3 luni pentru a revizui tolerabilitatea terapiei, apariția complicațiilor motorii.

Drept **criterii de includere** în cercetare au servit:

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 subthalamic.
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.

Drept **criterii de excludere** în cercetare au servit:

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.

## **2.2. Metode de evaluare a pacienților**

Pacienții ai căror simptome răspund la medicamentele dopaminergice dar nu sunt bine controlate sau pacienții care se confruntă cu perioade de agravare ON/OFF (așa numitele fluctuații motorii) sau care primesc doze maxime de levodopa au fost considerați candidați pentru tratamentul de stimularea cerebrală profundă. În majoritatea clinicilor nu există niciun criteriu de limitare a aplicării DBS în dependență de vârstă. Deciziile de tratament au fost determinate pe baza discuțiilor dintre pacient, familia acestuia și o echipă multidisciplinară, care include un neurolog, neurochirurg și alți specialiști (neuropsiholog, kinetoterapeut, îngrijitor). Cea mai importantă condiție în determinarea eligibilității pentru DBS este răspunsul pozitiv al pacientului la medicația dopaminergică. În general, simptomele care răspund la *L-DOPA* sau agoniști dopaminergici, de obicei sunt ameliorate și de intervenția chirurgicală.

Pentru a determina capacitatea de răspuns la medicamentele dopaminergice, am evaluat pacienții cu ajutorul scalei UPDRS, atunci când pacientul este atât în starea „OFF” (fără

medicament), cât și „ON” (cu medicament). Potrivit unui consens, o scădere cu 30% a UPDRS-III este considerată a fi suficientă pentru efectuarea intervenției chirurgicale. Tremorul este adesea bine controlat prin aplicarea stimulării, în timp ce în cazul utilizării L-DOPA cedează numai la doze foarte mari sau slab tolerate și, prin urmare, unii pacienții cu forma predominant tremorigenă a BP pot fi candidații de preferință pentru DBS, chiar și fără o scădere cu 30% a UPDRS-ului [162].

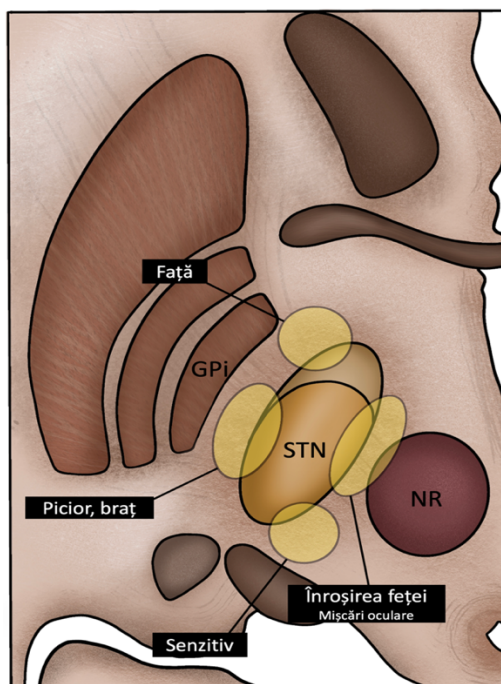
Toți pacienții au manifestat simptome de BP cu 4 ani înainte de operație, marea majoritate au manifestat boala timp de mai mulți ani. Singura contraindicație cu adevărat absolută a fost prezența simptomelor care nu răspund la echivalente de dopamină deoarece acesta este un semn distinctiv al sindroamelor parkinson-plus, cum ar fi atrofia multisistemică (MSA) și paralizia supranucleară progresivă (PSP).

Contraindicațiile relative pentru efectuarea intervenției au fost tulburările cognitive, comorbiditățile medicale și *fragilitatea* (engl., *frailty syndrome*). Toți pacienții au efectuat evaluări neuropsihologice preoperatorii pentru a identifica pacienții cu risc grav de declin cognitiv. Pacienții cu afecțiuni multiple au un curs post-operator mai dificil și prelungit și pot necesita terapie de reabilitare în spital. În mod deosebit, independent de fragilitate, nu considerăm vârsta o contraindicație, deoarece atât pacienții de vârstă tânără, cât și cei în vârstă pot fi fragili; astfel, este mai util să luăm în considerare fragilitatea decât vârsta. Acestea sunt contraindicații relative și nu absolute și ar trebui discutate cu pacientul și îngrijitorii săi ca parte a discuției consimțământului informat. Un aspect important în această discuție ar trebui să fie și lipsa altor opțiuni de tratament eficiente.

După ce s-a stabilit că un pacient este un candidat potrivit pentru DBS, am definit clar obiectivele intervenției chirurgicale. Cel mai important obiectiv este prelungirea perioadei „ON”, în care activitatea pacientului este una apropiată de cea sănătoasă. În același timp am informat pacienții că intervenția chirurgicală nu vindecă totalmente BP, boala va continua să progreseze și severitatea simptomelor motorii va crește inevitabil. Simptomele care nu răspund la dopamină, cum ar fi problemele cognitive și autonome, pot progresa mult mai semnificativ și contribui la o dizabilitate severă în cursul ulterior al bolii. În general, scopul tratamentului este de a trata simptomele sensibile la dopamină pentru o perioadă mai îndelungată, chiar dacă boala progresează. Cu toate acestea, pentru fiecare pacient am stabilit propriile sale obiective care le-am luat în considerare în planul chirurgical individual.

Toți candidații pentru tratament chirurgical au fost admiși pe o perioadă de 1-3 zile pre-operator în staționar pentru efectuarea evaluărilor neurologice utilizând scala UPDRS, scala Hoehn și Yahr, și alte chestionare. Cea mai importantă considerație în determinarea

candidatului pentru DBS era dacă simptomele pacientului răspundeau la medicația dopaminergică. Pentru aceasta, partea motorie a scalei UPDRS a fost video înregistrată pentru fiecare pacient în starea OFF-medicație și în starea ON-medicație apreciindu-se în așa mod răspunsul la L-DOPA. Planul de tratament a fost determinat pentru fiecare pacient în conformitate cu rezultatele acestor evaluări amănunțite și decis în consiliu cu participarea directorului Clinicii de Neurologie, directorul Clinicii de Neurochirurgie, medicul anesteziolog, neurolog, kinezoterapeut.



**Figura 2.4. Nucleul subtalamic. Efectele de stimulare în afara țintei pot oferi manifestări care ar ghida direcția de mișcare a electrodului spre țintă.**

### **Selecția pacienților pentru STN-DBS**

Indicația STN-DBS a fost BP idiopatică avansată cu cel puțin două caracteristici cardinale ale parkinsonismului (tremor, rigiditate și bradichinezie), un răspuns bun la L-DOPA, efecte secundare induse de medicamente, cum ar fi dischinezie, halucinație sau fluctuații motorii, și gestionarea nesatisfăcătoare a fluctuațiilor prin tratament medicamentos.

### **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) și tehnica de stimulare așa cum a fost descris anterior.

MER este un instrument important pentru chirurgia stereotactică și a jucat un rol esențial în dezvoltarea tratamentului chirurgical al tulburărilor de mișcare, unde eficacitatea clinică depinde în mod critic de țintirea intraoperatorie și respectiv stimularea terapeutică precisă. După ce a fost identificată o țintă stereotactică, am folosit un loc de intrare pe sutura coronală. De acolo ținta a fost confirmată folosind MER. Pe lângă confirmarea țintei, am desemnat 1-4 traiectorii satelit care înconjoară traiectoria centrală. MER are avantajul de a confirma locația STN, hotarele sale și structurile din vecinătate. MER este utilizat pentru a identifica neuronii kinestezici, care codifică mișcarea articulațiilor la nivelul membrelor afectate, precum și celulele responsabile de tremor.

STN este înconjurat de mai multe structuri elocvente, stimularea cărora poate oferi informații utile de localizare topografică (Figura 2.4.). Totodată neurochirurgii folosesc direcționarea pe coordonate dintr-o linie trasată între comisurile anterioară și posterioară (linia AC-PC). În general, STN este situat la 11-12 mm lateral, 3 mm posterior și 4 mm inferior de linia AC-PC [163]. Această abordare este verificată în timp, datează din timpurile neuroimagisticii avansate. Abordarea respectivă este în general combinată cu MER, deși poate fi combinată și cu măsurarea impedanței și macrostimularea pentru a confirma direcționarea [164].

O altă tehnică ghidată imagistic utilizează nucleul roșu (NR) ca referință internă pentru a identifica STN. STN este situat aproximativ 3 mm lateral față de NR. Direcționarea bazată pe RN s-a dovedit a fi superioară direcționării bazate pe coordonate și directe.

Respectiv, 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*.

### **Ajustarea parametrilor de stimulare STN-DBS**

Toți pacienții au încetat să utilizeze medicamentele antiparkinsoniene după efectuarea operației și o examinare a eficacității și a efectelor secundare ale celor patru contacte ale electrozilor a fost efectuată folosind un programator N'vision (Medtronic) sau o tabletă Boston Scientific pentru a selecta cel mai bun contact al electrozilor și setările electrice pentru



stimularea cronică efectuată de către neurolog în primele 3-5 zile după operație. După pornirea stimulării minime începând de la cel mai scăzut nivel în jurul valorii de 1,0 volți, medicamentul a fost apoi optimizat prin încercarea de a crește treptat doza la cererea pentru cea mai bună stare a funcțiilor motorii în armonie cu programarea *DBS*. Pacienții s-au prezentat la vizite de control la 3, 6, 12 luni și apoi anual după operație pentru evaluare conform aceluiași protocol care a fost folosit și înainte de operație.

Toți participanții au îndeplinit criteriile de diagnostic clinic pentru BP ale băncii de creiere a Societății britanice pentru BP. Au fost incluși pacienții cu HYS între 2 și 5. După ce și-au dat consimțământul în cunoștință de cauză, participanții au fost supuși unei baterii de evaluări, inclusiv măsuri obiective și auto-raportate ale afectării motorii și non-motorii conform scalei de evaluare UPDRS, care este scala de dizabilitate a bolii Parkinson UPDRS totală (*engl., Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Scala este formată din 42 itemi și este divizată în patru secțiuni:

- Secțiunea I: comportament, dispoziție
- Secțiunea II: activități de viață de zi cu zi
- Secțiunea III: examinarea motorie
- Secțiunea IV: complicații ale terapiei

Scala UPDRS desfășurată este prezentată în secțiunea Anexe, varianta în limba engleză. Scala nu este validată în limba română la momentul actual. Secțiunea motorie, UPDRS III, a fost video-înregistrată în toate cele 6 condiții medicale (ON-medicație/OFF-stimulare, ON-medicație/ON-stimulare, OFF-medicație/OFF-stimulare și OFF-medicație/ON-stimulare).

Datele demografice (vârsta, sexul, durata bolii, durata bolii până la intervenție ș.a.) la fel au fost colectate pentru toți pacienții.

Relevante pentru prezenta analiză, următoarele date privind măsurile de severitate a BP, funcția motorie și mobilitatea au fost extrase din punctajul UPDRS și utilizate pentru evaluarea validității de construcție a PIGD, scor axial, gradul dizabilitate general ș.a. Toate evaluările obiective au avut loc în conformitate cu protocoale standardizate. Subiecților li s-a cerut să efectueze sarcinile solicitate la o viteză confortabilă. Pentru fiecare test a fost permisă o singură încercare. Subiecților li s-a permis să utilizeze un dispozitiv de asistență pentru mers, dacă făceau acest lucru în mod obișnuit în timpul desfășurării activităților lor zilnice. Pentru testarea mersului a fost utilizat o distanță de mers de 8 metri. Toate testele obiective au fost efectuate de personal calificat. În ceea ce privește definiția căzăturii, aceasta a fost definită ca un caz de pierdere a echilibrului care s-a încheiat cu subiectul la un nivel mai jos decât cel prevăzut (de exemplu, de la poziția în picioare la poziția așezat sau la podea, sau de la poziția așezat la

podea). Pe scurt, toți pacienții au fost evaluați conform următoarelor scale clinice sub-scale care au fost derivate din scala UPDRS:

- itemul UPDRS 14 (înghețarea mersului) și itemul 28 (postura)
  - în 2 condiții pre-operatorii (OFF-medicație și ON-medicație)
  - în 2 condiții post-operatorii (acest item se efectuează post-operator doar în condițiile OFF-medicație/ON-stimulare, ON-medicație/ON-stimulare)
- scorul UPDRS total la *baseline* OFF-medicație, pentru stabilirea severității bolii la *baseline*
- scorul tremorului la *baseline* OFF-medicație, constituit din suma itemilor UPDRS 16 (tremor), 20 (tremor de repaos) și 21 (tremor de acțiune)
- scorul PIGD (*engl., postural instability gait disorder*), constituit din suma itemilor UPDRS 13 (căderi), 14 (înghețarea mersului), 15 (mersul, subiectiv), 29 (mersul, obiectiv) și 30 (instabilitate posturală).

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. Majoritatea centrelor europene de stimulare cerebrală profundă înregistrează evaluarea UPDRS III pe video, pentru ca acest răspuns la L-DOPA să fie documentat nu doar de un singur evaluator. Astfel, înregistrarea video poate fi vizualizată oricând de fiecare membru al echipei de stimulare, iar decizia de a efectua operația este una comună.

În Departamentul de Neurologie din Kiel, testul L-DOPA standardizat este efectuat pre-operator (vizita *baseline*) și post-operator la prima sau a doua evaluare (vizita *follow-up*), în dependență de preferințele pacientului. Examinarea *baseline* a fost efectuată aproximativ cu 1 lună înainte de intervenția chirurgicală, în condiții de medicație ON și OFF, vizita *follow-up* se efectuează de la 6 până la 24 luni după operație, în condiții de medicație ON și OFF, cu și fără stimulare.

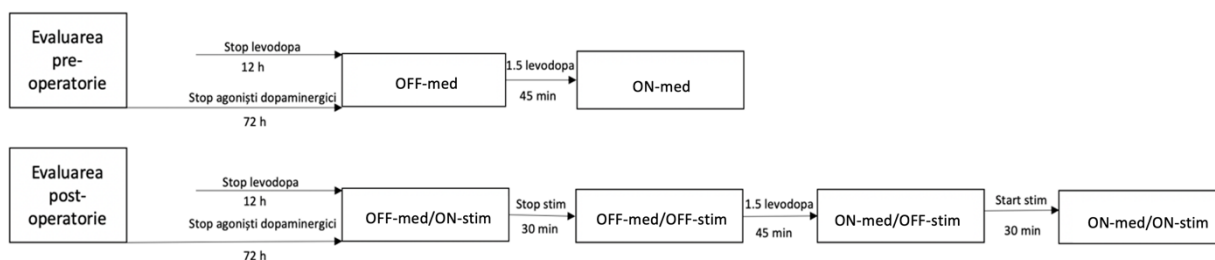
Respectiv, există 6 condiții de examinare pentru fiecare pacient:

- 2 condiții pre-operator:
  - OFF-medicație
  - ON-medicație

- patru condiții post-operator
  - o ON-medicație/OFF-stimulare
  - o ON-medicație/ON-stimulare
  - o OFF-medicație/OFF-stimulare
  - o OFF-medicație/ON-stimulare.

Acest test se efectuează întotdeauna în condiții de staționar. Înainte de intervenție, pentru evaluarea în starea OFF-medicație este necesară întreruperea L-DOPA pentru 12 ore și a agoniștilor dopaminei pentru 72 ore. Starea ON-medicație este evaluată la 30-45 de minute după administrarea de o doză și jumătate a dozei uzuale de *L-DOPA* administrate de pacient.

Examinarea post-operatorie se face în mod similar. Marea majoritate a pacienților, în mod normal, zilnic sunt în starea ON-medicație/ON-stimulare. Astfel, pentru evaluarea stării OFF-medicație/ON-stimulare pacientului i se întrerupe medicația exact ca și în evaluarea pre-operatorie (*L-DOPA* pentru 12 ore și agoniștii dopaminei pentru 72 ore). După ce pacientul este evaluat în această condiție stimulatorul se deconectează pentru aproximativ 30 de minute, atunci pacientul se află în condiția OFF-medicație/OFF-stimulare, ulterior se administrează 1,5 doză uzuală de L-DOPA, se așteaptă apariția efectului aproximativ 45 de minute și atunci se înregistrează starea ON-medicație/OFF-stimulare. După această examinare, se include stimulatorul și peste aproximativ 30 de minute se examinează pacientul în starea ON-medicație/ON-stimulare (Figura 2.5).



**Figura 2.5. Design-ul de evaluarea a pacienților în timpul testului la L-DOPA pre- și post-operator.**

Evaluarea post-operatorie a pacienților în 4 stări diferite oferă posibilitatea comparării pacientului cu sine însuși, cu și fără medicație sau cu și fără stimulare, respectiv nu este nevoie de a selecta un lot de pacienți-control, pacientul având calitatea propriul său control.

După cum am menționat, secțiunea de evaluare motorie UPDRS III este video-înregistrată, dacă pacientul semnează acordul informat pentru utilizarea datelor respective în scopuri științifice și educative în conformitate cu legile germane. Ulterior, înregistrările video

sunt încărcate în baza de date a clinicii și pot fi folosite în cercetare și în scopuri didactice în dependență de necesitate.

Gravitatea simptomelor bolii a fost evaluată cu scala UPDRS, scorul de instabilitate posturală și dificultate la mers PIGD. Variabilitatea simptomelor BP a dus la observarea a două fenotipuri distincte de BP, denumite subtipuri de instabilitate posturală și dificultăți de mers (PIGD) și subtipuri cu dominantă de tremor (TD). Fiecare are caracteristici motorii și prognosticuri distincte. Fenotipul PIGD se caracterizează prin bradikinezie și rigiditate în marcată și a fost ales această comparație pentru acest studiu.

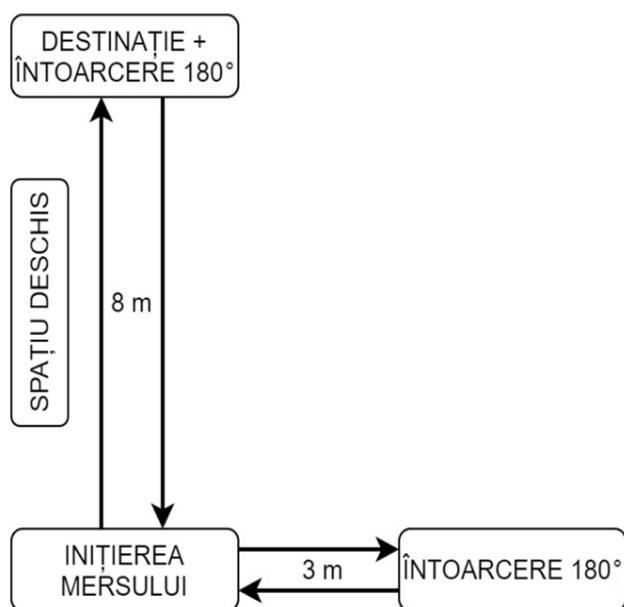
Clasificarea fenotipului BP. Capacitatea ambulatorie a fost măsurată folosind un concept derivat ca sumă a scorurilor de la itemii 13 (căderi), 14 (înghețarea mersului), 15 (mers subiectiv), 29 (mers obiectiv) și 30 (stabilitate posturală) din scala unificată de evaluare a bolii Parkinson, UPDRS. Un scor mai mare reflectă o afectare mai mare a capacității ambulatorii. Acest construct este utilizat pe scară largă în literatura de specialitate sub acronimul PIGD (pentru Postural Instability - Gait Disturbance) [7], care reprezintă valoarea medie a acestor itemi din UPDRS. Adițional, un scor axial a fost calculat ca sumă a itemilor UPDRS 18, 19, 22, 29 și 30.

Metoda de evaluare a fenomenului de înghețare a mersului. Prezența înghețării mersului poate fi "diagnosticată" în mod subiectiv sau obiectiv. Diagnosticul subiectiv a presupus ca pacienții să fie întrebați dacă au uneori senzația episodică de a avea picioarele lipite de podea sau dacă, în mod episodic, sunt incapabili să avanseze atunci când merg. Totuși nu toți pacienții răspund în mod adecvat la întrebări (o greșeală frecventă este aceea că pacienții neagă că au înghețarea mersului și doar își informează clinicianul cu privire la evenimentele de cădere aparent spontană în timpul întoarcerii. Respectiv, am convenit că este utilă prezentarea unor exemple de înghețarea a mersului, de exemplu, folosind o înregistrare video. A fost obligatorie includerea soțului/soției sau a altei persoane care se ocupă de îngrijirea imediată în cadrul interviului. Este important faptul că nu orice problemă de inițiere a mersului reflectă înghețarea mersului și nu este recunoscută ca atare. Răspunsul subiectiv este înregistrat de la fiecare interviu în itemul 14 UPDRS (înghețarea mersului) de la 1 la 4, care a servit drept criteriu de includere a pacientului în studiu pentru evaluarea ulterioară a înghețării mersului. Prin urmare, este important să se diagnosticheze înghețarea mersului într-o manieră obiectivă, ceea ce necesită în prezent observarea înghețării mersului de către un clinician instruit.

Deoarece itemul 14 din scala UPDRS nu este util pentru cuantificarea severității înghețării mersului, am adaptat o scală de evaluare a acestui fenomen, bazată pe lucrările publicate anterior. Evaluarea obiectivă a înghețării mersului ar trebui să aibă loc, în mod ideal,

în timpul activităților naturale la domiciliu sau în cadrul comunității. În prezent, evaluarea obiectivă la domiciliu nu este încă disponibilă în comerț, dar evoluțiile recente în domeniul tehnologiei portabile ar putea permite acest lucru în viitorul apropiat.

Pentru a evalua înghețarea mersului pe deplin, acesta trebuie provocat, astfel încât fenotipul tipic să poată fi observat de către medic, dar acest lucru este o provocare din motivele descrise mai sus. Ceea ce complică și mai mult lucrurile este faptul că timpul disponibil în practica clinică zilnică este de obicei limitat. Prin urmare, testul a trebuit, în mod să fie sensibil, dar, în același timp, să nu fie consumatoare de timp.

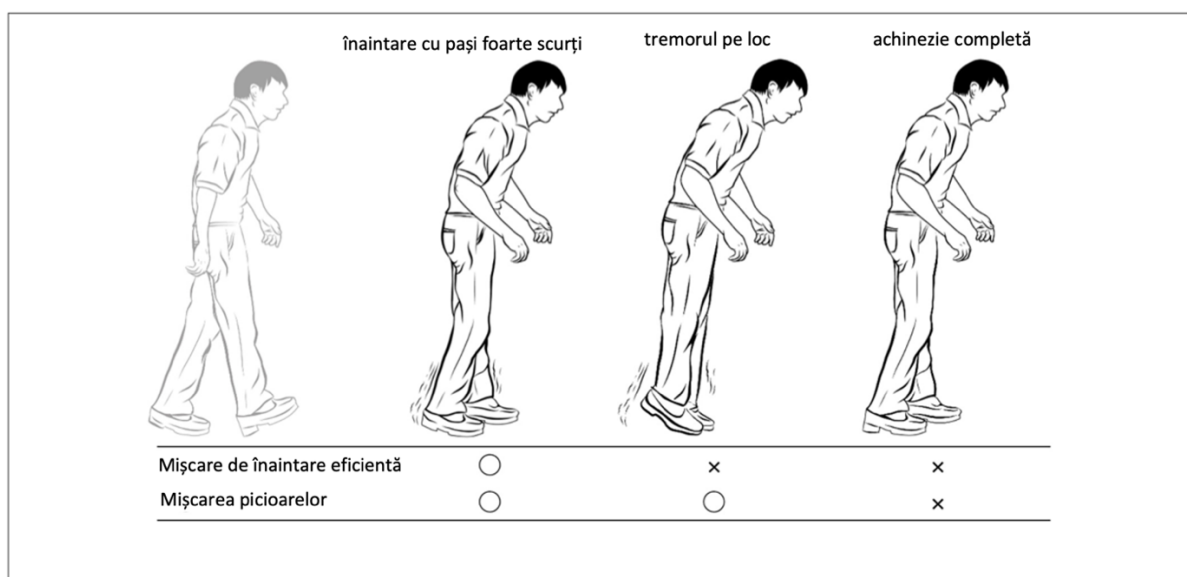


**Figura 2.6. Protocolul de documentare a mersului pacienților, „mersul unui L” și situațiile de provocare a înghețării mersului.**

Respectiv, în încercarea de a evalua în mod obiectiv gravitatea înghețarea mersului în mediul clinic, am elaborat un scor total de severitate a înghețării mersului. Acesta evaluează apariția înghețarea mersului în timpul a patru circumstanțe posibile de declanșare (inițierea mersului, întoarcerea la 180 grade, mersul 8 metri într-un spațiu deschis, atingerea destinației – scaunul), respectiv această scală cuprinde următoarele aspecte: (1) *pattern*-ul clinic de înghețare, bazat pe mișcarea picioarelor observată în timpul examenului clinic; (2) situațiile provocatoare a episoadelor de înghețare a mersului. În timpul fiecărei circumstanțe de declanșare, modelul de mers este evaluat pe o scală de trei puncte (0 atunci când nu apare înghețarea mersului, 1 în prezența festinației sau a înghețării cu pași scurți, 2 prezența tremurături alternante ale picioarelor și 3 atunci când examinatorul trebuie vede un blocaj

complet). Această probă de mers care include circumstanțele menționate anterior este video-înregistrată. Înregistrarea durează aproximativ 15 minute.

Fiecare evaluare a fost documentat în mod standard, și anume: pacientul este instruit să se ridice de pe scaun și să meargă o distanță de 8 m spre camera video, apoi să se întoarcă la 180° și să meargă înapoi spre scaunul de pe care s-a ridicat. Imediat înainte de a ajunge la scaun pacientul trebuie să-și schimbe direcția de mers la 90° spre stânga, să meargă încă 3 m în această direcție, apoi să se întoarcă la 180° și să vină la scaunul de unde a pornit testarea. Secvența de mers a fost analizată pentru studiul de față, pentru fiecare pacient în toate cele șase stări de intervenție descrise anterior.



**Figura 2.7. Fenotipurile înghețării mersului în dependență de tipul mișcării picioarelor.**

**Pattern-urile clinice** au servit pentru clasificarea severității înghețării mersului pe o scară de la 0 la 3 după cum urmează (Figura 2.7):

- 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 (Figura 2.6).

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.

Codificarea. Secvențele de mers au fost extrase din baza de date și codificate în mod aleatoriu. Doi experți independenți au evaluat secvențele de mers în toate cele 6 evaluări medicale filmate. Experții la momentul examinării nu cunoșteau în ce condiție medicală se află pacientul („evaluare oarbă”).

Deoarece pe parcursul studiului am observat că înghețarea mersului apare cel mai frecvent la întoarcerea la 180 de grade, am decis să studiem mai detaliat această manevră, chiar dacă inițial nu a fost prezent în obiectivele studiului.

Evaluarea modalității de întoarcere la 180 de grade în timpul mersului. Dintre toți pacienții care au primit *STN-DBS*, 171 dețineau dosare medicale și un set complet de sarcini de mers video înregistrate conform protocolului unic care ofereau posibilitatea de evaluare a strategiei de întoarcere la 180 de grade în timpul mersului. Sarcina standardizată de mers a inclus două rotații la 180 ° și a fost evaluată la *baseline* în starea de OFF-medicație, și starea ON-medicație, evaluată 60 de minute după administrarea de 1,5 ori a dozei normale de echivalență *L-DOPA*. Evaluarea de *follow-up* a fost analizată în starea OFF-medicație/ON-stimulare, care reprezintă de fapt starea obișnuită a pacientului de zi cu zi.

Pacienții nu au fost instruiți în mod special să efectueze una sau altă strategie de întoarcere la proba de mers. Nu s-a recomandat nici în ce direcție să se întoarcă. Conform instrucțiunilor din scara UPDRS, pacienților li s-a cerut doar să meargă pe un anumit traseu, pe care l-am descris detaliat la subcapitolul înghețarea mersului [165]. Strategiile de întoarcere din acest studiu au fost clasificate în trei categorii [166]:

1. strategia de pivotare/glisare, denumită „spin”: întoarcerea pe un picior sau ambele picioare simultan, schimbarea direcției se efectuează într-o singură mișcare;

2. strategia „pas”: schimbarea direcției la 180 se realizează cu 3 pași sau mai mulți, nu are loc pivotarea;

3. 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.

Pentru evaluarea tulburărilor de postură, criteriile de includere au fost identice cu cele pentru lotul de pacienți cu fenomenul înghețării mersului cu excepția ultimului punct, prezența înghețării mersului. Lotul de pacienți cu tulburări de postură cu și fără înghețarea mersului a constituit 192 de persoane. Criteriile de excludere din cercetare au fost identice cu cele descrise mai sus pentru lotul pacienților cu înghețarea mersului.

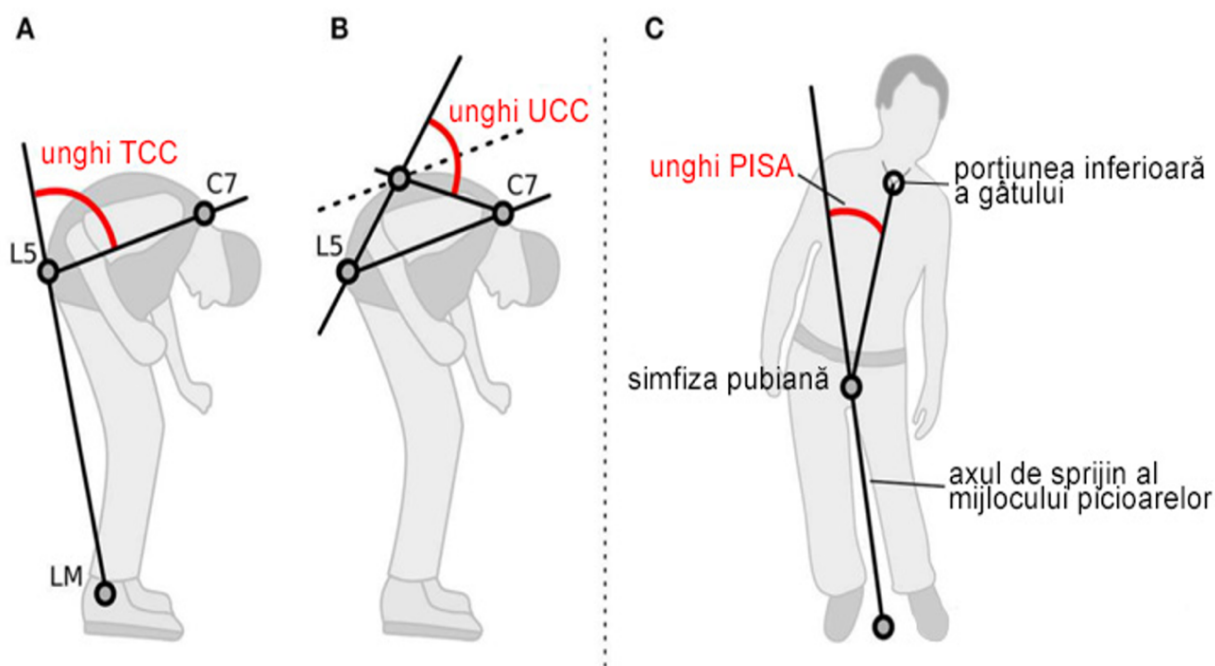
În afara de aceasta, pentru cercetarea tulburărilor de postură am inclus și un lot de control, constituit din 78 de persoane sănătoase între 30 și 79 de ani, aproximativ câte 10-20 persoane pentru fiecare decadă de vârstă. Controalele sănătoase au fost recrutate din rândul rudelor pacienților care nu prezentau tulburări neurologice sau alte modificări care le-ar fi putut influența postura sau mersul. Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții.

Testarea alinierii posturale a fost evaluată folosind fotografii surprinse din videoclipurile sarcinii de mers standardizată. Au fost realizate două fotografii ale fiecărui participant, o vedere strict laterală și o vedere frontală. Imaginile au fost anonimizate și evaluate „orb” de către doi evaluatori independenți.

Toți pacienții au fost evaluați de 6 ori, corespunzător protocolului de examinare. Respectiv, 2304 de fotografii au fost capturate, codate aliator și măsurându-se câte 3 unghiuri per fotografie de către fiecare evaluator. Patru săptămâni mai târziu, aceiași evaluatori au evaluat fotografiile a 50 de participanți selectați la întâmplare, pentru a determina fiabilitatea testului intra-subiect (*engl., intra-subject test-retest reliability*).

Au fost determinate doua unghiuri pentru deviere laterală, unghiul total și unghiul superior al camptocormiei, precum și unghiul de deviere laterală, numit unghiul Pisa. 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.





**Figura 2.8. Metoda de evaluare a unghiurilor posturale prin intermediul aplicației *NeuroPostureApp*: (A) unghiul total de camptocormie (TCC), (B) unghiul superior al camptocormiei (UCC) și (C) unghiul Pisa. LM, maleola laterală; L5, vertebra lombară 5; C7, vertebra cervicală 7.**

Unghiurile au fost măsurate pe baza următoarelor criterii:

- **unghiul total al camptocormiei** (*engl., total camptocormia, TCC*), definit ca unghiul dintre linia care unește maleola laterală cu procesul spinos L5 și linia care unește procesul spinos L5 cu procesul spinos C7
- **unghiul superior al camptocormiei** (*engl., upper camptocormia, UCC*), definit ca unghiul liniilor de la punctul de sprijin vertebral către procesele spinose ale L5 și respectiv C7
- **deviația laterală (unghiul Pisa)**, definit ca unghiul dintre o linie trasată de la un punct imaginar la mijlocul spațiului de sprijin al picioarelor la simfiza pubiană și o linie de la simfiza pubiană la creasta jugulară (Figura 2.8).

Pentru unghiul total de camptocormie (TCC), pacienții au fost divizați în următoarele subgrupuri:

1. Subgrupul de pacienți cu un unghi TCC normal (**TCC-normal**), pacienții cu aliniamente posturale în limita intervalului de confidență a persoanelor de control sănătoase [unghiul TCC < limita superioară a intervalului de încredere de 95% la persoane de control sănătoase], respectiv pacienții cu unghiul mai mic de 10,9°;
2. Subgrupul de pacienți cu unghiul TCC înclinat (**TCC-înclinat**), pacienții cu un unghi de TCC peste limita superioară a intervalul de încredere de 95% la persoane de control sănătoase și sub 30°, respectiv pacienții cu un unghi TCC total între 10,9° și 30°;
3. Subgrupul de pacienți TCC-camptocormie (**TCC-CC**), pacienții cu camptocormie totală clinic diagnosticată, așa cum este definită, cu un unghi TCC  $\geq 30^\circ$ .

Similar procedurii pentru subgrupurile TCC, următoarele subgrupurile au fost definite pentru unghiul UCC:

1. Subgrupul de pacienți cu un unghi UCC normal (**UCC-normal**), pacienții cu aliniamente în limita intervalului de încredere a persoanelor de control sănătoase, [unghiul UCC < limita superioară a intervalului de încredere 95% la persoane de control sănătoase] respectiv pacienții cu unghiul mai mic de 35,4°;
2. Subgrupul de pacienți cu un unghi UCC înclinat (**UCC-înclinat**), cu un unghi UCC peste limita superioară a intervalul de confidență de 95% persoane de control sănătoase și sub 45°; respectiv pacienții cu un unghi UCC între 35,4° și 45°;
3. Subgrupul de pacienți UCC-camptocormie (**UCC-CC**), pacienții cu camptocormie superioară clinic diagnosticată, așa cum este definită, cu un unghi UCC  $\geq 45^\circ$ .

Pentru unghiul Pisa, am definit:

1. Subgrupul de pacienți cu un unghi Pisa normal (**Pisa-normal**), pacienții cu aliniamente în limita intervalului de încredere a persoanelor de control sănătoase, [unghiul Pisa < limita superioară a intervalului de încredere de 95% la persoane de control sănătoase] respectiv pacienții cu unghiul mai mic de 1,2°;
2. Subgrupul de pacienți cu un unghi Pisa înclinat (**Pisa-înclinat**), cu un unghi Pisa peste limita superioară a intervalul de confidență de 95% la persoane de control sănătoase și sub 10°; respectiv pacienții cu un unghi Pisa între 1,2° și 10°;
3. Subgrupul de pacienți cu un diagnostic clinic de **sindrom Pisa** așa cum este definit de un unghi Pisa  $\geq 10^\circ$ .

Măsurarea unghiului de înclinare a posturii a persoanelor de control sănătoase a fost făcută după aceeași metodă ca pentru pacienții cu boala Parkinson incluși în studiu.

### 2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programului R pentru analiză statistică (versiunea 1.0.136) [167]. 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.

**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° 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 R<sup>2</sup>. Un Pseudo R<sup>2</sup> 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 aceleși 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%.

Pentru a determina efectul imediat ale medicației și stimulării, au fost incluse în analiză datele de *follow-up* care conțineau cele patru condiții:

- OFF-medicație/OFF-stimulare
- ON-medicație/OFF-stimulare
- OFF-medicație/ON-stimulare

- ON-medicație/ON-stimulare.

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 multicoliniarității, 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.

### **Concluzii:**

1. Pentru realizarea scopurilor propuse în studiul de față au fost evaluați în total 192 de pacienți diagnosticați cu boala Parkinson idiopatică, care au fost supuși tratamentului de stimulare cerebrală profundă a nucleului subthalamic.

2. Pentru evidențierea severității înghețării mersului, am utilizat o scală de evaluare a acestui fenomen bazată pe patternul clinic de mișcare a picioarelor observată în timpul examenului clinic prin aplicarea a patru teste de evocarea a înghețării mersului.
3. Prezența și severitatea alinierii posturale a fost evaluată prin determinarea a 3 unghiuri (unghiul total de camptocormie, unghiul de camptocormie superioară și unghiul Pisa) prin utilizarea manuală a unei aplicații web NeuroPostureApp pentru fiecare pacient în diferite condiții de tratament.
4. Pentru determinarea efectului stimulării cerebrale profunde asupra înghețării mersului și tulburărilor de postură la pacienții cu boala Parkinson, au fost comparate scorurile de severitate în două condiții pre-operator (OFF-medicație și ON-medicație) și patru condiții post-operator (ON-medicație/OFF-stimulare, ON-medicație/ON-stimulare, OFF-medicație/OFF-stimulare, OFF-medicație/ON-stimulare).

### 3. FRECVENȚA ȘI SEVERITATEA ÎNGHEȚĂRII MERSULUI PÂNĂ ȘI DUPĂ STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ A NUCLEULUI SUBTALAMIC

#### 3.1. Frecvența și severitatea înghețării mersului în circumstanțe provocatoare specific

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%).

**Tabelul 3.1. Caracteristici clinice și demografice a 124 pacienți cu BP cu itemul UPDRS 14 (înghețarea mersului) mai mare sau egal 1 incluși în analiză.**

	Caracteristica	Media ± DS	Vmin - Vmax
1.	Vârsta (ani)	61.3 ± 7.6	37 - 79
2.	Durata bolii (ani)	14.1 ± 5.5	4-32
3.	Vârsta la debutul bolii (ani)	47.3 ± 8.8	17-65
4.	Timpul între evaluarea <i>baseline</i> și <i>follow-up</i> (luni)	13.4 ± 3.95	6-29
5.	Timpul între intervenția chirurgicală și <i>follow-up</i> (luni)	9.9 ± 2.7	6-12
6.	Scor UPDRS III		
	<i>baseline OFF</i>	41.9 ± 12.7	11-75
	<i>baseline ON</i>	19.6 ± 9.9	0-49
	<i>follow-up OFF-med/ON-stim</i>	23.7 ± 11.5	4-59
	<i>follow-up OFF-med/OFF-stim</i>	41.1 ± 12.4	12-72
	<i>follow-up ON-med/OFF-stim</i>	25.3 ± 11.9	4-82
	<i>follow-up ON-med/ON-stim</i>	15.6 ± 9.3	1-56
7.	Scor UPDRS total la <i>baseline OFF</i>	71.6 ± 17.9	39-140
8.	Scor tremor la <i>baseline OFF</i>	7.5 ± 6.5	0-26
9.	Scor PIGD la <i>baseline OFF</i>	8.2 ± 3.2	1 –19

Notă. Scor tremor: UPDRS item 16 (Tremor) + item 20 (Tremor de repaos) + item 21 (Tremor de acțiune).

Scor PIGD: UPDRS item 13 (Căderi) + item 14 (Înghețarea mersului) + item 15 (Mers subiectiv) + item 29 (Mers obiectiv) + item 30 (Stabilitate posturală).

Vârsta medie (± DS) a fost de 61,3 (± 7,6), durata medie a BP a fost de 14,1 (± 5,5) ani. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților , itemul UPDRS 14, scorul total de



înghețare a mersului, UPDRS III în toate condițiile de *baseline* și de *follow-up* sunt prezentate în Tabelul 3.1.

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. Înghețarea mersului la toți pacienții conform punctului 14 al UPDRS II este rezumată în Tabelul 3.2.

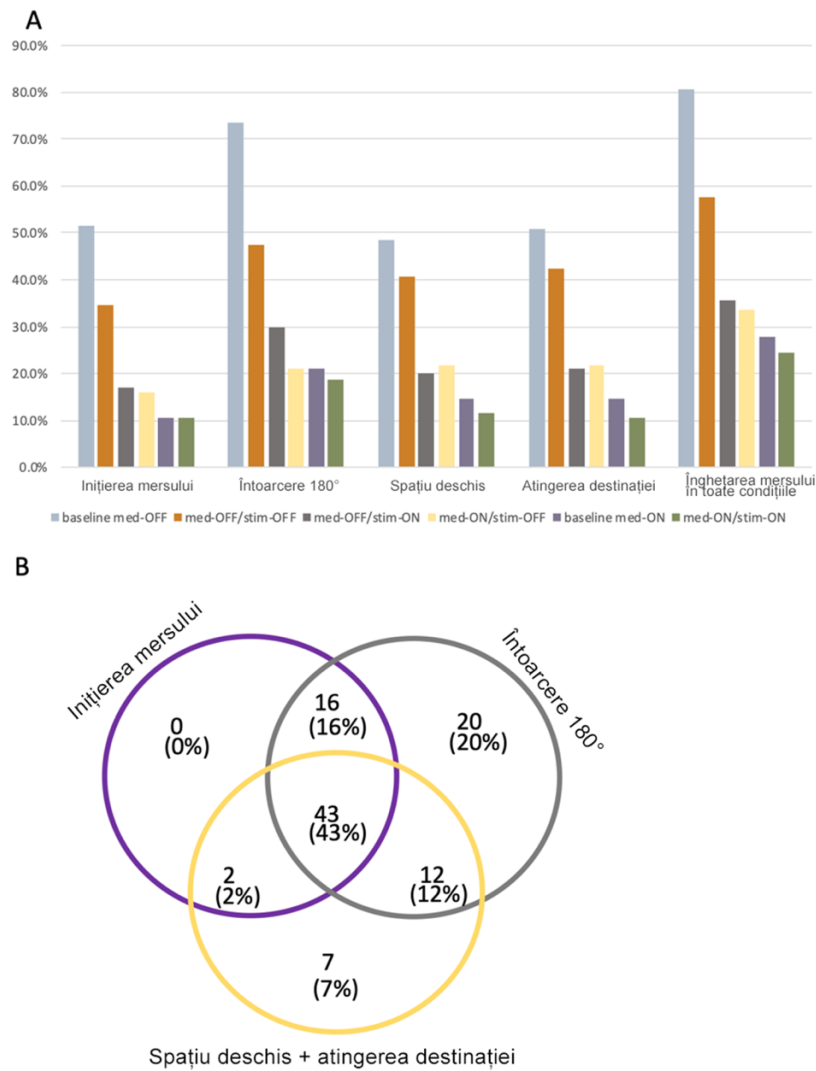
**Tabelul 3.2. Înghețarea mersului în conformitate cu itemul 14 UPDRS II la 124 de pacienți incluși în studiu și media ponderată a tuturor pacienților în cele 4 condiții de evaluare.**

Item UPDRS 14	Vizita de inițiere		Vizita de urmărire, ON-stim	
	OFF-med	ON-med	OFF-med	ON-med
0	0	67	71	89
1	71	37	31	23
2	31	13	15	9
3	19	6	7	3
4	3	1	0	0
Media ponderată ± DS	1.63 ± 0.83	0.68 ± 0.9	0.66 ± 0.9	0.4 ± 0.73

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 (Figura 3.9).

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 (Figura 3.9A).



**Figura 3.9. (A) Apariția înghețării mersului în patru situații provocatoare la 124 de pacienți cu BP în conformitate cu itemul UPDRS 14 la *baseline* în condițiile OFF-med și ON-med, precum și la *follow-up* în stările de activare și oprire a medicației și stimulării. (B) Diagrama Venn a distribuției celor patru situații provocatoare de înghețare a mersului la *baseline* med-OFF (subtipurile de spațiu deschis și destinație sunt reunite, deoarece doar 3 pacienți din 124 au avut o ezitare la atingerea destinației fără o ezitare în spațiu deschis). Procentele se bazează pe cei 100 de pacienți cu înghețarea mersului pe înregistrări video.**

Figura 3.9 B arată frecvența înghețării mersului în situații provocatoare combinate. Dintre acei 100 de pacienți cu un scor al înghețării mersului mai mare de 0, 20% ( $n = 20$ ) au avut episoade de îngheț exclusiv doar în timpul întoarcerii la 180° (ezitare izolată doar în timpul întoarcerii), în timp ce toate celelalte situații nu au fost găsite izolate. Înghețarea mersului provocată de trei manevre, și anume: întoarcere, inițierea mersului, atingerea destinației a fost

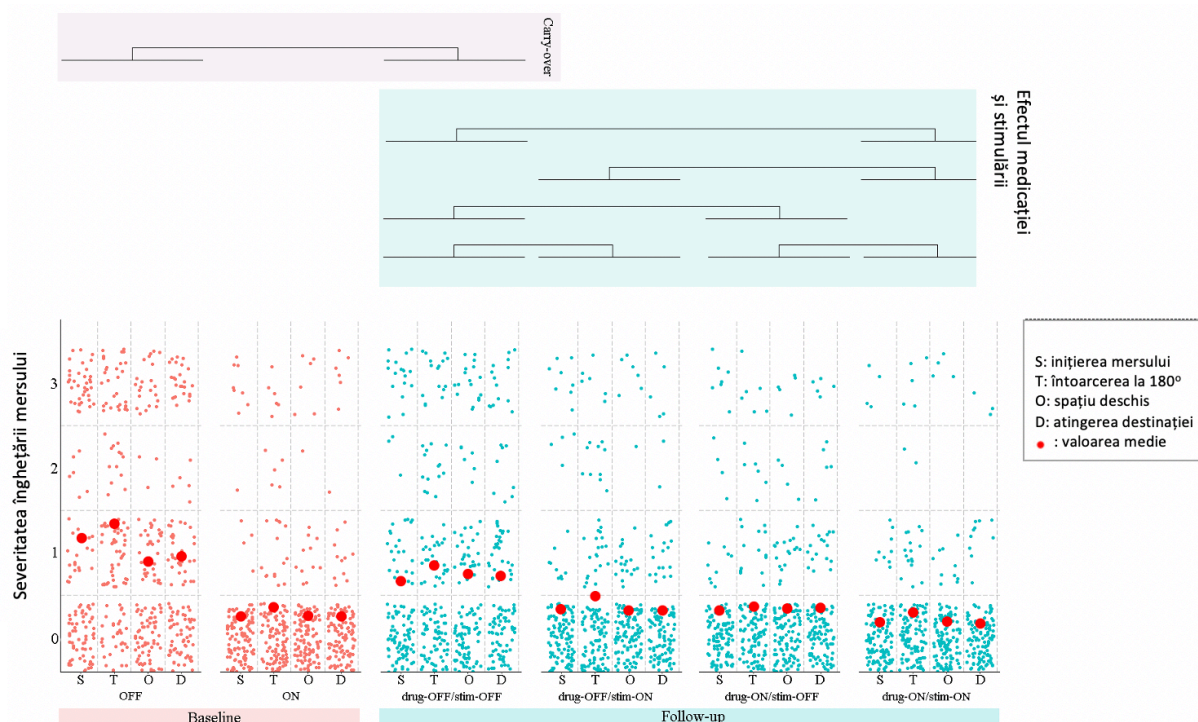
prezentă la 12 pacienți (12 %), iar înghețarea la alte trei manevre: inițierea mersului, atingerea destinației și spațiu deschis – doar la doi pacienți (n=2). Cea mai frecventă combinație a fost înghețarea mersului în toate cele patru condiții provocatoare împreună (43%, n = 43).

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. Efectului levodopei și stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic asupra fenomenului înghețării mersului.**

Severitatea înghețării mersului a fost calculată pentru fiecare situație de provocare în toate condițiile medicale pre- și post-operator (Tabelul 3.3).

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  $r = 0,3$ ).



**Figura 3.10. Severitatea înghețării mersului la *baseline* și *follow-up* în patru situații provocatoare diferite. Fiecare punct reprezintă un pacient cu scorul video de înghețare a mersului (0-3) pentru fiecare dintre condiții. Dacă s-a observat mai mult de un episod de îngheț în timpul unei situații provocatoare, a fost selectată cea mai severă apariție. Barele negre din partea superioară a figurii reprezintă diferențe semnificative dintre situațiile terapeutice comparate, în corespundere cu modelul 1, 2 și 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 3.10). 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 3.10).

#### **Comparația pre- și postoperatorie a fenomenului de înghețare a mersului**

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 statistice 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 3.10).

**Tabelul 3.3. Severitatea înghețării mersului în funcție de situațiile provocatoare de îngheț. Date prezentate ca medie și eroare standard a mediei (SEM).**

	<i>Vizita de inițiere</i>		<i>Vizita de urmărire</i>			
	OFF-med	ON-med	OFF-med/ OFF-stim	OFF-med/ ON-stim	ON-med/ OFF-stim	ON-med/ ON-stim
Inițierea mersului	1.16 (1.11)	0.24 (0.07)	0.67 (0.1)	0.33 (0.74)	0.31 (0.07)	0.17 (0.05)
Întoarcere	1.34 (0.1)	0.35 (0.07)	0.87 (0.1)	0.48 (0.75)	0.36 (0.07)	0.28 (0.06)
Spațiu deschis	0.89 (0.1)	0.25 (0.06)	0.76 (0.1)	0.3 (0.65)	0.34 (0.07)	0.18 (0.05)
Atingerea destinație	0.95(0.1)	0.25 (0.06)	0.72 (0.09)	0.3 (0.62)	0.34 (0.07)	0.15 (0.05)
Scor total	4.35 (0.38)	1.1 (0.25)	3.03 (0.36)	1.41 (0.25)	1.35 (0.26)	0.79 (0.2)

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,  $p = 0,1$ ).

#### **Efectul adițional al stimulării asupra fenomenului de înghețare a mersului**

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*.

**Tabelul 3.4. Rezultatele regresiei pentru cei trei parametri (A, B, C) cu efectul *DBS* asupra înghețării mersului măsurat ca diferență între *baseline* OFF-med și *follow-up* OFF-med/ ON-stim pentru fiecare rezultat în calitate de variabilă dependentă.**

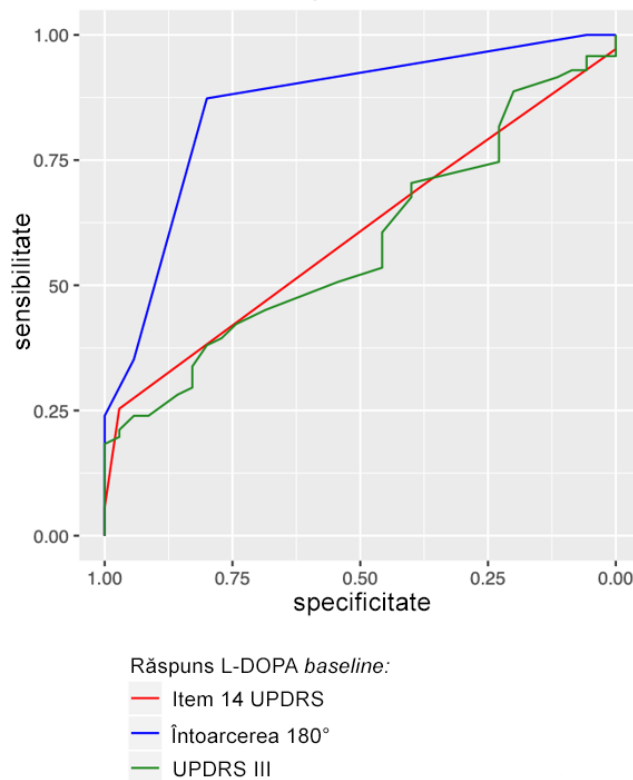
Variabile dependente (Efectul <i>DBS</i> de la <i>baseline</i> OFF-med la <i>follow-up</i> OFF-med/ON-stim)	Variabile independente (Predictori rămași)	Model		Coeficienți				
		Pseudo R2	p-value	Ksi-Pătrat	z-value	Valoarea p		
A. Manevra de întoarcere	Manevra de întoarcere <i>baseline</i> răspuns	0.239	<0.0001	75.028	6.717	<0.0001		
	L-DOPA							
	UPDRS III <i>baseline</i> răspuns							
	L-DOPA						1.906	0.057
B. Scor total înghețare mers	Manevra de întoarcere <i>baseline</i> răspuns	0.105	<0.0001	54.477	6.021	<0.0001		
	L-DOPA							
	UPDRS III <i>baseline</i> răspuns							
	L-DOPA						2.178	0.029
C. Item UPDRS 14	Manevra de întoarcere <i>baseline</i> răspuns	0.035	0.00339	11.373	2.766	0.006		
	L-DOPA							
	UPDRS 14 <i>baseline</i> răspuns						-	
	L-DOPA						2.541	0.011

### 3.3. Identificarea predictorilor pentru ameliorarea înghețării mersului după stimulare

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.

Tabelul 3.4 prezintă rezultatele regresiei ordinale inverse pentru cei trei indici de rezultate și efectul *DBS* asupra înghețării mersului măsurat comparându-se situațiile med-OFF la *baseline* și med-OFF/stim-ON la *follow-up* pentru fiecare indice în calitate de variabilă dependentă. Răspunsul la *L-DOPA* la *baseline* pentru cei trei indici de rezultate a avut semnificație predictorie. Modelul cu sarcina de întoarcere ca variabilă dependentă a arătat cea

mai bună potrivire a modelului ( $R^2 = 0,239$ , Chi-Square = 75,028,  $p < 0001$ ) (Tabelul 3.4.A) în timp ce scorul total de înghețare a mersului ( $R^2 = 0,105$ ) (Tabelul 3.4.B) și itemul UPDRS 14 ( $R^2 = 0,035$ ) (Tabelul 3.4.C) au avut rezultate mai slabe. 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 3.11).



**Figura 3.11. Curba ROC pentru predicția efectului *DBS baseline* OFF-med la *follow-up* OFF-med/ON-stim.**

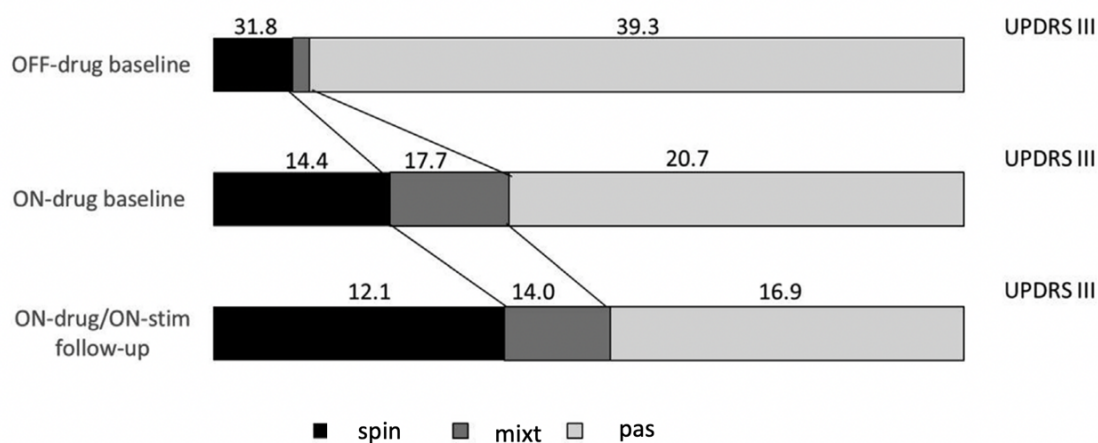
AUC-urile au fost de 0,857 pentru sarcina de întoarcere, 0,603 pentru itemul UPDRS14 și 0,583 pentru totalul UPDRS III. Astfel, sarcina de întoarcere este cel mai bun predictor și un răspuns de bază la L-DOPA, cu o limită de -0,5, arată cea mai bună specificitate (0,80) și sensibilitate (0,873) pentru a separa persoanele cu perspectivă de ameliorare de pacienții care nu au așa perspectivă. Tabelul 3.4 arată probabilitățile de reducere a înghețării mersului pentru un pacient, în funcție de răspunsul sarcinii de întoarcere la *baseline*.

Analiza modalității de întoarcere la 180 de grade în timpul mersului:

Au fost analizați 171 pacienți în baza filmărilor făcute în conformitate cu protocolul și design-ul studiului. Caracteristicile clinice ale pacienților sunt prezentate în tabelul 3.5. La evaluarea strategiei de întoarcere în baza înregistrărilor video, doi evaluatori independenți au

avut o coincidență de apreciere excelentă ( $k = 0,884$ ). Preferința strategiei de întoarcere fost semnificativ diferită în condiții de tratament diferite (OFF-medicație vs ON-medicație vs ON-medicație/ON-stimulare),  $X^2(4) = 67,2$ ,  $p = 0,0001$  (Figura 3.12).

La vizita de *baseline*, în starea OFF-medicație, 18 pacienți (10,5%) au folosit o strategie de întoarcere spin, 149 pas (87,1%) și 4 (2,3%) o strategie mixtă. În starea ON-medicație, 40 (23,5%) au preferat o strategie spin, 103 (66%) strategia pas și 27 de pacienți (15,9%) o strategie mixtă. În starea de tratament combinat (ON-medicație/ ON-stimulare) strategia de spin a fost observată la 66 (38,8%) dintre pacienți, strategia pas la 80 (47,1%) și strategia mixtă la 24 (14,1%).



**Figura 3.12. Strategia de întoarcere cu și fără tratament la *baseline* în condițiile OFF-, ON-med și la *follow-up* în condiția ON-med/ON-stim la 171 de pacienți. Cifrele indică scorurile medii UPDRS III pentru fiecare grup.**

Am comparat scorul performanței motorii, UPDRS III, între cele trei grupuri de pacienți (Figura 3.12). În toate cele trei condiții (OFF-medicație, ON-medicație, ON-medicație/ON-stimulare) pacienții cu strategia de întoarcere spin au avut scorul UPDRS III semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienții cu strategia pas ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,006$ , respectiv); iar pacienții cu o întoarcere pas au avut scoruri mai slabe de control al posturii și de mers (PIGD) ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,04$ , respectiv) comparativ cu pacienții cu strategia spin (Anexe - Tabelul suplimentar nr.1).



**Tabelul 3.5. Caracteristicile demografice și parametrii clinici ai pacienților care mențin strategia pas și a pacienților care trec de la strategia de pas la spin la *baseline*, de la OFF- la ON-med și de la *baseline* ON-med la *follow-up* ON-med/ON-stim.**

	Modificarea <i>Baseline</i> (OFF-med la ON-med)			Modificarea <i>Follow-up</i> (ON-med la ON-med/ON-stim)		
	Mențin strategia pas	Schimbă strategia pas la spin	de P <sup>a</sup>	Mențin strategia pas	Schimbă strategia pas la spin	de P <sup>a</sup>
Nr. de pacienți*	99	26	-	62	27	-
Vârsta	60.8 ± 8.6	59.6 ± 7.0	0.4	60.7 ± 9.4	60.6 ± 6.8	0.6
Durata bolii	13.7 ± 5.5	12.7 ± 5.2	0.7	14.3 ± 5.2	12.6 ± 6.4	0.2
UPDRS III	20.8 ± 9.8	15.9 ± 6.6	<b>0.04</b>	17.9 ± 10.5	13.5 ± 7.5	0.07
PIGD	3.3 ± 2.4	2.4 ± 1.8	0.08	3.2 ± 2.8	2.3 ± 1.9	0.2

Datele sunt prezentate ca medie ± DS pentru toate variabilele, cu excepția celor notate cu \*, care sunt prezentate ca frecvențe.

Testul <sup>a</sup>Mann-Whitney a fost utilizat pentru a analiza diferențele dintre parametrii demografici și rezultatele clinice dintre cele două grupuri de pacienți.

Pentru pacienții cu o strategie mixtă, nu există diferențe semnificative comparativ cu pacienții cu strategie pas, nici în raport cu pacienții cu strategie spin. Starea OFF-medicație nu a fost analizată din cauza numărului mic în grupul mixt (n = 4).

Au fost descoperiți 3 pacienți care au schimbat strategia de întoarcere de spin la pas la *baseline* (OFF-medicație la ON-medicație) iar alți 8 pacienți au efectuat o schimbare similară la *follow-up* (ON-medicație la ON-medicație/ON-stimulare). Din cauza numărului mic, analiza statistică nu a fost efectuată. Pacienții care au păstrat strategia pas au fost comparați cu cei care au trecut de la strategia pas la spin. Între condițiile de OFF- și ON-medicație, pacienții care au modificat strategia de pas la spin (n = 26), comparativ cu cei care au menținut strategia de pas (n = 99) au avut un scor UPDRS III semnificativ mai mic (15,5 ± 6,8 vs 19 ± 14 puncte, p = 0,04), dar de la ON-medicație la ON-medicație/ON-stimulare pacienții care mențin strategia de pas (n = 62) nu au avut indici de evaluare diferiți de pacienții care au trecut de la strategia de pas la spin (n = 27). Nu s-au găsit diferențe statistic semnificative nici pentru scorul PIGD (Tabelul 3.5).

### Concluzii:

1. Fenomenul de înghețare a mersului poate fi scos în evidență prin 4 teste de evocare a înghețării mersului, cel mai sensibil fiind testul de întoarcere la 180 de grade.

2. Acest studiu a demonstrat că stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic este similar de eficientă pentru ameliorarea severității înghețării mersului, ca și pentru alte simptome motorii ale bolii Parkinson, contrar opiniei existente în literatura de specialitate că efectul stimulării cerebrale profunde ar fi mai mic asupra înghețării mersului decât asupra altor simptome ale bolii Parkinson.
3. Modificarea scorului de severitate a înghețării mersului evocat prin întoarcerea la 180 de grade, pre-operator, în urma testului L-DOPA este cel mai bun predictor de ameliorare a înghețării mersului post-operator. Astfel, când se gradează severitatea înghețului în timpul virării (0: fără îngheț, 1: se deplasează înainte cu pași mici, 2: tremură în loc cu mișcări rapide alternante ale genunchiului, 3: achinezie completă fără mișcarea membrelor sau mișcare a trunchiului) se poate prognoza reducerea înghețării mersului post-operator conform următoarelor rezultate: dacă pacientul se îmbunătățește în timpul testului cu *L-DOPA* cu 1, 2 sau respectiv 3 puncte, probabilitatea unei ameliorări  $\geq 1$  punct de către *STN-DBS* în cea mai gravă stare după operație este de 0,79, 0,80 sau 1,0. Acești predictorii necesită a fi supuși controlului în studii prospective. Mai mult decât atât, ei pot fi de folos în activitatea de consiliere a pacienților cu privire la înghețarea mersului și luarea deciziei de tratament prin stimulare cerebrală profundă.
4. Alegerea tipului strategiei de întoarcere de către pacienții cu boala Parkinson corelează cu severitatea afectării motorii. Alegerea tipului “spin” indică o severitate motorie mai scăzută. 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.

## 4. REZULTATELE EVALUĂRII TULBURĂRILOR POSTURALE: CAMPTOCORMIA ȘI SINDROMUL PISA

### 4.1. Efectul levodopei și a stimulării cerebrale profunde a nucleului subtalamic exercitat asupra alinierii posturale la pacienții 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 (Tabelul 4.6). 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. Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții.

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)).

**Tabelul 4.6. Caracteristicile clinice și demografice a 192 pacienți cu BP idiopatică incluși în analiza posturii, la *baseline* OFF-med.**

Indici	Femei (n=62)	Bărbați (n=130)	Valoarea P
Vârsta	61.8 (8.5)	57.7 (8.7)	<b>0.003</b>
Durata bolii (ani)	14.23 (5.5)	12.75 (4.9)	0.184
Vârsta la debutul bolii (ani)	48.2 (9.2)	46.4 (8.9)	0.187
UPDRS III (puncte)	40.2 (12.5)	40.2 (11.7)	0.821
UPDRS total (puncte)	68.6 (18.9)	65.3 (18.2)	0.202
UPDRS item 18 (puncte)	1.6 (0.9)	1.54 (0.9)	0.64
Scor PIGD (puncte)	7.4 (3.7)	6.0 (3.4)	<b>0.016</b>
Scor axial (puncte)	12.9 (5.1)	13.5 (4.7)	0.253
LEDD* (mg)	1918 (1048)	1641 (1004)	0.081

Datele sunt prezentate ca medie  $\pm$  DS . Testul Mann-Whitney a fost utilizat pentru a analiza diferențele între grupuri de pacienți de gen masculin și feminin; LEDD, doză zilnică echivalentă cu levodopa.

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. Aceleași calcule efectuate pentru fiabilitatea test-retest intra-subiect au scos în evidență indicii intra-clasă în ordinea după cum urmează:

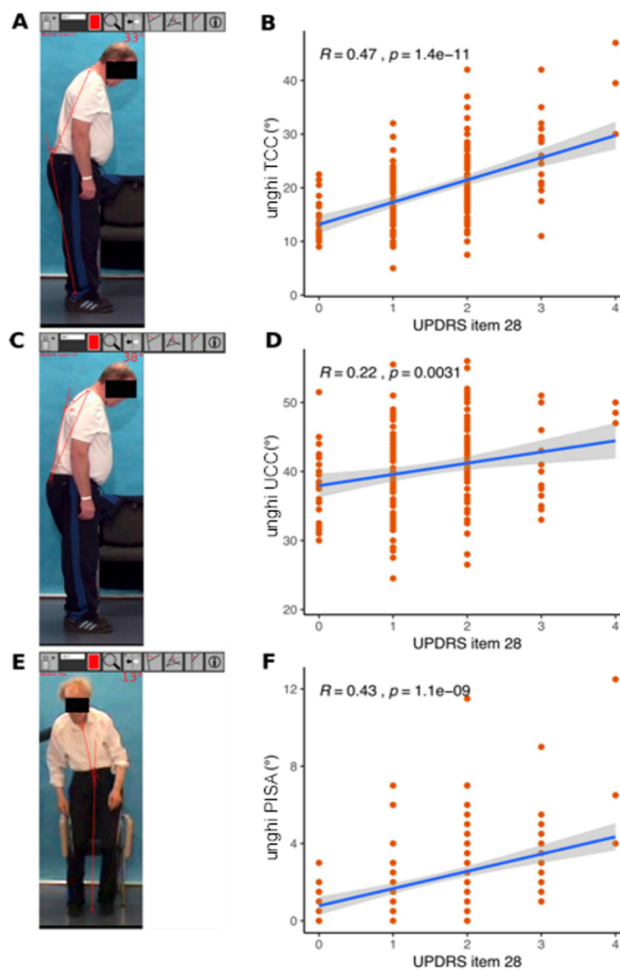
- Unghiul TCC 0,90 (IC 95%: 0,88-0,92)
- Unghiul UCC 0,90 (IC 95%: 0,88-0,92)
- Unghiul Pisa 0,88 (IC 95%: 0,84-0,90),

Pentru subiecții sănătoși, valorile modificării minime detectabile (MDC) au fost de 2,2 ° pentru unghiul TCC, 5,1 ° pentru unghiul UCC și 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 4.13 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 ( $p = 0,733$ ). După cum era de așteptat, măsurările clinice cuprind o gamă largă și suprapusă de unghiuri, cea ce demonstrează gradul mare de subiectivitate a lor.

#### **4.2. Alinierea posturală la subiecții sănătoși și pacienții cu boală Parkinson**

Tabelul suplimentar nr. 2 (Anexe) prezintă datele obținute pentru unghiul TCC, unghiul UCC și unghiul Pisa pentru grupurile de vârstă pentru subiecții sănătoși și pacienții cu BP determinate cu ajutorul *NeuroPostureApp* ©.

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 ° 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° 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.



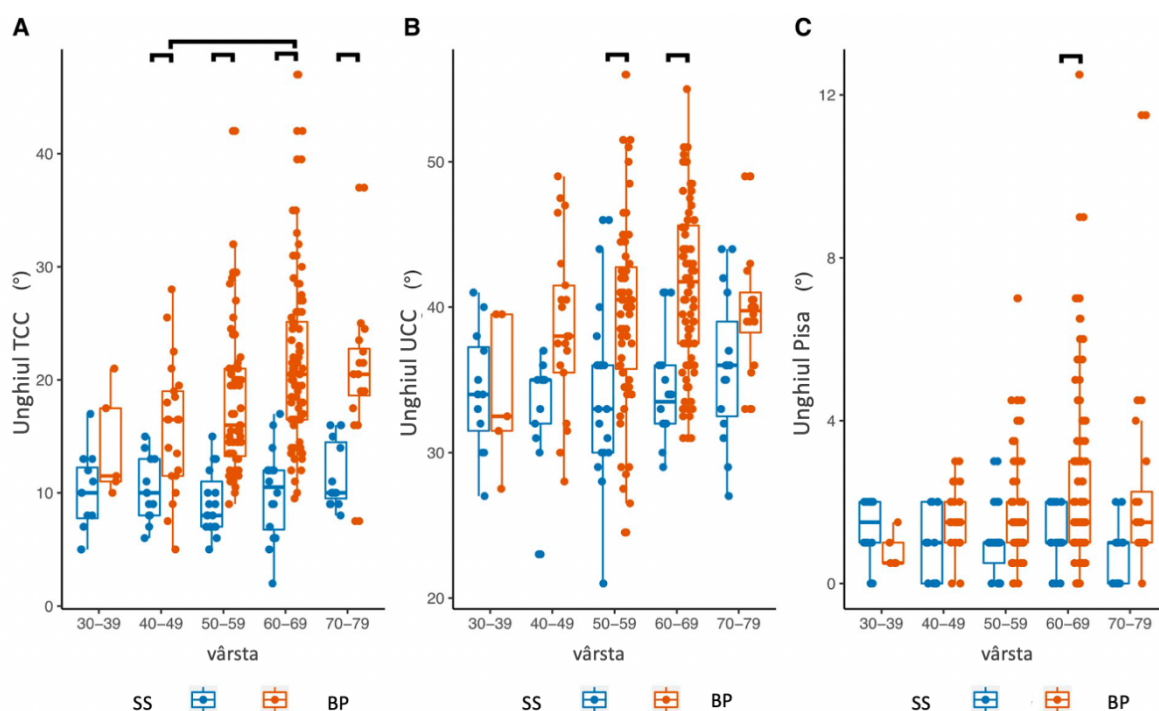
**Figura 4.13. Rezultatele evaluării a unghiurilor alinierii posturale cu utilizare de NeuroPostureApp (A, C, E) și corelația Spearman între evaluarea unghiului și itemul UPDRS 28 (postură) pentru unghiul TCC, UCC și Pisa (B, D, F).**

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.

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 4.14A). 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 ( $p < 0,001, F = 57,7$ ).

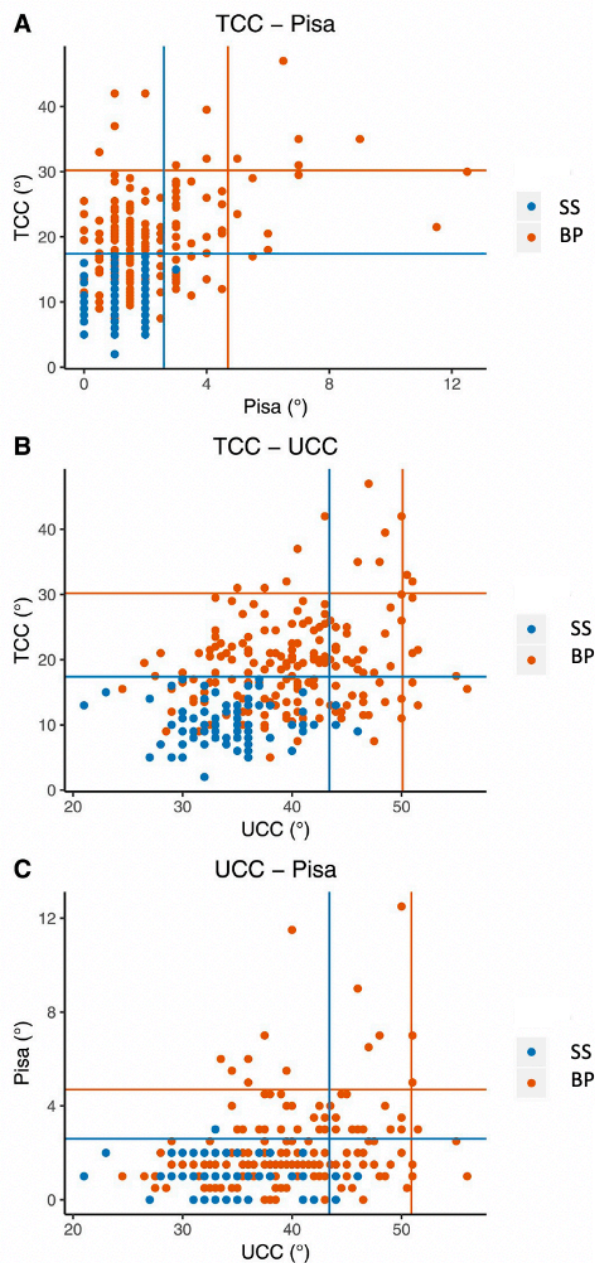
Testarea *post-hoc* a arătat diferențe semnificative între persoanele cu BP și SS pentru deceniile șase și șapte (50-59;  $p = 0,003$  și 60-69;  $p < 0,001$ ) (Figura 4.14B). Pentru unghiul Pisa, s-a găsit un efect semnificativ de grup ( $p < 0,001, F = 36,0$ ). Testele *post-hoc* au evidențiat o diferență semnificativă între persoanele cu BP și SS pentru grupul de vârstă cuprins între 60-69 ( $p = 0,026$ ) (Figura 4.14C).



**Figura 4.14. 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. Barele de deasupra figurilor A, B și C reprezintă diferențele semnificative ( $p < 0,05$ ). Comparațiile *post-hoc* au fost făcute cu corecția Tukey pentru comparații multiple.**

Stratificarea cohorței în funcție de severitatea unghiurilor posturale:

Corelația Spearman a celor trei unghiuri pentru pacienții cu BP a arătat o relație slabă pozitivă între TCC și unghiul Pisa (BP:  $p < 0,001, R = 0,27$ ; SS:  $p = 0,16, R = 0,16$ ), între TCC și UCC (BP:  $p = 0,037, R = 0,16$ ; SS:  $p = 0,46, R = 0,087$ ) și între UCC și Pisa (PD:  $p = 0,001, R = 0,24$ ; HC:  $p = 0,11, R = -0,19$ ) (Figura 4.15).



**Figura 4.15. Combinația celor trei unghiuri (TCC, UCC și unghiul Pisa). Linii albastre reprezintă media + 2 DS pentru SS. Linii roșii reprezintă media + 2 DS pentru BP.**

Am calculat o limită între SS și pacienții cu BP (linii albastre în Figura 4.15) pe baza datelor medii obținute în studiu + 2 DS a valorilor în SS (unghiul TCC: 17,4 °, unghiul UCC: 43,4 °, unghiul Pisa: 2,6 °) și o limită între postura înclinată și tulburările posturale (linii roșii în Figura 4.15) pe baza datelor medii obținute în studiu + 2 DS a valorilor în BP (unghiul TCC: 30,2 °, unghiul UCC: 50,9 °, unghiul Pisa: 4,7 °). Conform acestor criterii de limită, am clasificat pacienții cu BP în trei subgrupuri: pacienți cu o postură în limite normale (unghiul TCC: 39,1%, unghiul UCC: 67,7%, unghiul Pisa: 70,8%), pacienții cu un unghi de postură presupus înclinat (unghiul

TCC: 47,9%, unghiul UCC: 22,4%, unghiul Pisa: 17,7%) și pacienții cu tulburare posturală (unghiul TCC: 6,3%, unghiul UCC: 4,2%, unghiul Pisa: 6,8%).

Datele obținute în studiul nostru au permis stratificarea pacienților cu camptocormie totală, camptocormie superioară și sindrom Pisa, comparativ cu studiile „clasice” din literatura de specialitate. Dacă ne-am fi limitat la definițiile clinice de până acum în studiul nostru din 192 de pacienți cu BP au avut camptocormie doar 12 pacienți (6,3%), așa cum este definit clinic de TCC  $\geq 30^\circ$ , doar patruzeci de pacienți (20,8%) ar fi fost diagnosticați cu camptocormia superioară (unghiul UCC  $\geq 45^\circ$ ) și doar doi pacienți (1,0%) aveau un sindrom Pisa cu un unghi de deviere laterală  $\geq 10^\circ$ . Merită a fi subliniat că, în cohorta noastră nu a existat o suprapunere a pacienților cu camptocormie (TCC  $\geq 30^\circ$ ) sau sindromul Pisa cu o îndoire laterală  $\geq 10^\circ$ . Un singur pacient a suferit atât de sindromul Pisa, cât și de camptocormie superioară (UCC  $\geq 45^\circ$ ). A existat o suprapunere mai frecventă (n=7) la pacienții cu TCC  $\geq 30^\circ$  și UCC  $\geq 45^\circ$ .

Ambele intervenții, medicația și STN-DBS, folosite din studiul nostru au demonstrat efectul benefic de ameliorare a posturii. Rezultatele efectului imediat al medicației și stimulării sunt prezentate în corespundere cu datele de la *follow-up*.

Pentru unghiurile TCC post-DBS, un efect semnificativ al medicației (p < 0,001; F = 125,3), un efect semnificativ al stimulării (p < 0,001; F = 40,3) și interacțiunea stimulare  $\times$  medicație (p = 0,006; F = 7.5) au fost găsite pentru întreaga cohortă de pacienți (Anexe – Tabelul suplimentar nr. 3).

Figura 4.17 prezintă rezultatele statistice semnificative a comparațiilor *post-hoc*. În mod special, medicația a exercitat un beneficiu suplimentar pentru efectul stimulării (p < 0,001).

Pentru unghiurile UCC s-a determinat efectul semnificativ al medicației (p = 0,033; F = 4,6) și stimulării (p < 0,0001; F = 15,5). Interacțiunea medicație  $\times$  stimulare nu a fost semnificativă pentru UCC (p = 0,844; F = 0,03). În mod surprinzător, stimularea a avut un efect suplimentar față de medicație (p = 0,02).

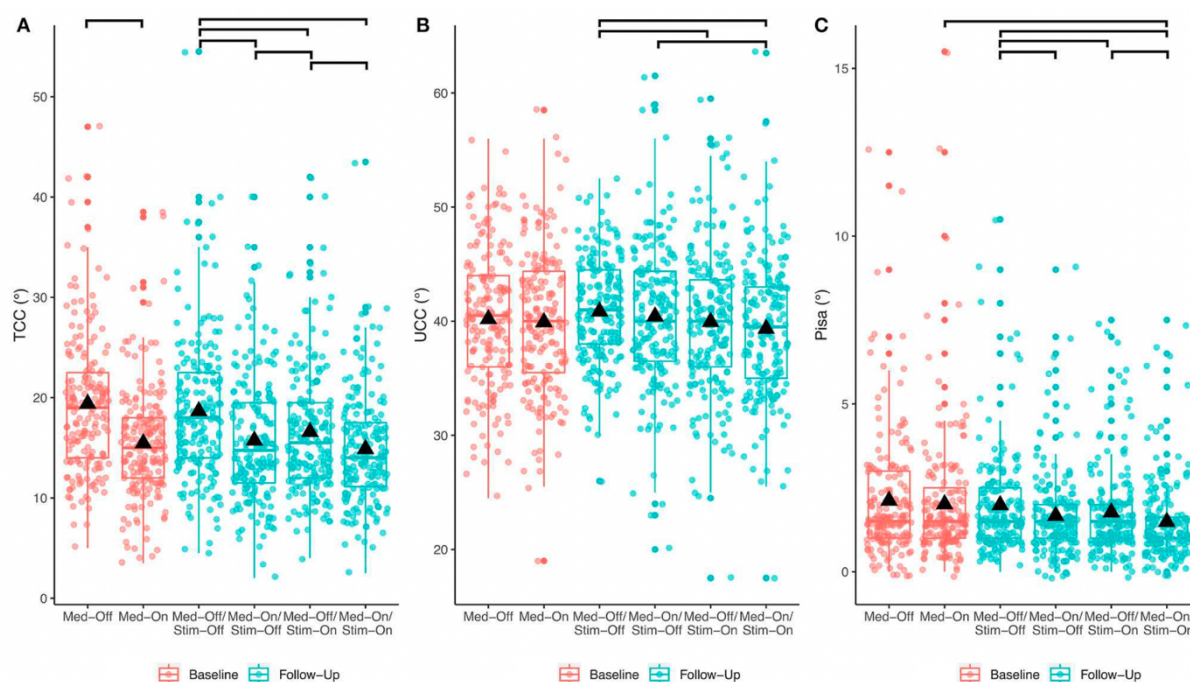
În ceea ce privește unghiul Pisa, atât medicația cât și stimularea au avut efecte semnificative (Med: p < 0,0001, F = 27,2; Stim: p < 0,001, F = 13,1), în timp ce nu a existat nicio interacțiune semnificativă exercitată de medicație concomitent cu stimularea (p = 0,778, F = 0,1). Figura 4.17 demonstrează efectele semnificative ale intervențiilor asupra unghiului TCC sunt mai mari comparativ cu efectul exercitat asupra unghiurilor UCC și Pisa.

#### **4.3. 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 4.16). 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 4.16. Efectul oricărei condiții de tratament pre- și post-chirurgical pentru întreaga cohortă de pacienți cu BP. Barele de de-asupra arată efectele statistic semnificative ale comparațiilor *post-hoc*. (A) Efectul tratamentului pentru unghiul TCC; (B) efectul tratamentului pentru unghiul UCC; (C) efectul tratamentului pentru unghiul Pisa.**

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 4.18). 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 cohortei 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 4.18).

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

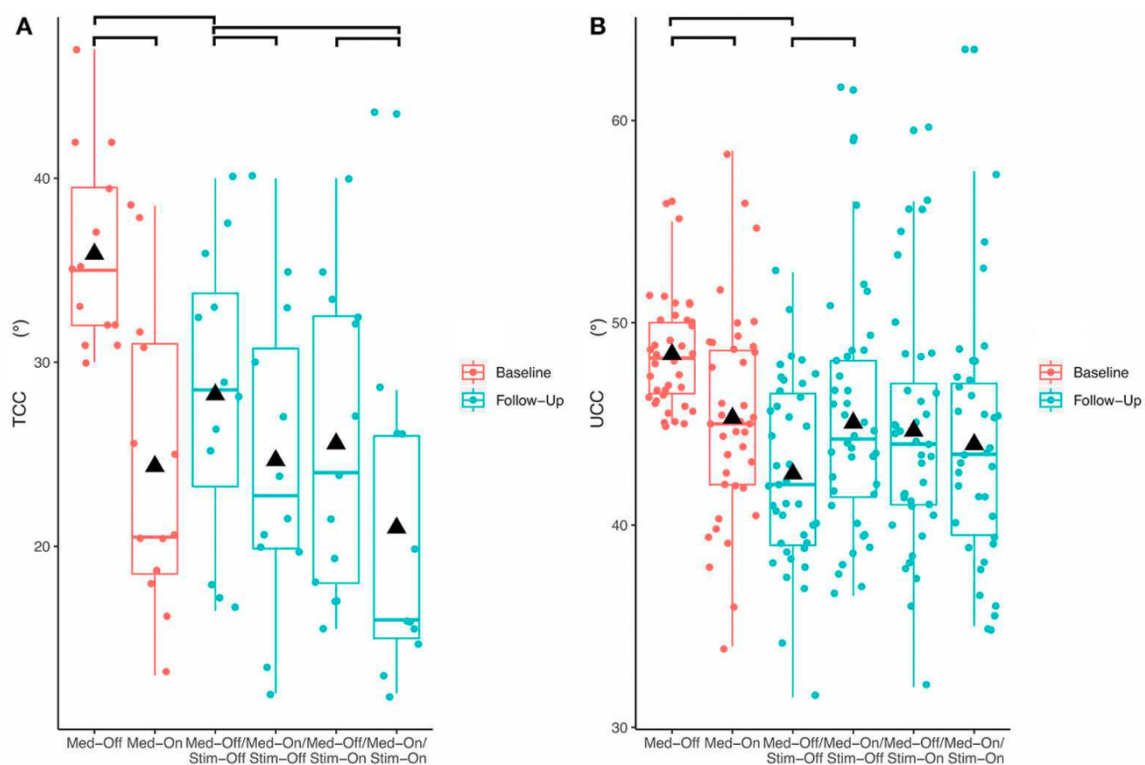
În ceea ce privește comparația de la evaluarea *baseline* med-ON la evaluarea *follow-up* med-ON/stim-ON, s-a găsit un efect statistic semnificativ al timpului pentru unghiul Pisa ( $p < 0,0001$ ,  $F = 21,6$ ), dar nu și pentru unghiurile TCC ( $p = 0,125$ ,  $F = 2,4$ ) sau UCC ( $p = 0,176$ ,  $F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



**Figura 4.17. Efectul diferitelor condiții de tratament pre- și post-chirurgical asupra unghiurilor de camptocormia totală (TCC) - A și camptocormie superioară (UCC) - B. Pentru TCC au fost analizați pacienții cu valori  $\geq 30^\circ$ , pentru UCC  $\geq 45^\circ$ .**

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.

#### **Concluzii:**

1. NeuroPosturApp©, un instrument necomercial evaluat în această lucrare, este un instrument fiabil și ușor de utilizat pentru măsurarea alinierii posturale la subiecții sănătoși și la persoanele cu BP. Aplicația s-a dovedit a fi capabilă să descrie unghiurile de camptocormie totală și superioară, precum și unghiul Pisa. Aplicația este accesibilă gratuit pe [http://www.neuroimaging.uni-kiel.de/ NeuroPostureApp](http://www.neuroimaging.uni-kiel.de/NeuroPostureApp).
2. Măsurătorile cantitative detaliate ale unghiurilor cu ajutorul aplicației gratuite NeuroPostureApp ([http://www.neuroimaging.uni-kiel.de/ NeuroPostureApp/](http://www.neuroimaging.uni-kiel.de/NeuroPostureApp/)) sunt sensibile la efectele tratamentului în BP.

3. Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic (SCP), similar tratamentului medicamentos a ameliorat alinierea posturală la pacienții cu boală Parkinson.
4. SCP ameliorează toate unghiurile de înclinare posturală, la toți pacienții cu boală Parkinson (cu și fără deviere posturală patologică).
5. Un efect semnificativ mai mare al SCP asupra unghiului de înclinare posturală s-a determinat la pacienții cu deviere posturală patologică.
6. Pentru unii pacienți a fost înregistrată ameliorarea unghiurilor de deviere posturală până la valori considerate non-patologice.
7. Pacienții cu camptocormie versus pacienții cu deviere Pisa au avut ameliorări semnificativ mai mari ale unghiurilor de înclinare posturală patologică.

## 5. DISCUȚII ASUPRA EFECTULUI STN-DBS ASUPRA TULBURĂRILOR DE MERS ȘI POSTURĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON

Înțelegerea și tratarea tulburărilor de mers episodice, cum este înghețarea mersului reprezintă o necesitate primordială pentru pacienții cu BP. Fenomenul de înghețare a mersului are un răspuns imprevizibil la medicația dopaminergică și la stimularea cerebrală profundă subtalamică. În acest studiu ne-am propus investigarea efectului 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.

Înghețarea mersului este un fenomen clinic invalidant caracterizat prin episoade scurte de incapacitate de a păși sau executarea pășirii prin pași extrem de scurți, care apar de obicei la inițierea mersului sau la întoarcerea în timpul mersului cu o reducere substanțială a lungimii pașilor cu tremorul frecvente ale picioarelor în timpul episoadelor [1,12]. Studiile fiziologice, imagistica funcțională și studiile clinico-patologice localizează disfuncția în regiunile corticale frontale, ganglionii bazali și regiunea locomotorie a mezencefalului ca origini probabile ale înghețării mersului [55]. Înghețarea mersului apare mai frecvent în starea de OFF a medicamentelor dopaminergice decât în starea de ON, deși uneori înghețarea mersului chiar se agravează cu mai multe medicamente dopaminergice. Stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic este o terapie bine stabilită pentru fluctuațiile motorii și simptomele BP, cum sunt akinezia, rigiditatea și tremorul. Cu toate acestea, eficacitatea STN-DBS asupra simptomelor axiale, cum ar fi înghețarea mersului este inconsistentă, cu rapoarte contradictorii. Deși STN-DBS îmbunătățește frecvent simptomele care răspund la levodopa, inclusiv înghețarea mersului, există cazuri raportate de îngheț persistente sau chiar de agravare după intervenția chirurgicală DBS. În plus, înghețarea mersului acută poate fi indusă de STN-DBS, posibil legată de întreruperea fibrelor aferente de la nucleul pedunculopontin la STN. Respectiv, stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic poate atenua unele episoade de îngheț la unii pacienți, în special episoadele care apar starea off a medicației, în timp ce alte studii raportează că intervenția STN-DBS poate crea înghețarea mersului și la unii pacienți cu BP [57].

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.

Acest studiu a fost conceput pentru a distinge între subtipurile clinice de înghețare a mersului pentru a permite evaluarea răspunsului terapeutic al levodopei și intervenției de stimulare cerebrală profundă la fiecare subtip în parte. Am constatat că întoarcerea este o sarcină provocatoare foarte eficientă pentru a induce înghețarea mersului și că akinezia totală a fost rară chiar și în timpul stărilor "off", în comparație cu înaintarea cu pași foarte mici și tremorul picioarelor pe loc. În ciuda importanței sale pentru funcționarea zilnică și a frecvenței sale ridicate, în literatură există puține lucrări ce caracterizează înghețarea mersului în funcție de diferitele forme specifice în care se exprimă. Analiza înghețării mersului de către doi observatori independenți “orbi” pe baza unor înregistrări video în timpul stărilor de "off" și "on" pre- și post-operator ne-a permis să cuantificăm înghețarea mersului în ceea ce privește tipul și manifestarea motorie a fiecărui episod. O astfel de evaluare obiectivă ne-a oferit, de asemenea, posibilitatea de a cuantifica răspunsul fiecărui subgrup de îngheț la tratamentul cu levodopa și STN-DBS.

La *baseline*, înghețarea mersului a fost prezentă la toți 124 pacienți în starea OFF-medicament, numai la doi din ei fenomenul nu s-a ameliorat în starea ON-medicament și la 57 de pacienți înghețarea mersului s-a redus dar nu a dispărut complet.

Pentru a cerceta mai amplu severitatea înghețării mersului, am evaluat fenomenul în patru situații de provocare. În timpul unei sarcini obișnuite de mers în condiții clinice, severitatea înghețării mersului se apreciază în funcție de mișcarea vizibilă a picioarelor în timpul unui episod de înghețare. Fiabilitatea, adică gradul de coincidență a aprecierii fenomenului clinic de doi evaluatori diferiți a aceluiași secvențe video a fost foarte bună pentru toate circumstanțele fenomenologiei de îngheț, iar pentru ezitarea în spații deschise și scorul total (suma celor patru itemi) a atins calificativul de bună. Am constatat că analiza înghețării mersului bazată pe video poate identifica episoadele de îngheț la mai mult de 80% dintre pacienți. A existat o relație semnificativă între scorul de severitate a înghețării mersului bazat pe video și itemul “înghețarea mersului” din UPDRS II și o corelație mai puternică cu scorul PIGD în starea OFF-medicament la *baseline*. Această abordare a fost adaptată din lucrările anterioare [40, 169] și același scor a fost utilizat deja într-o lucrare recentă ce nu ne aparține [170], confirmând constatarea că analiza mersului bazată pe înregistrare video este un instrument de încredere pentru evaluarea fenomenului înghețării mersului. Testul “*stand-walk-sit*” a fost utilizat pentru a documenta durata timpului necesar pentru test și numărul de episoade de înghețare independent de situația de provocare [136]. Rezultatele obținute de acești autori au fost similare cu cele obținute anterior de noi, și anume: atât *DBS* cât și tratamentul medicamentos produc efecte similare asupra înghețării mersului. Severitatea secuzei de îngheț și numărul de episoade separate pentru fiecare situație

provocatoare au fost studiate la 20 de pacienți și au arătat îmbunătățiri semnificative sub acțiunea tratamentului *DBS* [171] fără a analiza efectul diferențial al medicației și *DBS* cea ce noi însă, am considerat a fi deosebit de important și am realizat în studiul nostru. Rezultatele altui studiu clinic recent [172] a inclus timpul de îngheț în timpul total al mersului măsurat prin intermediul un program de computer video [173]. În general, în prezent, nu există un consens cu privire la cea mai bună unitate de cuantificare pentru fenomenul de îngheț, iar studiile comparative lipsesc. Aceste dificultăți în evaluarea înghețării mersului sunt problematice, deoarece gestionarea optimă depinde de o evaluare validă și fiabilă. Evaluarea implică identificarea propriu-zisă a episodului de îngheț (adică prezența sau absența înghețării mersului) și, de asemenea, urmărește să determine gravitatea acesteia. O evaluare fiabilă a înghețării mersului este necesară pentru a iniția sau modifica tratamentul (de exemplu, pentru a începe sau a crește doza de levodopa sau pentru a iniția o trimitere la un fizioterapeut specializat) și pentru a evalua efectul acestuia. În plus, evaluarea viitoare a noilor terapii simptomatice va necesita rezultate fiabile și obiective.

Rezultatele noastre demonstrează că situațiile provocatoare ale înghețării mersului pot fi separate și arată o sensibilitate la schimbările de înainte și după intervenții. În primul rând, întoarcerea este cea mai eficientă manevră provocatoare pentru inducerea înghețării mersului, această constatare fiind în concordanță cu cercetările anterioare [40]. În conformitate cu această afirmație, ezitarea la întoarcere se observă izolat doar la 20% dintre pacienți și este mult mai frecventă în asociere cu apariția înghețării mersului cel puțin încă una din situațiile provocatoare, acest lucru putând fi explicat prin faptul că în cohorta examinată au intrat pacienți cu BP avansată. Pacienții, care au episoade de înghețare a mersului doar la întoarcere, manifestă mai puține tulburări de postură și de mers. Se pare că, la început, înghețarea mersului este declanșată doar în timpul mișcărilor complexe care necesită multiple ajustări posturale, precum este manevra de întoarcere la 180 de grade. Odată cu progresia ulterioară a bolii, înghețarea mersului este declanșată și în situații mai puțin complexe. În al doilea rând, celelalte trei situații provocatoare rămase (inițierea mersului, atingerea destinației și ezitățile în spațiul liber) cu toate că sunt mai puțin sensibile, dar la fel se ameliorează și la medicație și la stimulare. Prin urmare, mecanismele fiziologice subiacente pot fi similare pentru diferitele tipuri de înghețare a mersului.

Până la studiul nostru, efectele clinice ale STN-DBS și L-DOPA asupra severității înghețării mersului nu au fost comparate detaliat într-o cohortă mare de pacienți cu BP.

Studiul realizat denotă că STN-DBS și L-DOPA reduc severitatea înghețării mersului în toate situațiile provocatoare în perioada de până la zece luni după operație în mod similar. Ambele tratamente aplicate izolat au arătat un efect benefic foarte mare. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă între efectul stimulării și cel al medicamentelor. Tratamentul concomitent a stimulării plus medicație a dus la o reducere și mai mare a înghețării mersului. În afară de acesta,

lucrarea de față adaugă noi observații în analiza efectului „*carry-over*” a *STN-DBS*. Timpul dintre evaluările inițiale și evaluările ulterioare a fost în mediu de 10 luni. În această perioadă de timp la pacienții cu boala Parkinson în condiții „obișnuite” de tratament pot interveni fenomene clinice de progresie a bolii, în timp ce *DBS* posibil că are o acțiune de contracarare a lor. Comparând condițiile complete de OFF la *baseline* și condiția de *follow-up* OFF-medicament/OFF-stimulare, am constatat că severitatea înghețării mersului s-a îmbunătățit la *follow-up*. Deoarece aceeași doză de L-DOPA este utilizată pentru testul *L-DOPA* la *baseline* și *follow-up*, acest lucru este cel mai probabil legat de un efect „*carry-over*” a stimulării care a fost oprit doar timp de jumătate de oră, aceasta fiind în concordanță cu o comunicare anterioară, în care simptomele axiale s-au agravat mai târziu decât alte simptome cardinale după oprirea *STN-DBS* [135]. O explicație alternativă pentru reducerea înghețului în starea OFF-stimulare este un posibil efect leziune permanentă cauzat de intervenția chirurgicală *STN-DBS* propriu-zisă. Acest lucru este susținut de cele două studii clinice mari *STN-DBS* [174, 175] cu un grup de control care nu a fost stimulat timp de trei luni post-operator, dar a avut o îmbunătățire a scorului motor comparativ cu scorul OFF pre-operator. Studiul nostru nu poate contribui la clarificarea acestei întrebări, deoarece nu am avut un astfel de grup de control.

Punctul forte al studiului nostru este dimensiunea mare a eșantionului, proiectarea longitudinală și evaluarea videoclipurilor de către 2 evaluatori “orbi”. Punctul slab este lipsa unui chestionar subiectiv de evaluare a înghețării mersului și lipsa evaluării mersului printr-un loc îngust, spre exemplu printr-o ușă, care este considerată una dintre cele mai frecvente circumstanțe declanșatoare de înghețare a mersului.

Considerăm că este foarte important a menționa că vârsta medie a apariției bolii în cohorta cercetată de noi a fost relativ tânără (47 de ani), în pofida unei extreme vaste (17-65 ani). Într-adevăr, studiile au demonstrat o dependență de vârstă a înrăutățirii instabilității posturale și a perturbării mersului exprimat prin înrăutățirea sub-scorului UPDRS - PIGD [176, 177]. Studiul nostru a avut o perioadă de urmărire pe termen scurt ceea ce nu ne oferă date despre efectul terapeutic pe termen lung. Alte studii publicate au constatat că efectul atât al stimulării, cât și al medicației asupra înghețării mersului scade după 2-5 ani de la instituirea stimulării [178–180].

### **Predicția efectului stimulării cerebrale profunde asupra înghețării mersului la pacienții cu boală Parkinson**

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. Înghețarea mersului este un simptom comun și complex al BP, cu un debut puțin înțeles și opțiuni limitate pentru un tratament



de succes. Deși aproximativ 80% dintre pacienți dezvoltă în cele din urmă înghețarea mersului nu este posibil în prezent să se prevadă cine și când va dezvolta acest simptom, ceea ce împiedică intervențiile specifice. În general, înghețarea mersului care apare doar în starea de OFF medicament răspunde bine la L-DOPA sau la alte medicamente dopaminomimetice, cum ar fi Selegilina în stadii incipiente ale bolii. Pe măsură ce boala progresează, înghețarea mersului devine mai rezistentă la L-DOPA, mai mult decât bradikinezia și rigiditatea, iar frecvența căderilor secundare înghețării mersului crește semnificativ din cauza deteriorării paralele a stabilității posturale și a funcțiilor cognitive. Răspunsul independent al pacientului cu înghețarea mersului la L-DOPA, în comparație cu celelalte simptome motorii parkinsoniene cardinale, a fost demonstrat deja în studiile anterioare [47, 65]. 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.

O dilemă clinică comună și importantă este diferențierea între episoadele de îngheț în starea off și on medicament. Un indiciu utilizat în mod obișnuit este severitatea înghețării mersului la o stare cu adevărat off, dimineața devreme sau după 12 ore de întrerupere a medicației. Cel mai important și utilizat predictor în mod obișnuit pentru estimarea efectului *DBS* asupra simptomelor BP este scorul UPDRS III total în timpul testului *L-DOPA* efectuat pre-operator [181]. Această procedură de rutină (scorul UPDRS III [26] pentru toate cei 14 itemi, fără a include separarea topografică) este evaluat fără (OFF-medicație) și apoi cu o doză de *L-DOPA* (ON-medicație) [182]. Testarea respectivă pretinde a fi o predicție individuală sensibilă, dar în același timp nu poate prognoza „comportamentul” tuturor simptomelor și nici în ce măsură. Înghețarea mersului nu se măsoară în timpul examinării motorii, ci este inclusă ca întrebare de interviu în activitățile vieții de zi cu zi (UPDRS II, punctul 14). Cu siguranță, acest lucru poate fi solicitat la fel în cea mai bună și cea mai proastă stare motorie și aceasta este o practică obișnuită. Studiul nostru arată că valoarea predictivă a acestui compartiment nu este foarte puternică. Afirmația noastră e bazată pe valoarea ROC este doar de 0,603, ceea ce la rândul său este puțin peste șansa predictivă.

Analiza bazată pe evaluarea video a înghețării mersului ne-a permis să identificăm cel mai relevant indice predictiv. Detectarea și predicția precisă a înghețării mersului este esențială pentru monitorizarea simptomelor pe termen lung sau pentru atenuarea preventivă a acestora prin diferite metode de tratament. Complexitatea simptomelor de înghețare a mersului și manifestările sale foarte variabile pune în dificultate detectarea și predicția înghețării mersului, iar aceste probleme sunt departe de a fi rezolvate. O analiză anterioară a stadiului actual al tehnologiei în acest domeniu a arătat utilizarea pe scară largă și eficacitatea senzorilor purtabili în detectarea înghețării mersului

[26]. Pentru a ajuta la orientarea cercetărilor viitoare, lucrarea actuală prezintă o analiză actualizată a stadiului actual al indiciilor de predicție a înghețării mersului și oferă detalii suplimentare cu privire la metodele de clasificare și caracteristicile clinice utilizate.

Interesant este că cel mai bun predictor nu s-a dovedit a fi scorul total de îngheț, ci înghețarea în timpul întoarcerii la 180°. Un scor video similar a fost, de asemenea, utilizat într-un alt studiu care a examinat efectul STN-DBS asupra mersului [183]; și autorii au confirmat faptul că atât apariția, cât și severitatea înghețării mersului pot fi ameliorate la 1 și chiar la 2 ani post-operator. Un alt studiu prospectiv controlat privind înghețarea mersului a folosit mai multe instrumente de măsurare, inclusiv un test al mersului [137]. Într-un studiu prospectiv necontrolat [173] a fost folosită o evaluare video similară cu a noastră, demonstrându-se că diferite tipuri de îngheț au profitat de reducerea manifestării ca atare. Toate aceste studii nu au analizat valoarea predictivă a testului pentru fiecare pacient în parte. De asemenea, trebuie menționat faptul că întoarcerea s-a dovedit a fi un test clinic util pentru a adapta puterea stimulării în timpul programării atunci când pacientul este rugat să execute o „piruetă” [40]. Piciorul plasat exterior în timpul întoarcerii indică partea cu risc mai mare de a induce înghețarea și, prin urmare, are nevoie de o forță de stimulare mai mare. Este un argument adăugător la afirmația noastră că , înghețarea mersului în timpul rotirii este o situație provocatoare sensibilă.

Limitările acestui studiu în ceea ce privește predicția țin în primul rând de natura subiectivă a evaluării. Cu toate acestea, testul s-a dovedit a fi extrem de fiabil comparându-se rezultatele emise de doi evaluatori independenți. În al doilea rând, contingentul de pacienți a fost cu BP avansată; rezultatele la pacienții cu BP în faze de evoluție mai puțin avansate având, posibil, un alt profil.

Punctul forte al studiului este numărul mare de pacienți comparativ cu toate studiile anterioare și analiza statistică rigidă.

În concluzie, am constatat că itemul 14 din UPDRS și scorul total de înghețare a mersului pe bază de evaluare video sunt predictorii slabi pentru răspunsul înghețării mersului la DBS în cea mai proastă stare a pacientului după operație. Evoluția fenomenului de îngheț poate fi prezisă cu cea mai mare exactitate de către rezultatul sarcinii de întoarcere în timpul testului *L-DOPA* pre-operator. Când se gradează severitatea înghețului în timpul virării (0: fără îngheț, 1: se deplasează înainte cu pași mici, 2: tremură în loc cu mișcări rapide alternante ale genunchiului, 3: achinezie completă fără mișcarea membrelor sau mișcare a trunchiului) se poate prognoza reducerea înghețării mersului post-operator conform următoarelor rezultate:

- dacă pacientul se îmbunătățește în timpul testului cu *L-DOPA* cu 1, 2 sau respectiv 3 puncte, probabilitatea unei ameliorări  $\geq 1$  punct de către STN-DBS în cea mai gravă stare după operație este de 0,79, 0,80 sau 1,0.

Acești predictorii necesită a fi supuși controlului în studii prospective. Mai mult decât atât, ei pot fi de folos în activitatea de consiliere a pacienților cu privire la înghețarea mersului și luarea deciziei de tratament prin stimulare cerebrală profundă.

### **Strategia de întoarcere spin: un nou semn clinic**

Mersul a fost studiat pe larg în boala Parkinson, evaluându-se tulburările de mers permanente (de exemplu, lungimea pasului, variabilitatea mersului, asimetria mersului) și episodice (înghețarea mersului). Din câte cunoaștem, comportamentul de întoarcere a fost studiat până acum doar cu privire la incapacitatea de a coordona segmentele corpului în timpul întoarcerii, rezultând o rotație simultană a capului, trunchiului și pelvisului producându-se o întoarcere „în bloc” [45], viteză redusă și durată de întoarcere crescută [53], lungimea și lățimea pasului fiind reduse [184]. Cât nu este de straniu, dar strategia de întoarcere nu a fost încă abordată în detalii. Numărul de pași în timpul întoarcerii, pași multipli și absența pivotării în timpul virării [166, 185] au fost menționați în unele studii. Strategia de întoarcere fiziologică descrisă în detalii în 1999 [55] nu a atras până acum atenția, deși este un semn ușor a fi observat și un semn semnificativ al statutului motor al persoanelor cu BP. Deși inițial nu a fost unul din obiectivele acestui studiu, modalitatea de întoarcere a pacienților fost observată în clinică de către noi și pusă în discuție, astfel încât am decis în acest studiu să analizăm și acest comportament în timpul intervențiilor terapeutice și am ajuns până la sfârșit la concluzia precum că strategia de întoarcere se schimbă la o persoană cu BP în funcție de starea lui motorie. Modelele sunt ușor de identificat cu ochiul liber în timpul testelor de rutină de mers în clinică. Cele două extreme ale întoarcerii pas și spin sunt simple. Relația strategiei de întoarcere cu starea motorie este evidentă și reiese din rezultatele acestui studiu, deoarece pentru orice opțiune de tratament, pacienții care aleg strategia spin au avut un scor motor UPDRS și PIGD general mai bun comparativ cu pacienții cu strategia pas. Deoarece întoarcerile de tip spin necesită o mobilizare mai rafinată și o cerere mai mare de modificări adaptive ale segmentelor corpului comportă un risc mai mare de destabilizare și, în cele din urmă, un risc mai mare de cădere [186]. Este plauzibil faptul ca o stare motorie mai bună să fie asociată cu mai multe întoarceri spin.

Pacienții cu strategie mixtă de întoarcere nu au fost diferiți nici de cei spin și nici de pas, care poate indica faptul că aceasta este o stare de tranziție între spin și pas. În scopuri clinice, acest grup mic de pacienți cu „strategie mixtă” poate fi calificat ca nedeterminat. Pacienții cu strategia spin comparativ cu pas au avut, de asemenea, scoruri PIGD mai bune pentru toate cele trei condiții. Acest lucru se poate explica prin faptul că pacienții care prezintă un risc mai mic de destabilizare la întoarcere pot să-și permită acest act motoriu mai avansat în aspect locomotor. Dar, în mod interesant, scorul motor general (UPDRS III) și scorul PIGD nu diferă semnificativ între pacienții

care mențin strategia pas și cei care își schimbă modelul de rotire de la pas la spin pre-operator între starea ON-medicație și starea post-operatorie ON-medicație/ON-stimulare. De asemenea, scorul UPDRS III sau PIGD nu explică doar diferența dintre tiparele de întoarcere, deoarece pacienții cu strategie pas au avut un UPDRS III mult mai bun la *follow-up* în starea ON-medicație/ON-stimulare decât pacienții cu strategie spin în starea OFF-medicație la *baseline*. Prin urmare, ne așteptăm ca alegerea strategiei de întoarcere să depindă și de alți factori decât mobilitatea. Într-adevăr, cererea mai mare pentru comportamentul motor al strategiei spin [56] poate reflecta, de asemenea, o diferență în ceea ce privește starea cognitivă și / sau emoțională a pacienților. Din păcate, nu putem testa acest lucru în grupul nostru de pacienți, deoarece nu am folosit în mod constant un scor comportamental în timpul evaluărilor de rutină.

O altă constatare interesantă este înghețarea mersului. Studiile anterioare postulează că pacienții cu înghețarea mersului fac mai mulți pași la rotire [60, 185]. Noi am descoperit că atât pacienții care aleg strategia spin, cât și cei ce aleg pas experimentează episoade de înghețare a mersului, ceea ce înseamnă că, dacă un pacient se întoarce cu un singur pas (rotire), de asemenea poate fi și un pacient cu înghețarea mersului, deși în mod normal ne-am aștepta ca acesta să facă cel puțin 6 pași la întoarcere, ceea ce este esențial atât pentru evaluarea clinică, cât și pentru cercetarea ulterioară, unde strategia de întoarcere ar trebui raportată. Acest studiu a avut limitări, deoarece nu a fost planificat prospectiv.

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.

### **Evaluarea cantitativă a posturii la persoanele sănătoase și la pacienții cu boala Parkinson**

Camptocormia reprezintă o flexie anterioară a coloanei vertebrale nefixată și este un tip comun de deformare posturală cu o incidență globală estimativă de 5-19% la pacienții cu boala BP. Această deformare este deseori debilitantă și poate împiedica pacienții să se deplaseze independent sau în timpul desfășurării activităților vieții cotidiene. În prezent, sunt disponibile

puține tratamente pentru camptocormia în BP. Levodopa sau injectarea de toxină botulinică pot fi parțial eficiente, dar eficacitatea variază, iar majoritatea pacienților nu sunt ajutați în mod satisfăcător de aceste abordări. În ultimii ani, stimularea cerebrală profundă a atras o atenție din ce în ce mai mare ca un potențial tratament al deformărilor posturale la pacienții cu BP. Diverse studii au raportat eficacitatea clinică a STN-DBS în tratarea deformărilor posturale din BP. Recent, rezultatele unor studii cu eșantioane de dimensiuni mari au arătat că STN-DBS a avut un efect terapeutic relativ mic, dar semnificativ asupra posturii anormale și ar putea aduce îmbunătățiri mari în special la cei care au fost complicați cu camptocormie.

Deși sindromul clinic de camptocormie este universal acceptat și definit între timp prin modificări miopatologice și radiologice caracteristice ale mușchilor paravertebrali, lipsește o definiție clinică echivocă a camptocormiei. În unele publicații, pentru definiție se utilizează itemul 28 din UPDRS III  $\geq 2$ , dar în majoritatea studiilor, camptocormia este definită pe baza unghiului de înclinare. Cu toate acestea, nu s-a ajuns la un acord nici asupra gradului unghiului, nici asupra metodei de evaluare. O gamă largă de unghiuri de aplecare spre înainte, între 15 și 45 de grade, este utilizată în prezent pentru a defini camptocormia. De aceea, ratele de prevalență foarte diferite, între 5% și 19%, pot reflecta incertitudinile în caracterizarea camptocormiei în BP. Respectiv, pentru definiție, camptocormia trebuie să fie diferențiată de postura aplecată frecvent întâlnită în BP. Aceste incongruențe sunt valabile și pentru postura laterala, denumit sindromul Pisa.

Până în prezent, problema măsurării unghiului nu a fost abordată sau, dacă au fost descrise metode de măsurare acestea nu au fost evaluate în mod oficial în ceea ce privește fiabilitatea. Aici, propunem o metodă simplă, dar reproductibilă, de măsurare a unghiului de flexie înainte cu o fiabilitate inter-rater ridicată. În studiul nostru, am documentat severitatea camptocormiei cu ajutorul unor fotografii. Acest lucru ar putea subestima severitatea sindromului, deoarece unii pacienți încearcă să își minimizeze tulburarea axială în timp ce sunt fotografiați, deși, de obicei, nu sunt capabili să mențină o poziție mai îndreptată în sus pentru mult timp. Din punct de vedere pragmatic, sugerăm standardizarea procedurii prin solicitarea a 2 minute de mers liber înainte ca pacientul să fie fotografiat pentru a reduce posibila distorsiune de subestimare a unghiului.

În acest studiu, fiabilitatea unei aplicații web standardizate, obiective și disponibile gratuit pentru a evalua alinierea posturală a fost investigată, iar postura a fost comparată între persoanele sănătoase și persoanele cu BP. Am găsit o fiabilitate de la bun la excelent în ceea ce privește evaluarea unghiului total de captocormie (TCC) și a unghiului de captocormie superioară (UCC) cu NeuroPostureApp ©, o aplicație creată și implementată în cadrul Departamentului de Neurologie din Kiel în anul 2018 [187]. Cu toate acestea, fiabilitatea inter-evaluator a fost doar moderată la evaluarea unghiului de înclinare în sindromul Pisa. Gradul de fiabilitate s-a dovedit a fi similar cu cel al unei lucrări anterioare, în special în ceea ce privește unghiul TCC [98].

Datele noastre arată că instrumentul de evaluare postural folosit este mai sensibil la diferențe decât itemul UPDRS 28 utilizat în mod tradițional pentru evaluarea posturii. Există o suprapunere pronunțată a unghiurilor pentru categoriile diferite ale acestui item. Deși UPDRS a fost utilizat în multe studii, rezultatele noastre arată că itemul UPDRS 28 nu permite identificarea fiabilă a pacienților cu o tulburare posturală (cum ar fi camptocormia sau sindromul Pisa). În plus, evaluarea posturii cu NeuroPostureApp © nu necesită niciun alt echipament tehnic, deoarece fotografiile pot fi ușor analizate cu WebApp pentru a măsura unghiurile posturale. Valorile minime ale modificărilor detectabile au fost calculate pentru fiecare dintre cele trei unghiuri luând în considerare și fiabilitatea lor [188]. Acest parametru depinde de precizia măsurării și indică un prag de la care pornește o diferență reală între două unghiuri ce nu se datorează variației întâmplătoare în măsurare și este în afara intervalului de eroare statistică. Amploarea valorilor minime detectabile, după cum le-a constatat studiul nostru, poate fi utilă în interpretarea efectelor tratamentului aplicat. Am elaborat date normative proprii pentru alinierea posturală a controalelor sănătoase în direcțiile anteroposterioară (AP) și mediolaterale (ML) pentru diferite grupe de vârstă și am investigat efectul apartenenței de gen. Rezultatele noastre confirmă rezultatele studiilor anterioare [104, 188], care au arătat că bărbații au o postură mai înclinată decât femeile pentru unghiul TCC și unghiul UCC. Interesant e că, efectele au fost cele mai puternice pentru unghiul UCC, care reflectă îndoirea corpului superior fără a implica unghiul șoldului. Motivele posibile ar putea fi diferențele în controlul postural și/sau în biomecanica celor două sexe.

Nu am găsit diferențe semnificative legate de vârstă în unghiurile posturale la persoanele sănătoase, în timp ce un studiu de referință [104] a găsit efectul vârstei asupra unghiurilor posturale. O dimensiune mai mare a eșantionului, o distribuție mai mare a vârstei și o altă metodă de măsurare utilizată a unghiurilor posturale ar putea explica această diferență. Rezultatele noastre au arătat că, comparativ cu subiecții sănătoși, pacienții cu BP au o deviere posturală mai severă în direcțiile anteroposterioară și mediolaterală, așa cum era de așteptat, și că diferențele sunt deosebit de pronunțate în intervalul de vârstă de la 50 la până la 80 de ani. Mai mult decât atât, spre deosebire de subiecții sănătoși, înclinația posturală a progresat odată cu avansarea în vârstă a pacienților cu BP. Alte studii au arătat rezultate similare și au propus ca posibile ipoteze de explicație pierderea neuronală datorată progresiei bolii sau gradientilor temporali legați de îmbătrânire [102, 103, 188]. Pe baza rezultatelor măsurărilor de unghi în cohorta subiecților sănătoși am definit criteriile “*cut-off*” care diferențiau pacienții cu BP cu o postură normală de cei cu o postură patologică înclinată sau laterală deviată. Astfel, au avut unghiuri posturale în intervalul subiecților sănătoși pacienții cu BP avansată în 39,1 % de măsurări pentru unghiul TCC, 67.7% - pentru unghiul UCC și 70.8% în sindromul Pisa. Aceste criterii de limită definite ar putea ajuta la distincția obiectivă între postura normală și înclinată a pacienților cu BP. Am definit pe

baza datelor cohorței noastre în continuare criterii, pentru a face diferența dintre pacienții cu BP cu o postură înclinată/deviată lateral și pacienții cu o tulburare posturală, cum ar fi camptocormia sau sindromul Pisa. De remarcat că, valoarea noastră limită calculată și definită empiric de  $30,2^\circ$  pentru unghiul TCC s-a regăsit în valorile recomandate în prezent de  $\geq 30^\circ$  pentru diagnosticul camptocormiei totale [98]. Unghiul  $\geq 30^\circ$  pentru diagnosticul de camptocormie, așa cum a fost propus în mod empiric într-un studiu anterior la pacienții cu BP [189]. În plus, am constatat o prevalență de 6,3% la pacienții cu BP a camptocormiei totale, ceea ce este în concordanță cu datele de prevalență publicate în alte lucrări [4, 80]. Pentru camptocormia superioară, valoarea noastră de limită calculată de  $50,9^\circ$  a fost apropiată de criteriul de  $45^\circ$  publicat în altă lucrare [190]. Cu toate acestea, diferența destul de mică de  $6^\circ$  între cele două valori limită a fost asociată cu o diferență majoră de 16,6% ( $n = 32$ ) la pacienții identificați ca fiind posibil afectați de UCC. Până în prezent în literatura de specialitate nu există nicio fundamentare empirică a criteriului pentru UCC, fapt care ar trebui să fie ținta pentru cercetările viitoare. Mai mult decât atât, în timp ce unghiul TCC a fost semnificativ diferit între subiecții sănătoși și cei cu BP în toate grupele de vârstă începând cu vârsta de 40 ani, diferențe dintre subiecții sănătoși și cei cu BP pentru unghiul UCC au fost găsite doar pentru grupul de vârstă de la 50 la 70 de ani. Corelația dintre TCC și UCC a fost una slabă. La momentul actual, recomandăm utilizarea în primul rând a unghiului TCC în calitate de instrument general bine studiat pentru diagnosticul și cuantificarea camptocormiei. Sunt necesare studii suplimentare pentru a obține date concludente pentru conceptul de camptocormie superioară. În prezent, ar trebui să se evite echivalarea camptocormiei totale cu camptocormia inferioară, deoarece aceasta din urmă nu a fost încă investigată.

În ceea ce privește sindromul Pisa, limita noastră definită empiric de  $4,7^\circ$  diferă în mod clar de criteriul de  $10^\circ$  discutat în prezent în literatură [122]. Aplicarea acestui criteriu la cohorta noastră a permis identificarea doar a doi pacienți cu sindrom Pisa. Un alt studiu a constatat o incidență similară scăzută a sindromului Pisa la pacienții cu BP [191]. O suprapunere cu camptocormia nu poate fi o explicație posibilă. Deși nu am reușit să definim criterii de diagnostic clare din cauza lipsei de informații clinice, datele noastre confirmă în continuare criteriul de  $30^\circ$  în camptocormia totală și subliniază necesitatea unei evaluări empirice suplimentare a criteriilor pentru camptocormia superioară și sindromul Pisa.

Trebuie menționat faptul că prezentul studiu a folosit o metodă validată pentru măsurarea unghiurilor. Există și alte studii [101, 102] cu cohorte mai mari de subiecți și pacienți, dar reperele pe care le-au folosit nu corespund cu cele ale rigurilor actuale și nu au oferit fiabilitatea inter-evaluator și test-retest a măsurilor. Autorii au folosit trohanterul major și acromionul ca repere reprezentative pentru măsurările de bază ale unghiurilor coloanei vertebrale. Acest lucru poate induce o variație sistematică mai mare datorită variației dintre acromion și procesul spinos C7 sau

incertitudinilor privind identificarea poziției trohanterului major. Prin urmare, valorile unghiurilor găsite în evaluările lor nu pot fi comparate direct cu rezultatele noastre.

### **Efectul stimulării cerebrale profunde asupra tulburărilor de postură**

Am examinat o cohortă suficient de mare de pacienți cu boală Parkinson avansată folosind materialul video și foto realizat în timpul testelor standardizate *L-DOPA* înainte și după intervenția de implantare *STN-DBS*. Pacienții au fost caracterizați în ceea ce privește două aliniamente posturale importante: înclinarea anterioară diferențiată în TCC și UCC, precum și înclinarea laterală, denumită „unghiul Pisa”. Acești termeni au fost preluați dintr-o lucrare de consens internațional și indică aici unghiurile definite în măsurări și nu trebuie confundate cu tulburările posturale propriu-zise ca entități sau sindroame nozologice.

În ceea ce privește efectele imediate ale medicației și stimulării, am găsit efecte semnificative statistic pentru unghiurile TCC în întreaga cohortă atunci când am comparat starea OFF-medicament/OFF-stimulare cu orice altă condiție intervențională la *follow-up*. Efectul ON-medicament/ ON-stimulare a fost mai bun decât efectul stimulării izolate (OFF-medicament/ ON-stimulare). În medie, efectele generale, calculate pe întreaga cohortă sunt destul de modeste. Roediger și colab. [191] au folosit o altă metodă pentru evaluarea unghiului TCC, dar au ajuns la concluzii similare. Autorii au descris o îmbunătățire de 6,7% între evaluările pre- și post-chirurgicale. Alte studii [159, 192] au folosit itemul 28 (postură) din UPDRS III în calitate de indice principal de rezultat și au inclus pacienți cu un scor  $> 0$  sau, respectiv,  $\geq 2$ . Aceste rezultate nu pot fi comparate cu rezultatele studiilor care evaluează unghiurile cantitativ pe bază de scoruri, deoarece UPDRS corelează doar aproximativ cu rezultatul măsurătorilor unghiului de aliniere posturală. Pentru unghiul UCC, nu am găsit niciun efect semnificativ pentru compararea condițiilor OFF-medicament/OFF-stimulare și ON-medicament/OFF-stimulare. Efectul *DBS* izolat și terapia combinată cu medicamente și stimulare nu au fost statistic semnificativă. Pentru unghiul Pisa, rezultatele comparării diferitelor condiții de tratament se aseamănă foarte mult cu rezultatele pentru unghiul TCC.

Considerăm interesant faptul că un efect suplimentar al stimulării a fost găsit pentru unghiul Pisa, dar nu și pentru celelalte două unghiuri posturale. Acest lucru poate indica un efect mai puternic al *DBS* asupra alinierii posturale în direcția medio-laterală, mai degrabă decât în direcția antero-posterioară. Nu am găsit diferențe de gen pentru efectul tratamentului, indicând faptul că atât femeile, cât și bărbații au reacționat în mod similar atât la medicație cât și la stimulare. Pronosticul rezervat al stimulării asupra TCC a fost așteptat atunci când sensibilitatea la *L-DOPA* inițială a TCC este una minimă. Rezultatele obținute într-un studiu publicat în 2019 au sugerat capacitatea de reacție la *L-DOPA*, durata bolii și sexul ca fiind posibili predictorii ai



efectului stimulării. Cu toate acestea, în același studiu, doar 37% din variantele efectului de stimulare au fost predictibile. Un studiu cu un număr mare de pacienți cu BP a găsit relevante vârsta, durata bolii, stadiul bolii după Hoehn-Yahr, durerea și boala coloanei vertebrale, dar fără a indica alte specificații ale relevanței lor individuale [102].

### **Efectele tratamentului la subgrupurile de pacienți cercetați cu tulburări posturale**

Rezultatele obținute necesită a fi interpretate din punct de vedere clinic. Obiectivul primar constă în înțelegerea efectului tratamentului în raport cu unghiurile posturale diferite verificate în acest studiu. Am arătat în subcapitolul anterior că pacienții cu BP fără camptocormie au un unghi TCC  $<30^\circ$ , această valoare fiind folosită de noi în continuare drept criteriu obiectiv, considerând că pacienții care o depășesc suferă deja de camptocormie. Pe de altă parte, alinierea posturală normală și înclinarea în BP ca postură înclinată au fost separate ca limita superioară a intervalului de încredere de 95% a populației normale care a fost de  $10,9^\circ$ . Respectând aceste definiții, am constatat că 6,8% pacienți din cohorta noastră au fost pacienți cu camptocormie. Această prevalență se potrivește cu ratele de prevalență descrise în literatură [66]. Pentru înclinarea anterioară, limita superioară a intervalului de încredere de 95% ale unghiul normal UCC și Pisa s-au dovedit a fi de  $35,4^\circ$  și respectiv  $2^\circ$ . Din păcate, criteriile limită bazate pe măsuri pentru definirea camptocormiei superioare și a sindromului Pisa lipsesc în literatura de specialitate. De aceea, trebuie să ne bazăm pe evaluarea empirică a experților care au propus un unghi de  $\geq 45^\circ$  pentru UCC [190] și un unghi de  $\geq 10^\circ$  pentru sindromul Pisa [4]. Conform acestor criterii limită, 7,3% din cohorta noastră de pacienți cu BP sufereau de camptocormie superioară și 1,0% pacienți aveau sindromul Pisa. În timp ce unele studii [118] raportează o prevalență mult mai mare pentru sindromul Pisa, un studiu recent publicat a raportat o rată similară cu datele noastre [191].

Principalele constatări ale studiului nostru sunt următoarele:

1. Tratamentul medicamentos și STN-DBS aplicate izolat și combinația lor au exercitat influențe minore asupra celor trei unghiuri posturale măsurate la pacienți cu BP cu postură normală;
2. S-a observat o îmbunătățire semnificativă pentru cele trei unghiuri la pacienții cu postură anormală, dar amploarea acestor modificări nu a depășit în mediu  $4^\circ$
3. Cele mai esențiale modificări au fost găsite în grupul mic de 13 pacienți cu camptocormie (unghiul TCC  $\geq 30^\circ$ ) cu o îmbunătățire medie semnificativă a TCC de  $14,9^\circ$  de la *baseline* OFF-medicament la *follow-up* ON-medicament/ON-stimulare. Mai mult, pentru unghiul TCC, efectele intervenției combinate au fost puțin mai mari decât efectul de stimulare izolată.

Efectele tratamentului au fost studiate în mai multe cohorte de pacienți cu camptocormie în BP. Au fost publicate studii mici cu diferite metode de măsurare clinice sau cantitative care confirmă efectul *L-DOPA* [25, 64, 193]. Pe de altă parte, există, de asemenea, articole din literatură care nu susțin efectul curativ al *L-DOPA* în camptocormia din BP [78]. Motivul discrepanțelor este dificil a fi comentat atâta timp cât nu avem metode unificate de măsurare. De asemenea, studiile deschise au descoperit o îmbunătățire semnificativă pentru camptocormie cu *DBS*, dar, repetăm din nou, măsurările unghiului s-au bazat pe diferite tehnici de măsurare [151, 194]. O varianta de măsurare comparabilă a fost utilizată într-un studiu recent [191], iar pentru cei trei pacienți cu camptocormie incluși în studiul citat au fost găsite îmbunătățiri similare cu cele din cohorta noastră.

În ceea ce privește pacienții cu unghiul de camptocormie superioară  $UCC \geq 45^\circ$ , nu am detectat efecte benefice semnificative pentru nici una dintre condițiile de tratament, cu toate că unghiul *UCC* a crescut de la OFF-medicament/OFF-stimulare la ON-medicament/OFF-stimulare. Roediger și colab. [191] au raportat o îmbunătățire a unghiului toracic ventral (comparabil cu *UCC*), dar acest fenomen s-a observat doar la doi pacienți din cohorta lor și a fost fără semnificație statistică.

Sindromul Pisa în BP ar putea fi rezultatul mai multor factori, inclusiv funcția asimetrică a ganglionilor bazali, procesarea deficitară a informațiilor senzoriale, disfuncția cognitivă și percepția alterată a alinierii corpului. Prezența unor afecțiuni medicale concomitente, cum ar fi osteoporoza și artroza, ar putea crește și mai mult riscul de a dezvolta anomalii posturale și de a promova trecerea de la un sindrom reversibil la o afecțiune cronică cu deformări structurale ireversibile (sindrom Pisa structurat). Suprapunerea între mecanismele complexe centrale (dopaminergice și non-dopaminergice) și periferice ar putea explica eterogenitatea clinică și prognosticul sindromului Pisa în BP și în alte forme de parkinsonism, dar sunt necesare mai multe cercetări pentru a defini mai bine acest sindrom și pentru a optimiza managementul său.

Datorită numărului redus de pacienți cu sindrom Pisa din cohorta noastră, nu am efectuat alte analize statistice privind unghiul Pisa.

Rezumând efectele tratamentului asupra tulburărilor posturale, am constatat efecte puternice de tratament la pacienții cu camptocormie totală, cu un unghi *TCC*  $\geq 30^\circ$ , care scot în evidență o influență pozitivă a medicației și a stimulării asupra posturii la pacienții mai grav afectați. În plus, spre deosebire de întreaga cohortă, am găsit un efect „*carry-over*” în grupul de pacienți cu camptocormie (unghiul *TCC*  $\geq 30^\circ$ ). Interpretăm această constatare ca o indicație că tratamentul cu *DBS* afectează postura în acest subgrup în special în timp.

### **Impactul studiului realizat asupra criteriilor de clasificare a deficiențelor posturale**

În acest studiu am folosit trei unghiuri diferite (TCC, UCC și unghiul Pisa) pentru a cerceta anomaliile posturale ale pacienților cu BP. Efectele tratamentului au fost demonstrate concludent pentru unghiul TCC. Figura 4.17 arată că îmbunătățirile acestui unghi la pacienții cu o postură înclinată au fost frecvent suficient de mari, atât încât pacienții să se întoarcă la o postură normală. Interesant este că acești pacienți nu au prezentat un unghi TCC mai mare de 30° în nici una din condițiile de tratament. Datele obținute fac o delimitare între postura înclinată la pacienții cu BP și camptocormie, similară cu datele dintr-un studiu publicat în 2017 [189]. Indicele respectiv reprezintă posibil o manifestare a unui alt proces patologic, implicat în patogenia camptocormiei asociată cu postura înclinată la pacienții cu BP. Pe de altă parte, pacienții cu camptocormie se pot îmbunătăți în mod substanțial chiar și până la recâștigarea unei posturi normale în cadrul intervenției combinate, alimentând speranțe de succes terapeutic pentru acest simptom devastator.

Pentru înclinarea laterală, am folosit evaluarea așa-numitului unghi Pisa și am găsit doar mici modificări atât cu aplicarea tratamentului medicamentos, cât și a celui prin stimulare. În cohorta noastră de pacienți cu BP avansată, doar doi pacienți au prezentat un sindrom Pisa clinic definit, analiza statistică fiind imposibilă pentru un așa număr redus de pacienți. Se așteaptă rezultatele unor studii cu un număr suficient de mare de pacienți cu BP cu sindrom postural Pisa.

### **Limitări**

În pofida numărului foarte mare de subiecți și pacienți cu BP, ar fi posibil ca populația aleasă să nu reprezinte spectrul complet al bolii, deoarece toți pacienții au fost selectați pentru *DBS*. Am folosit imagini reprezentative din înregistrările video ale pacienților, iar acestea sunt cu siguranță predispuse la subiectivitate. Unghiurile în așa condiții sunt măsurate utilizând reperele anatomice, care nu sunt întotdeauna ușor a fi observate. Cu toate acestea, fiabilitatea ridicată dintre cei doi evaluatori indică faptul că această limitare este una minoră. Razele X ca standard de aur pentru îndoirea trunchiului nu pot fi folosite în măsurări clinice de rutină.

## 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

- [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] de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol*; 4422. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30036-3.
- [4] Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10: 538–549.
- [5] 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.
- [6] MOLDOVANU I, PAVLIC G. *BOALA PARKINSON*. 2019.
- [7] INN PC instituțional. Boala parkinson diagnostic și tratament.
- [8] McNeely ME, Earhart GM. Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease. *Park Relat Disord* 2013; 19: 86–91.
- [9] Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, et al. Parkinson ' s Disease , the Subthalamic Nucleus , Inhibition , and Impulsivity The STN , Inhibition , and Impulsivity. 2015; 30: 128–140.
- [10] Calabrese VP. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [5]. *Neurology* 2007; 69: 223–224.
- [11] Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 939–953.
- [12] Weiss PH, Herzog J. Subthalamic Nucleus Stimulation Improves Parkinsonian Gait via Brainstem Locomotor Centers. 2015; 30: 1121–1125.
- [13] Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD002817.pub4.
- [14] Picconi B, Hernández LF, Obeso JA, et al. Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias. *Mov Disord* 2017; 00: 1–10.
- [15] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21: 290–304.

- [16] Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, et al. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2008; 19: 127–136.
- [17] 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.
- [18] Giladi N, Fahn S. Freezing Phenomenon, the Fifth Cardinal Sign of Parkinsonism. *Mov Disord* 1998; 12: 329–335.
- [19] Chee R, Murphy A, Danoudis M, et al. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 2009; 132: 2151–2160.
- [20] Moreau C, Defebvre L, Bleuse S, et al. Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *J Neural Transm* 2008; 115: 1431–1436.
- [21] Canning CG, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4: 203–221.
- [22] Latt MD, Lord SR, Morris JGL, et al. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1280–1289.
- [23] Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007; 22: 2192–2195.
- [24] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223–236.
- [25] Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson ' s disease. 2006; 14–16.
- [26] Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–622.
- [27] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429–442.
- [28] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 148–160.
- [29] Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, et al. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 116–124.
- [30] Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in Parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008; 23: 423–425.
- [31] Chee R, Murphy A, Danoudis M, et al. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 2009; 132: 2151–2160.
- [32] Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson ' s disease. *J Neurol*



*Sci* 2012; 320: 66–71.

- [33] Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014; 71: 884–890.
- [34] Macht M, Kaussner Y, Ms C, et al. Predictors of Freezing in Parkinson ' s Disease : A Survey of 6 , 620 Patients. 2007; 22: 953–956.
- [35] Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, et al. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–844.
- [36] Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 607–611.
- [37] Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov Disord* 2013; 28: 1509–1519.
- [38] Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712–1721.
- [39] Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, et al. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23: 468–474.
- [40] 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: 391–398.
- [41] Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, et al. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 584–588.
- [42] Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical Parkinsonism. *Mov Disord* 2008; 23: 6–8.
- [43] Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: Relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci* 2003; 212: 47–53.
- [44] Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2019; 18: 697–708.
- [45] Huxham F, Baker R, Morris ME, et al. Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1391–1397.
- [46] Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, et al. Freezing of Gait in Parkinson ' s Disease : The Impact of Dual-Tasking and Turning. 2010; 25: 2563–2570.
- [47] Plotnik M, Hausdorff JM. The Role of Gait Rhythmicity and Bilateral Coordination of Stepping in the Pathophysiology of Freezing of Gait in Parkinson ' s Disease. *Mov Disord* 2008; 23: 444–450.

- [48] Coehlo de Morais Faria. 180 ° turn while walking : characterization and comparisons between subjects with and without stroke. 2016; 2694–2699.
- [49] Fasano A, Herzog J, Seifert E, et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord* 2011; 26: 844–851.
- [50] Cowie D, Limousin P, Peters A, et al. Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2750–2757.
- [51] 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.
- [52] Patla A, Prentice S, Robinson C, et al. Visual control of locomotion: strategies for changing direction and für going over obstacles. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1991; 17: 603–634.
- [53] Stack EL, Ashburn AM, Jupp KE. Strategies used by people with Parkinson’s disease who report difficulty turning. *Park Relat Disord* 2006; 12: 87–92.
- [54] Tinetti ME, Baker DI MG. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 821–827.
- [55] Hase K, Stein RB. Turning Strategies During Human Walking. *J Neurophysiol* 1999; 81: 2914–2922.
- [56] Akram SB, Frank JS, Chenouri S. Turning behavior in healthy older adults: Is there a preference for step versus spin turns? *Gait Posture* 2010; 31: 23–26.
- [57] Song J, Sigward S, Fisher B, et al. Altered dynamic postural control during step turning in persons with early-stage Parkinson’s disease. *Parkinsons Dis*; 2012. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1155/2012/386962.
- [58] Mancini M, Smulders K, Cohen RG, et al. The Clinical Significance Of Freezing While Turning in Parkinsons Disease. *Neuroscience* 2016; 343: 1–22.
- [59] Stack E, Ashburn A. Dysfunctional turning in Parkinson’s disease. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 1222–1229.
- [60] Spildooren J, Vinken C, Van Baekel L, et al. Turning problems and freezing of gait in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2018; 0: 1–11.
- [61] Engle, K. M.; Mei, T-S.; Wasa, M.; Yu J-Q. Effects of Medication on Turning Deficits in Individuals with Parkinson’s Disease. *J Neurol Phys Ther 2010 March ; 34(1) 11–16* 2008; 45: 788–802.
- [62] 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.
- [63] Adamson MB, Gilmore G, Stratton TW, et al. Medication status and dual-tasking on turning strategies in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2019; 396: 206–212.

- [64] Bloch F, Houeto JL, Tezenas Du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1223–1228.
- [65] Abe K, Uchida Y, Notani M. Camptocormia in parkinson's disease. *Parkinsons Dis*; 2010. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.4061/2010/267640.
- [66] Srivannitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: Definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 75–85.
- [67] Yamane K, Kimura F, Unoda K, et al. Postural Abnormality as a Risk Marker for Leg Deep Venous Thrombosis in Parkinson's Disease. *PLoS One* 2013; 8: 1–7.
- [68] Holler I, Dirnberger G, Pirker W, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: [123I]  $\beta$ -CIT SPECT and clinical characteristics. *Eur Neurol* 2003; 50: 118–120.
- [69] Skidmore F, Mikolenko I, Weiss H, et al. Camptocormia in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20: 1063–1064.
- [70] Gavrylova N, Limousin N, Belin J, et al. Camptocormia as presenting sign in dementia with Lewy bodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2397–2398.
- [71] Brucki S, Nitrini R. Camptocormia in Alzheimer's disease: An association? *Mov Disord* 2008; 23: 156–157.
- [72] Jay A, Van Gerpen M. Dopa-responsive dystonic camptocormia. *Neurology* 2006; 66: 1777–1778.
- [73] Van Gerpen JA. Camptocormia secondary to early amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2001; 16: 350–375.
- [74] Sakai H, Harun FM, Yamamoto N, et al. Myasthenia gravis can cause camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 467–469.
- [75] Jordan B, Eger K, Koesling S, et al. Camptocormia phenotype of FSHD: A clinical and MRI study on six patients. *J Neurol* 2011; 258: 866–873.
- [76] Renard D, Castelnovo G, Fernandez C, et al. Camptocormia as presenting sign in myofibrillar myopathy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 987–989.
- [77] Laroche M, Cintas P. Bent spine syndrome (camptocormia): A retrospective study of 63 patients. *Jt Bone Spine* 2010; 77: 593–596.
- [78] Azher SN, Jankovic J. Pathogenesis , classification , and response to therapy. 2005; 355–360.
- [79] Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: Prevalence and risks. *Park Relat Disord* 2013; 19: 725–731.
- [80] Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, et al. Camptocormia in Parkinson disease: An epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 145–148.

- [81] Margraf NG, Wrede A, Deuschl G, et al. Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia. 2016; 6: 485–501.
- [82] Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. *Mov Disord* 2010; 25: 527–528.
- [83] Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in Idiopathic Parkinson ' s Disease : A Focal Myopathy of the Paravertebral Muscles. 2010; 25: 542–551.
- [84] 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.
- [85] Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, et al. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 98–110.
- [86] Targets THE, Deep OF, Compound MTHE, et al. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson ' s disease. 116. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00010-3.
- [87] Upadhyaya CD, Starr PA, Mummaneni P V. Spinal deformity and Parkinson disease: A treatment algorithm. *Neurosurg Focus* 2010; 28: 1–7.
- [88] Bonneville F, Bloch F, Kurys E, et al. Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 1710–1719.
- [89] Kataoka H, Tonomura Y, Eura N, et al. Painful abdominal contractions in patients with Parkinson disease. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 624–627.
- [90] Müller S V., Gläser P, Tröger M, et al. Disturbed egocentric space representation in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 58–63.
- [91] Nakane S, Yoshioka M, Oda N, et al. The characteristics of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A large cross-sectional multicenter study in Japan. *J Neurol Sci* 2015; 358: 299–303.
- [92] Wrede A, Margraf NG, Goebel HH, et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 419–432.
- [93] Galati S, Möller JC, Städler C. Ropinirole-induced pisa syndrome in parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 58–59.
- [94] Nakayama Y, Miwa H. Drug-induced camptocormia: A lesson regarding vascular parkinsonism. *Intern Med* 2012; 51: 2843–2844.
- [95] Vela L, Morón DJ, Sánchez C, et al. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord* 2006; 21: 1977–1980.
- [96] Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1229–1234.

- [97] Oh YS, Kim JS, Chung SW, et al. Camptocormia: As the first sign of parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 370–372.
- [98] Margraf NG, Wolke R, Granert O, et al. Consensus for the measurement of the camptocormia angle in the standing patient. *Park Relat Disord* 2018; 52: 1–5.
- [99] Marinelli P, Colosimo C, Ferrazza AM, et al. Effect of camptocormia on lung volumes in Parkinson's disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 187: 164–166.
- [100] Bernhard FP, Sartor J, Bettecken K, et al. Wearables for gait and balance assessment in the neurological ward - study design and first results of a prospective cross-sectional feasibility study with 384 inpatients. *BMC Neurol* 2018; 18: 1–8.
- [101] Oeda T, Umemura A, Tomita S, et al. Clinical Factors Associated with Abnormal Postures in Parkinson's Disease. *PLoS One*; 8. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0073547.
- [102] Ando Y, Fujimoto K ichi, Ikeda K, et al. Postural Abnormality in Parkinson's Disease: A Large Comparative Study With General Population. *Mov Disord Clin Pract* 2019; 6: 213–221.
- [103] Khlebtovsky A, Djaldetti R, Rodity Y, et al. Progression of postural changes in Parkinson's disease: quantitative assessment. *J Neurol* 2017; 264: 675–683.
- [104] Gong H, Sun L, Yang R, et al. Changes of upright body posture in the sagittal plane of men and women occurring with aging - a cross sectional study. *BMC Geriatr* 2019; 19: 1–11.
- [105] Kashihara K, Imamura T. Clinical correlates of anterior and lateral flexion of the thoracolumbar spine and dropped head in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2012; 18: 290–293.
- [106] Ekbohm K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 1972; 202: 94–103.
- [107] Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, et al. Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 199–201.
- [108] Cossu G, Melis M, Melis G, et al. Reversible Pisa syndrome (Pleurothotonus) due to the cholinesterase inhibitor galantamine: Case report. *Mov Disord* 2004; 19: 1243–1244.
- [109] Solla P, Cannas A, Costantino E, et al. Pisa syndrome in a patient with progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 922–923.
- [110] Colosimo C. Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord* 1998; 13: 607–609.
- [111] Hozumi I, Piao YS, Inuzuka T, et al. Marked asymmetry of putaminal pathology in an MSA-P patient with Pisa syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 470–472.
- [112] Salazar, Calandra M. Pisa Syndrome and Parkinsonism Secondary to Valproic Acid in

- Huntington's Disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2420–2421.
- [113] Abboud H, Sivaraman I, Ontaneda D, et al. Camptocormia and Pisa syndrome as manifestations of acute myasthenia gravis exacerbation. *J Neurol Sci* 2015; 359: 8–10.
- [114] Leon-Sarmiento FE, Pradilla G, Zambrano MDR. Primary and reversible Pisa syndrome in juvenile normal pressure hydrocephalus. *Acta Neuropsychiatr* 2013; 25: 57–60.
- [115] Marchione P, Spallone A, Valente M, et al. Reversible Pisa syndrome associated to subdural haematoma: Case-report. *BMC Neurol* 2014; 14: 1–5.
- [116] Bhattacharya, K. F., I. Giannakikou, N. Munroe KRC. Primary Anticholinergic-Responsive Pisa Syndrome. 15.
- [117] Bonanni L, Thomas A, Varanese S, et al. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* 2007; 22: 2097–2103.
- [118] Tinazzi M, Fasano A, Geroin C, et al. Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study. *Neurology* 2015; 85: 1769–1779.
- [119] Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 1093–1099.
- [120] Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. *J Neurol* 2009; 256: 390–395.
- [121] Castrioto A, Piscicelli C, Pérennou D, et al. The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1100–1107.
- [122] Barone P, Santangelo G, Amboni M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1063–1074.
- [123] Borel L, Alescio-Lautier B. Posture and cognition in the elderly: Interaction and contribution to the rehabilitation strategies. *Neurophysiol Clin* 2014; 44: 95–107.
- [124] Terzaghi M, Rustioni V, Manni R, et al. Levodopa-Aggravated Lateral Flexion of the Neck and Trunk as a Delayed Phenomenon of Unilateral Pallidotomy. *Mov Disord* 2010; 25: 647–649.
- [125] Geroin C, Smania N, Schena F, et al. Does the Pisa syndrome affect postural control, balance, and gait in patients with Parkinson's disease? An observational cross-sectional study. *Park Relat Disord* 2015; 21: 736–741.
- [126] Vitale C, Marcelli V, Furia T, et al. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord* 2011; 26: 1458–1463.
- [127] Doherty KM, Davagnanam I, Molloy S, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: A mobile or fixed deformity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1400–1403.
- [128] 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.
- [129] Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Reversible Pisa syndrome in Parkinson's disease during treatment with pergolide: A case report [1]. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 252.
- [130] Tinazzi M, Juergenson I, Squintani G, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: An electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2013; 260: 2138–2148.
- [131] Pellene A, Saenz-Farret M, Micheli F. Recurrent and alternating pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 252–254.
- [132] Holloway RG. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson Disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044–1053.
- [133] Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson ' s Disease. *N Engl J Med* 2012; 1529–1538.
- [134] Allert N, Volkmann J, Dotse S, et al. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1076–1085.
- [135] H. Stolze, MD; S. Klebe, MD; M. Poepping, MD; D. Lorenz, MD; J. Herzog M, W. Hamel, MD; B. Schrader, MD; J. Raethjen, MD; R. Wenzelburger, MD; H.M. Mehdorn, MD; G. Deuschl, MD; and P. Krack M, Bilateral. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001; 57: 144–6.
- [136] Ferraye MU, Debû B, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1431–1437.
- [137] Barbe MT, Tonder L, Krack P, et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson ' s Disease With Early Motor Complications. 2019; 1–9.
- [138] Finsterer J, Strobl W. Presentation, etiology, diagnosis, and management of Camptocormia. *Eur Neurol* 2010; 64: 1–8.
- [139] Gerton BK, Theeler B SA. Backpack Treatment for Camptocormia. *Mov Disord* 2010; 25: 243–245.
- [140] Schroeteler, F. E., Fietzek, U. M., Ziegler, K., & Ceballos-Baumann AO. Upright Posture in Parkinsonian Camptocormia Using a High-Frame Walker with Forearm Support. *Mov Disord* 2011; 26: 1556–1558.
- [141] de Sèze MP, Creuzé A, de Sèze M, et al. An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: A prospective case study. *J Rehabil Med* 2008; 40: 761–765.
- [142] Sławek J, Derejko M, Lass P, et al. Camptocormia or Pisa syndrome in multiple system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 699–704.
- [143] von Coelln R, Raible A, Gasser T, et al. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2008; 23: 889–892.
- [144] Colosimo C SF. Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia.

- Mov Disord* 2009; 24: 314–316.
- [145] Fietzek UM, Schroeteler FE C-BAG. Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2009; 24: 2020–2022.
- [146] Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2013; 19: 350–354.
- [147] Peek AC, Quinn N, Casey ATH, et al. Thoracolumbar spinal fixation for camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1275–1278.
- [148] Wadia PM, Tan G, Munhoz RP, et al. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: A retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 364–368.
- [149] Glatz K, Schuhan C, Sommer C, et al. Schäbitz - 2003 - Severe forward flexion of the trunk in parkinson's disease\_ Focal myopathy of the paraspinal musc. 2003; 18: 408–451.
- [150] Capelle HH, Schrader C, Blahak C, et al. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 96–103.
- [151] Sako W, Nishio M MT. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1066–1069.
- [152] Schulz-Schaeffer WJ, Margraf NG, Munser S, et al. Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration. *Mov Disord* 2015; 30: 368–372.
- [153] 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.
- [154] Kim JS, Park JW, Chung SW, et al. Pisa syndrome as a motor complication of Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2007; 13: 126–128.
- [155] Tassorelli C, De Icco R, Alfonsi E, et al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: A placebo controlled study. *Park Relat Disord* 2014; 20: 1140–1144.
- [156] Dupeyron A, Viollet E, Coroïan F, et al. Botulinum Toxin-A for treatment of Pisa syndrome: A new target muscle. *Park Relat Disord* 2015; 21: 669–670.
- [157] Bartolo M, Serrao M, Tassorelli C, et al. Four-week trunk-specific rehabilitation treatment improves lateral trunk flexion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 325–331.
- [158] Capecchi M, Serpicelli C, Fiorentini L, et al. Postural rehabilitation and kinesio taping for axial postural disorders in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 1067–1075.



- [159] Umemura A, Oka Y, Ohkita K, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease: Clinical article. *J Neurosurg* 2010; 112: 1283–1288.
- [160] Koller H, Acosta F, Zenner J, et al. Spinal surgery in patients with Parkinson’s disease: Experiences with the challenges posed by sagittal imbalance and the Parkinson’s spine. *Eur Spine J* 2010; 19: 1785–1794.
- [161] Ricciardi L, Piano C, Bentivoglio AR, et al. Long-term effects of pedunculopontine nucleus stimulation for Pisa syndrome. *Park Relat Disord* 2014; 20: 1445–1446.
- [162] Morishita T, Rahman M, Foote KD, et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: Alternative and important indications. *Neurologist* 2011; 17: 263–268.
- [163] Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: Management and avoidance - Clinical article. *J Neurosurg* 2014; 120: 132–139.
- [164] Foltynie T, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. MRI-guided STN DBS in Parkinson’s disease without microelectrode recording: Efficacy and safety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 358–363.
- [165] Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, et al. Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson’s disease rating scale. *Mov Disord* 1995; 10: 263–266.
- [166] Thigpen MT. Turning Difficulty Characteristics of Adults Aged 65 Years or Older. 80.
- [167] R Core Development Team. *R: A language and environment for statistical computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2010. 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1007/978-3-540-74686-7.
- [168] Christensen RHB. Cumulative link models for ordinal regression with the R Package ordinal. *J Stat Softw* 2019; 1–40.
- [169] Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, et al. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2010; 25: 1012–1018.
- [170] Kim A, Paek SH, Jeon B. Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson’s disease. *J Neurosurg* 2019; 1–8.
- [171] Barbe MT, Barthel C, Chen L, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation reduces freezing of gait subtypes and patterns in Parkinson’s disease. *Brain Stimul* 2018; 8–10.
- [172] Walton CC, Mowszowski L, Gilat M, et al. Cognitive training for freezing of gait in Parkinson’s disease: a randomized controlled trial. *npj Park Dis* 2018; 4: 1–9.
- [173] Gilat M. How to Annotate Freezing of Gait from Video: A Standardized Method Using Open-Source Software. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: 821–824.
- [174] Okun MS, Gallo B V., Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson’s disease: An open-label randomised controlled trial.

*Lancet Neurol* 2012; 11: 140–149.

- [175] Vitek JL, Jain R, Chen L, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson ' s disease ( INTREPID ): a multicentre , double-blind , randomised , sham-controlled study. 19. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30108-3.
- [176] Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, et al. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Park Relat Disord* 2014; 20: 47–52.
- [177] Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1419–1425.
- [178] Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, et al. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 18–26.
- [179] Limousin P. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. DOI: 10.1038/s41582-019-0145-9.
- [180] George RJS, Nutt JG, Burchiel KJ. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f61329.
- [181] Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson ' s disease. 2006; 108: 461–464.
- [182] Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain* 2018; 141: 1145–1160.
- [183] Vercruyse S, Vandenberghe W, Munks L, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 871–877.
- [184] Huxham F, Baker R, Morris ME, et al. Footstep adjustments used to turn during walking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 817–823.
- [185] Bong-sam C, Woo-taek L. Number of Steps and Time to Accomplish Turning During Timed Up and Go Test in Community-Dwelling Elderlies With and Without Idiopathic Parkinson Disease. 2016; 23: 47–54.
- [186] Hulbert S, Ashburn A, Robert L, et al. A narrative review of turning deficits in people with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil* 2015; 37: 1382–1389.
- [187] Margraf NG, Wolke R, Granert O, et al. Consensus for the measurement of the camptocormia angle in the standing patient. *Park Relat Disord* 2018; 52: 1–5.

- [188] Haley SM, Frigala-Pinkham MA. Interpreting change scores of tests and measures used in physical therapy. *Phys Ther* 2006; 86: 735–743.
- [189] Margraf NG, Granert O, Hampel J, et al. Clinical Definition of Camptocormia in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4: 349–357.
- [190] Fasano A, Geroin C, Berardelli A, et al. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: A consensus-based proposal. *Park Relat Disord* 2018; 53: 53–57.
- [191] Roediger J, Artusi CA, Romagnolo A, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on posture in Parkinson's disease: A blind computerized analysis. *Park Relat Disord* 2019; 62: 122–127.
- [192] Artusi CA, Zibetti M, Romagnolo A, et al. Subthalamic deep brain stimulation and trunk posture in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2018; 137: 481–487.
- [193] Kataoka H, Ueno S. Can postural abnormality really respond to levodopa in Parkinson's disease? *J Neurol Sci* 2017; 377: 179–184.
- [194] Asahi T, Taguchi Y, Hayashi N, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 173–177.

## **ANEXA 1. Scala UPDRS**

**Scala UPDRS** - Scala unificată de evaluare a dizabilității pacienților cu boală Parkinson (*engl., Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

### **I. Mentation, Behaviour & Mood**

#### 1. Intellectual impairment

0 = none

1 = mild, consistent forgetfulness

2 = moderate, difficulty with complex problems

3 = severe, disorientation for time & place

4 = severe, help with personal care. Cannot be left alone

#### 2. Thought disorder

0 = none

1 = vivid dreaming

2 = "benign" hallucination with insight retained

3 = hallucination or delusions without insight

4 = persistent hallucination, delusions, or florid psychosis

#### 3. Depression

0 = not present

1 = periods of sadness or guilt > normal, never sustained for days/weeks

2 = sustained depression for >1 week

3 = vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss)

4 = vegetative symptoms and suicidal thoughts

#### 4. Motivation/Initiative

0 = normal

1 = less assertive than usual, more passive

2 = loss of initiative/disinterest in elective activities

3 = loss of initiative/disinterest in routine activities

4 = withdrawn, complete loss of motivation

### **II. Activities of Daily Living**

#### 5. Speech

0 = Normal

1 = Mildly affected

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements

4 = Unintelligible most of the time

#### 6. Salivation

0 = Normal

- 1 = Slight saliva excess. Some night-time drooling
- 2 = Moderately excessive saliva; minimal drooling
- 3 = Marked excess saliva with some drooling
- 4 = Marked drooling, requires constant tissue/handkerchief

7. Swallowing

- 0 = Normal
- 1 = Rare choking
- 2 = Occasional choking
- 3 = Requires soft food
- 4 = Requires nasogastric tube or gastrostomy feeding

8. Handwriting

- 0 = Normal
- 1 = Slightly slow or small
- 2 = Moderately slow/small; all words are legible
- 3 = Severely affected; not all words are legible
- 4 = The majority of words are not legible

9. Cutting food and handling utensils

- 0 = Normal
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 = Can cut most foods slowly; some help needed
- 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly
- 4 = Needs to be fed

10. Dressing

- 0 = Normal
- 1 = Somewhat slow, but no help needed
- 2 = Occasional assistance with buttons, arms in sleeves
- 3 = Considerable help, can do some things alone
- 4 = Helpless

11. Hygiene

- 0 = Normal
- 1 = Somewhat slow, no help needed
- 2 = Help to shower/bathe
- 3 = Assistance for washing hair, brushing teeth & hair
- 4 = Foley catheter or pads

12. Turning in bed & adjusting bed clothes

- 0 = Normal
- 1 = Somewhat slow & clumsy, no help needed
- 2 = Turns alone or adjusts sheets, but with difficulty
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone
- 4 = Helpless

13. Falling

- 0 = None
- 1 = Rare falling

- 2 = Occasionally falls, < 1 per day
- 3 = Falls on average once per day
- 4 = Falls > once per day

14. Freezing when walking

- 0 = None
- 1 = Rare freezing; may have start-hesitation
- 2 = Occasional freezing when walking
- 3 = Frequent freezing. Occasional falls resulting
- 4 = Frequent falls from freezing

15. Walking

- 0 = Normal
- 1 = Mild difficulty. May not swing arm or may drag leg
- 2 = Moderate difficulty, but requires no assistance
- 3 = Severe disturbance, requires assistance
- 4 = Cannot walk, even with assistance

16. Tremor (Symptomatic complaint in any body part)

- 0 = Absent
- 1 = Slight & infrequently present
- 2 = Moderate; bothersome to patient
- 3 = Severe; interferes with many activities
- 4 = Marked; interferes with most activities

17. Sensory complaints relating to parkinsonism

- 0 = None
- 1 = Occasional numbness, tingling or aching
- 2 = Frequent numbness, tingling or aching
- 3 = Frequent painful sensations
- 4 = Excruciating pain

**III. Motor examination**

18. Speech

- 0 = Normal
- 1 = Slight loss of expression, diction or volume
- 2 = Monotone, slurred but understandable
- 3 = Marked impairment, difficult to understand
- 4 = Unintelligible

19. Facial expression

- 0 = Normal
- 1 = Minimal hypomimia, could be 'poker face'
- 2 = Definite diminution of expression
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time
- 4 = Masked or fixed facies; lips parted ¼ inch or more

20. Tremor at rest - Right upper limb

- 0 = Absent

- 1 = Slight, infrequently present
- 2 = Mild amplitude & persistent or moderate & intermittent
- 4 = Moderate amplitude, present most of the time
- 4 = Marked amplitude, present most of the time

Tremor at rest - Left upper limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, infrequently present
- 2 = Mild amplitude & persistent or moderate & intermittent
- 3 = Moderate amplitude, present most of the time
- 4 = Marked amplitude, present most of the time

Tremor at rest - Right lower limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, infrequently present
- 2 = Mild amplitude & persistent or moderate & intermittent
- 3 = Moderate amplitude, present most of the time
- 4 = Marked amplitude, present most of the time

Tremor at rest – Left lower limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, infrequently present
- 2 = Mild amplitude & persistent or moderate & intermittent
- 3 = Moderate amplitude, present most of the time
- 4 = Marked amplitude, present most of the time

21. Action or posture tremor of hands – Right hand

- 0 = Absent
- 1 = Slight, present with action
- 2 = Moderate in amplitude, present with action
- 3 = Moderate in amplitude, with posture holding & action
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding

Action or posture tremor of hands – Left hand

- 0 = Absent
- 1 = Slight, present with action
- 2 = Moderate in amplitude, present with action
- 3 = Moderate in amplitude, with posture holding & action
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding

22. Rigidity (judged on passive movement of major joints with patient relaxed in the sitting position)

Rigidity - neck

- 0 = Absent
- 1 = Slight, detectable only with mirror movements
- 2 = Mild to moderate
- 3 = Marked, but full range of movement easily achieved
- 4 = Severe, range of movement achieved with difficulty

Rigidity – Right upper limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, detectable only with mirror movements
- 2 = Mild to moderate
- 3 = Marked, but full range of movement easily achieved
- 4 = Severe, range of movement achieved with difficulty

Rigidity – left upper limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, detectable only with mirror movements
- 2 = Mild to moderate
- 3 = Marked, but full range of movement easily achieved
- 4 = Severe, range of movement achieved with difficulty

Rigidity – right lower limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, detectable only with mirror movements
- 2 = Mild to moderate
- 3 = Marked, but full range of movement easily achieved
- 4 = Severe, range of movement achieved with difficulty

Rigidity – left lower limb

- 0 = Absent
- 1 = Slight, detectable only with mirror movements
- 2 = Mild to moderate
- 3 = Marked, but full range of movement easily achieved
- 4 = Severe, range of movement achieved with difficulty

23. Finger taps (patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible)

Finger taps - Right hand

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

Finger taps - Left hand

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

24. Hand movements (Patient opens & closes hands in rapid succession with widest amplitude possible)

Hand movements – Right hand

- 0 = Normal



- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

Hand movements – Left hand

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

25. Rapidly alternating hand movements (pronation-supination movements with as large an amplitude as possible)

Rapidly alternating hand movements – Right hand

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

Rapidly alternating hand movements – Left hand

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

26. Leg agility (rapid heel tapping. Amplitude  $\geq$  3 inches)

Leg agility – Right heel

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

Leg agility – Left heel

- 0 = Normal
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2 = Definite & early fatiguing; occasional arrests
- 3 = Frequent hesitation in initiation or arrests in movement
- 4 = Can barely perform the task

27. Arising from a chair (patient's arms across chest)

- 0 = Normal
- 1 = Slow; or may need more than 1 attempt
- 2 = Pushes self up from arms of seat
- 3 = May fall back or try more than once to get up

4 =Unable to arise without help

28. Posture

0 = Normal erect

1 = Slightly stooped; could be normal for older person

2 = Moderately stooped; can be slightly leaning to 1 side

3 = Severely stooped with kyphosis; can be moderately leaning to one side

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture

29. Gait

0 = Normal

1 = Walks slowly, short steps but no festination

2 = Walks with difficulty but without assistance; festination, short steps or propulsion

3 = Severely disturbed gait; requires assistance

4 =Cannot walk even with assistance

30. Postural stability (pull test, may have practice runs)

0 = Normal

1 = Retropulsion, but recovers unaided

2 = Absence of posture response, would fall if not caught

3 = Very unstable, spontaneous loss of balance

4 = Unable to stand without assistance

31. Body bradykinesia & hypokinesia (slowness, hesitancy, decreased arm swing, small amplitude & poverty of movement)

0 = None

1 = Minimal slowness, deliberate character, possibly reduced amplitude

2 = Mild slowness, poverty or small amplitude of movement

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement

**IV Complications of therapy (in the past week)**

A. DYSKINESIAS

32. Duration: What proportions of the waking day are dyskinesias present?

0 = None

1 = 1 – 25% of the day

2 = 26 – 50% of the day

3 = 51 – 75% of the day

4 =76 – 100% of the day

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?

0 = Not disabling

1 = Mildly disabling

2 = Moderately disabling

3 = Severely disabling

4 =Completely disabled

34. Painful dyskinesias: How painful are the dyskinesias?

0 = None

- 1 = Slight
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Marked

35. Presence of early morning dystonias

- 0 = No            1 = Yes

#### B. CLINICAL FLUCTUATIONS

36. Are any 'off' periods predictable as to timing after medication dosing?

- 0 = No            1 = Yes

37. Are any 'off' periods unpredictable as to timing after medication dosing?

- 0 = No            1 = Yes

38. Do any of the 'off' periods come on suddenly (seconds)?

- 0 = No            1 = Yes

39. What percentage of the waking day is the patient 'off' on average?

0 = None

1 = 1 – 25% of the day

2 = 26 – 50% of the day

3 = 51 – 75% of the day

4 = 76 – 100% of the day

#### C. OTHER COMPLICATIONS

40. Does the patient have anorexia, nausea or vomiting?

- 0 = No            1 = Yes

41. Does the patient have any sleep disturbance?

- 0 = No            1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?

- 0 = No            1 = Yes

## ANEXA 2. Tabelul Suplimentar nr.1

**Tabelul suplimentar 1.** Caracteristicile demografice și parametrii clinici ai pacienților analizați pentru strategia de întoarcere la 180 ° în timpul mersului la *baseline* în OFF-, ON-med și la *follow-up* ON-med/ON-stim.

	OFF-med <i>baseline</i>			p <sup>a</sup>	ON-med <i>baseline</i>			P <sup>a</sup>	ON-med/ON-stim <i>follow-up</i>			p <sup>a</sup>
	spin	mixt	pas		spin	mixt	pas		spin	mixt	pas	
Nr. de pacienți*	18	4	149	<0.0001	40	27	103	0.0001	66	24	80	0.0001
Vârsta	59.1 ± 8.4	59.7 ± 9.3	60.6 ± 8.1	0.83	58.5 ± 7.7	60.8 ± 6.9	61 ± 8.5	0.22	60.1 ± 6.9	61.8 ± 6.6	60.5 ± 9.3	0.46
Durata bolii	10.2 ± 5.1	12.0 ± 1.7	13.5 ± 5.4	0.2	12.6 ± 4.7	13.4 ± 5.5	13.4 ± 5.5	0.89	12.3 ± 5.5	12.5 ± 4.4	14.3 ± 5.5	0.06
Gen, F: M*	3:15	0:4	50:99	-	8:32	8:19	37:66	-	17:49	9:15	27:53	-
UPDRS III	31.8 ± 8.9	45.7 ± 5.2	39.3 ± 11.8	<b>0.006<sup>b</sup></b>	14.4 ± 6.4	17.7 ± 8.9	20.7 ± 9.6	<b>0.002<sup>b</sup></b>	12.1 ± 6.1	14.0 ± 6.3	16.9 ± 9.8	<b>0.009<sup>b</sup></b>
PIGD	3.4 ± 2.1	5.2 ± 2.2	6.6 ± 3.1	<b>&lt;0.0001<sup>b</sup></b>	2.0 ± 1.7	2.9 ± 2.85	3.2 ± 2.4	<b>0.01<sup>b</sup></b>	2.0 ± 1.6	3.0 ± 2.4	3.1 ± 2.9	<b>0.02<sup>b</sup></b>

Datele sunt prezentate ca medie ± DS pentru toate variabilele, cu excepția celor notate cu \*, care sunt prezentate ca frecvențe. Valorile p sunt prezentate fiind comparații pacienții cu strategie spin, mixt și pas în raport cu parametrii demografici și clinici.

### ANEXA 3. Tabelul Suplimentar nr. 2 și nr. 3

**Tabelul suplimentar nr. 2.** Alinierea posturală (prezentată în grade) pentru subiecți sănătoși (SS) și pacienți cu boala Parkinson (BP) pentru diferite categorii de vârstă.

Variabila	Categorii de vârstă	SS (n=75)					BP (n=192)				
		Media (DS)	Mediana	Min	Max	95% IC	Media (DS)	Mediana	Min	Max	95% IC
TCC	30-39	9.92 (3.55)	10	5	17	7.7 - 12.2	14.2 (4.8)	11.5	10	21	8.2 - 20.2
	40-49	11.14 (4.35) <sup>a</sup>	10	6	15	8.5 - 11.9	15.81 (5.82) <sup>a,e</sup>	16.5	5	28	13.2 - 18.5
	50-59	9.16 (2.81) <sup>b</sup>	8	5	15	7.8 - 10.5	17.95 (6.51) <sup>b</sup>	16	9	42	16.3 - 19.6
	60-69	10 (4.08) <sup>c</sup>	10.5	2	17	7.8 - 12.2	21.38 (7.19) <sup>c,e</sup>	20.5	9.5	47	19.9 - 23.1
	70-79	11.53 (2.95) <sup>d</sup>	10	8	16	9.9 - 13.2	21.43 (5.79) <sup>d</sup>	20.5	7.5	37	17.4 - 23.9
UCC	30-39	34.25 (4.22)	34	27	41	31.6 - 36.9	34.1 (5.27)	32.5	27.5	39.5	27.6 - 40.6
	40-49	33.43 (3.61)	35	23	37	31.0 - 35.5	38.4 (6.05)	38	28	49	35.6 - 41.2
	50-59	33.95 (5.82) <sup>f</sup>	33	21	46	31.1 - 36.8	39.75 (6.48) <sup>f</sup>	40.5	24.5	56	38.1 - 41.4
	60-69	34.38 (3.79) <sup>g</sup>	33.5	29	41	32.4 - 36.4	41.54 (5.71) <sup>g</sup>	41.75	31	55	40.1 - 42.7
	70-79	35.87 (5.15)	36	27	44	33.0 - 38.7	41.55 (6.05)	39.75	33	49	37.5 - 42.3
Pisa	30-39	1.33 (0.78)	1.5	0	2	0.8 - 1.8	0.8 (0.45)	0.5	0.5	1.5	0.2 - 1.4
	40-49	1 (0.88)	1	0	2	0.4 - 1.4	1.64 (0.82)	1.5	0	3	1.3 - 2.0
	50-59	1 (0.82)	1	0	3	0.6 - 1.4	1.73 (1.27)	1.5	0	7	1.4 - 2.1
	60-69	1.12 (0.72) <sup>h</sup>	1	0	2	0.7 - 1.5	2.52 (2.12) <sup>h</sup>	2	0	12.5	2.1 - 3.0
	70-79	0.8 (0.68)	1	0	2	0.4 - 1.2	2.55 (2.54)	1.5	0	11.5	0.9 - 3.8

Notă. <sup>a, b, c, d, e, f, g, h</sup> diferență statistic semnificativă (p<0.05).

**Tabelul suplimentar nr. 3.** Efectul medicației și stimulării asupra diferitelor unghiuri.

Variabila	Timpu	Condiția	Întreaga cohortă	Postură normală <sup>a</sup>	Postură înclinată <sup>b</sup>	CC <sup>c</sup>
Unghi TCC	Baseline	Med-Off	19.4 (7.0)	8.9 (1.6)	18.8 (4.8)	35.9 (5.3)
		Med-On	15.5 (5.6)	7.9 (3.1)	15.3 (4.5)	24.4 (8.2)
	Follow-up	Med-Off/Stim-Off	18.7 (7.2)	11.0 (4.4)	18.5 (6.5)	28.3 (8.0)
		Med-On/Stim-Off	15.7 (6.3)	8.8 (4.6)	15.6 (5.4)	24.7 (8.6)
		Med-Off/Stim-On	16.6 (6.3)	10.5 (3.5)	16.2 (5.4)	25.6 (8.2)
Unghi UCC	Baseline	Med-Off	40.2 (6.0)	31.7 (2.6)	40.1 (2.5)	48.4 (2.6)
		Med-On	39.9 (6.2)	34.5 (5.3)	39.5 (5.0)	45.3 (5.1)
	Follow-up	Med-Off/Stim-Off	40.9 (4.6)	39.4 (4.7)	40.8 (4.3)	42.5 (4.6)
		Med-On/Stim-Off	40.4 (6.2)	36.4 (6.7)	39.9 (5.2)	45.1 (5.7)
		Med-Off/Stim-On	39.9 (6.3)	35.8 (6.5)	39.4 (5.3)	44.7 (6.0)
Unghi Pisa	Baseline	Med-Off	2.1 (1.9)	NA	NA	NA
		Med-On	1.9 (1.5)	NA	NA	NA
	Follow-up	Med-Off/Stim-Off	2.0 (1.5)	NA	NA	NA
		Med-On/Stim-Off	1.7 (1.3)	NA	NA	NA
		Med-Off/Stim-On	1.8 (1.4)	NA	NA	NA
		Med-On/Stim-On	1.5 (1.2)	NA	NA	NA

## LISTA PUBLICAȚILOR

### 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



# Olga Gavriliuc

Gen: Feminin | Număr de telefon: (+373) 69043182 (Număr de telefon mobil) | E-mail:

[olgagavriliuc@yahoo.com](mailto:olgagavriliuc@yahoo.com) | Adresă: 2, Korolenko, 2028, Chisinau, Moldova (Muncă)

## EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

28/09/2017 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**DOCTORAND** USMF "Nicolae Testemițanu", Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Adresă Chișinău, Moldova

31/03/2018 – 31/03/2019 Kiel, Germania

**COLABORATOR ȘTIINȚIFIC** Universitatea Christian-Albrechts, UKSH, Departmentul de Neurologie

Adresă Kiel, Germania

31/08/2014 – 31/07/2017 Chișinău, Moldova

**NEUROLOG** USMF "Nicolae Testemițanu", Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Adresă Chișinău, Moldova

31/08/2008 – 11/06/2014 Chișinău, Moldova

**MEDIC GENERALIST, DIPLOMA NO. ASM 000004962 / 12 JUN 2014** Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Adresă Chișinău, Moldova

## COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehenșiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
<b>ENGLEZĂ</b>	C2	C2	C1	C1	C1
<b>RUSĂ</b>	C2	C2	C2	C2	C1
<b>GERMANĂ</b>	B2	B2	B2	B2	B2

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

## INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

### PUBLICAȚII RECENTE

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. Fabbri M, Falup-pecurariu C, Teodoro T, **Gavriliuc O.**, et al. Lack of Accredited Clinical Training in Movement Disorders in Europe, Egypt, and Tunisia. *Journal of Parkinson's Disease*. 2020; Vol. 10 (N4): 1833-1843. ISSN: 1877-7171. Disponibil online la: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-202000> (Scopus, IF<sub>ISI</sub>: 5,1)

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)

## REȚELE ȘI AFILIERI

**Naționale și internaționale** Academia Europeană de Neurologie (EAN)  
Societatea internațională a bolii Parkinson și altor tulburări de mișcare (MDS)  
Societatea Neurologilor din Republica Moldova

## ȘCOLI DE NEUROLOGIE

### Internaționale

---

02/02/2018-04/02/2018 - 7th MDS-ES Winter School for Young Neurologists, Bordeaux, France  
02/07/2017 - 06/07/2017 - 12th International Summer School of Neurology, Eforie Nord, Romania  
12/05/2016 - 15/05/2016 - EAN Spring School for Young Neurologists

## PARTICIPARE ACTIVĂ LA CONFERINȚE INTERNAȚIONALE

### Prezentări-Poster publicate

---

- O. Gavriliuc, S. Paschen, A. Andrusca, C. Schlenstedt, G. Deuschl. Spin turns and step turns in advanced Parkinson's disease: a new clinical gait sign?. *Mov Disord*. 2019; 34 (suppl 2)
- O. Gavriliuc, S. Paschen, A. Andrusca, C. Schlenstedt, G. Deuschl. Clinical patterns of gait freezing in Parkinson's disease and their response to interventions: an observer-blinded study. *Mov Disord*. 2019; 34 (suppl 2)
- A. Andrusca, M. Synowitz, S. Paschen, M. Mehdorn, O. Gavriliuc, D. Falk, G. Deuschl, A.-K. Helmers. Outcome after DBS in Parkinson's disease - central versus decentralized trajectory. The 18th Biennial Meeting of The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN), New-York, United States of America, June 2019
- O. Gavriliuc, A. Andrusca. HIV encephalopathy mimicking Huntington's Disease. *Mov Disord*. 2018; 33 (suppl 2)
- M. Moldovanu, O. Gavriliuc. Clinical application of diffusion tensor imaging in the pathology of the spinal cord. 2016 European Journal of Neurology, 23 (Suppl. 1), 345-600
- Andrusca A., Gavriliuc M., Gavriliuc O. Treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson's Disease in the Republic of Moldova. *Clinical Neurophysiology Journal*, September 2016, Volume 127, Issue 9, Pages e193–e194

## PARTICIPARE ACTIVĂ LA CONFERINȚE

### Naționale

---

- Stimularea Cerebrală profundă în tulburări de mișcare.** Curs educațional „Tulburări de mișcare” în cadrul Congresului USMF 75 ani, 22 octombrie 2020
- Strategia de întoarcere spin în boala Parkinson avansată: un nou semn clinic?** Secțiunea „Probleme actuale în neuroștiințe” în cadrul Congresului USMF, 23 octombrie 2020
- Postural disorders in Parkinson's disease and their response to interventions** during the 8<sup>th</sup> Congress of students and young doctors Medespera 2020 (1<sup>st</sup> place)
- **Patternuri clinice ale fenomenului de înghețare a mersului și răspunsul acestora la intervențiile medicale efectuate pacienților cu boală Parkinson.** Zilele Universității și Conferința Științifică anuală, 17 octombrie 2019. . Catedra de Neurologie. Diplomă de onoare.

## **PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE**

### **Naționale și internaționale**

---

- 12-16/09/2020: MDS Virtual Congress
- 23-26/05/2020: 6th Congress of the European Academy of Neurology – 1 st Virtual Congress
- Aprilie 2019: Curs “Tulburări de mișcare”, Societatea internațională de Parkinson și alte tulburări de mișcare, Chișinău, Republica Moldova
- 07/03/2019-09/03/2019: German Congress for Parkinson's disease, Dusseldorf, Germany
- 16/01/2019: Prodromal phase and early diagnosis of Parkinson's disease, Kiel, Germany
- 16/11/2018-17/11/2018: Workshop Deep Brain Stimulation, Magdeburg, Germany
- 28/11/2018: ICU meets neurorehabilitation, Kiel, Germany
- 12/09/2018: Prodromal Parkinson's Disease: Moving treatment earlier. In-vivo multi-modality imaging in Parkinson's Disease – the Baark stages and peripheral autonomic pathology, Kiel, Germany
- 17/08/2018: Advanced course for botulinum toxin therapy, Neurozentrum, Kiel, Germany
- 04/07/2018: Neurodegenerative motor neuron diseases: differential diagnosis, management and therapy, Kiel, Germany
- 02/10/2017-05/10/2017: 6th National Congress of Neurology and Neurosurgery and 1st EAN-Day, Chisinau, Moldova

### **PREZENTĂRI ORALE**

#### **La conferințe internaționale**

---

- Prezentare orală în cadrul Congresului anual al Academiei de Neurologie (EAN), 23-26 Mai 2020: **Prediction of the effect of deep brain stimulation on gait freezing of Parkinson's disease**
- Prezentare orală în cadrul primului Congres de boală Parkinson din România, 28 Noiembrie 2020: **Fenomenul de „freezing” al mersului în boala Parkinson: evaluarea clinică și potențialele strategii terapeutice**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN"

MD -2028 mun. Chișinău, str. Korolenko, 2; tel. +373 22 82-90-01; fax: +373 22 72-32-59;  
E-mail: anticamera@inn.md, inn@ms.md, www.inn.md

Nr. DP-08/456 din 09. 11. 2022

ACT

**despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice  
ale cercetătorului științific Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman"**

**Olga Gavriliuc**

1. Denumirea propunerii de implementare: Aplicarea metodei de evaluare a strategiei de întoarcere la pacienți cu boala Parkinson pentru analizarea statutului motor și eficientizarea tratamentului.
2. De către cine și când a fost propusă. Olga Gavriliuc, 02.11.2022.
3. Unde a fost implementată. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", secția Neurologie Vasculară și Extrapiramidală, secția Neurorecuperare Primară, secția consultativă.
4. Data implementării. 06.11.2022.
5. Numărul investigațiilor. 171 pacienți cu boala Parkinson
6. Rezultatele folosirii metodei. Strategia de întoarcere este un test ușor de identificat și este asociat cu starea motorie actuală a persoanele cu boala Parkinson.
7. Eficacitatea implementării. 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, care ar putea determina, de asemenea, antrenamente fizioterapeutice specifice și recomandări pentru pacienți.
8. Este recomandată. Pacienților cu boală Parkinson.

DIRECTOR general al IMSP INN,  
profesor universitar, dhșm ZAPUHLÎH Grigore





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN"

MD -2028 mun. Chișinău, str. Korolenko, 2; tel. +373 22 82-90-01; fax: +373 22 72-32-59;  
E-mail: anticamera@inn.md, inn@ms.md, www.inn.md

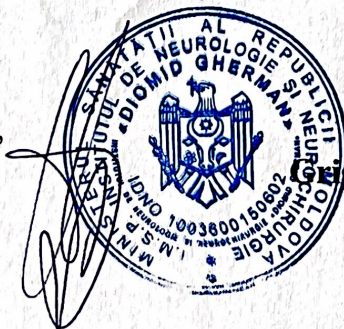
Nr. 01-08/453 din 09. 11. 2022

ACT

**Despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice  
ale cercetătorului științific Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid  
Gherman" Olga Gavriiliuc**

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de evaluare a severității înghețării mersului la pacienți cu boala Parkinson pentru analizarea eficienței tratamentului medicamentos sau chirurgical.
- 2. De către cine și când a fost propusă.** Olga Gavriiliuc, 17.10.2022.
- 3. Unde a fost implementată.** Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", secția Neurologie Vasculară și Extrapiramidală, secția Neurorecuperare Primară, secția consultativă.
- 4. Data implementării.** 21.10.2022.
- 5. Numărul investigațiilor.** 124 pacienți cu boala Parkinson
- 6. Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea acestei metode a permis determinarea cantitativă a frecvenței și severității înghețării mersului la pacienții cu boala Parkinson, fapt care a facilitat o abordare terapeutică distinctă a acestor pacienți. Metoda este adresată medicilor neurologi.
- 7. Eficacitatea implementării.** Ameliorarea calității diagnosticului și tratamentului personalizat al pacienților cu boala Parkinson cu tulburări de mers.
- 8. Este recomandată.** Pacienților cu boală Parkinson.

**DIRECTOR** general al IMSP INN,  
profesor universitar, dhșm



**Grigore ZAPUHLÎH**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN"

MD -2028 mun. Chișinău, str. Korolenko, 2; tel. +373 22 82-90-01; fax: +373 22 72-32-59;  
E-mail: anticamera@inn.md, inn@ms.md, www.inn.md

Nr. 01-08/455 din 09.11. 2022

**ACT**

**Despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice**

**ale cercetătorului științific Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman"  
Olga Gavriliuc**

1. Denumirea propunerii de implementare: Evaluarea tulburărilor de postură la pacienții cu boala Parkinson prin intermediul aplicației standartizate NeuropostureApp
2. De către cine și când a fost propusă. Olga Gavriliuc, 29.10.2022.
3. Unde a fost implementată. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", secția Neurologie Vasculară și Extrapiramidală, secția Neurorecuperare Primară, secția consultativă.
4. Data implementării. 01.11.2022.
5. Numărul investigațiilor. 192 pacienți cu boala Parkinson
6. Rezultatele folosirii metodei. Testarea alinierii posturale se evaluează folosind fotografii surprinse din videoclipurile sarcinii de mers standardizată. Unghiurile se calculează cu ajutorul unei aplicații: [https://www.neuroimaging.uni-kiel.de/ NeuropostureApp /](https://www.neuroimaging.uni-kiel.de/NeuropostureApp/). Această aplicație oferă posibilitatea măsurării unghiului total de camptocormie, unghiului superior de camptocormie și unghiul Pisa, astfel fiind utilă în urmărirea pe lungă durată a evoluției tulburărilor posturale la pacienți cu boala Parkinson, precum și anlizarea eficienței tratamentului pentru fiecare pacient individual.
7. Eficacitatea implementării. Ameliorarea calității diagnosticului și tratamentului personalizat al pacienților cu boala Parkinson cu tulburări de postură.
8. Este recomandată. Pacienților cu boală Parkinson

**DIRECTOR** general al IMSP INN,  
profesor universitar, dhșm



**Olga Gavriliuc** ZAPUHLÎH