MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE „DIOMID GHERMAN”
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.858:616.856-008.6

ROTARU LILIA

BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE: STUDIU CLINICO-EPIDEMIOLOGIC ȘI NEUROIMAGISTIC

321.05 NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în *Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, Universitatea Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”.*

Consultant științific:
Groppa Stanislav,
dr.hab.șt.med., profesor universitar, Academician AȘM

Susţinerea va avea loc la 15.10.2025, 14:00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în şedinţa Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.08.2025 (proces verbal nr. 6/13).

Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor habilitat:
Hadjiu Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.05– Neurologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” ***președinte*;**

Groppa Stanislav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM, specialitatea 321.05– Neurologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” *membru din oficiu*;

Cristian Falup Pecurariu, doctor în științe medicale, profesor universitar, Șef Catedră, Universitatea Transilvania, Brașov, Romania; membru al Grupului de Conducere al Societății Internaționale de boală Parkinson și alte Tulburări de Mișcare;

Railean Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, specialitatea 321.05 Neurologie clinică, IMSP Institutul Mamei și Copilului;

Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.03. Cardiologie, IMSP Institutul de Cardiologie;

Spinei Larisa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 331.03. Medicină socială și management; USMF „Nicolae Testemițanu”;

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 312.01 – Fiziologie și fiziopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

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

© Rotaru Lilia, 2025

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII 4
CONTINUTUL TEZEI 8
1. RELAȚIA DINTRE BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU) 8
2. MATERIAL ȘI METODE 9
3. REZULTATELE STUDIULUI ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ȘI MEDICO-SOCIALE ALE BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA 11
4. REZULTATELE STUDIULUI DE FENOTIPARE A PARKINSONISMULUI ÎN FUNCȚIE DE RELAȚIA DE ASOCIERE CU BOALA CEREBROVASCULARĂ ȘI SINDROMUL CLINIC DOMINANT 13
5. REZULTATELE STUDIULUI PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE BOLII PARKINSON IDIOPATICE ASOCIATE CU MODIFICĂRI CEREBROVASCULARE 17
6. REZULTATELE STUDIULUI COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC VASCULAR LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON 19
7. REZULTATELE STUDIULUI MODIFICĂRILOR CEREBROVASCULARE LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON 21
8. REZULTATELE STUDIULUI CAP (cunoștințe, atitudini, practici) AL PACIENȚILOR ȘI MEDICILOR CU PRIVIRE LA MANAGEMENTUL BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA 27
CONCLUZII GENERALE SI RECOMANDĂRI 32
BIBLIOGRAFIE 38
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTOCIP}RILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE 40
ADNOTARE 46
SUMMARY 47

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Boala Parkinson (BP), aflată în creștere globală [1], se asociază frecvent cu factori de risc vasculari (HTA, DZ, dislipidemie), care contribuie nu doar la morbiditatea cerebrovasculară, ci și, posibil, la inițierea sau agravarea proceselor neurodegenerative [2], [3], [4]. Dovezile privind interacțiunea dintre ischemia cerebrală subclinică, disfuncția vasculară și degenerarea dopaminergică susțin ipoteza unei coevoluții vasculo-neurodegenerative [5],[6]. Studierea acestor mecanisme comune poate facilita identificarea biomarkerilor partajați și diagnosticul diferențial precoce între BP idiopatică și parkinsonismul vascular [7], [8]. În context clinic, asocierea BP cu leziuni vasculare se corelează cu tulburări cognitive, simptomatologie motorie accentuată și levodopa-responsivitate redusă, sugerând un impact funcțional și prognostic relevant [9], [10], [11], [12], [13]. Integrarea profilului vascular în evaluarea pacientului cu BP oferă premize pentru terapii personalizate și intervenții de prevenție secundară, reducând astfel progresia dizabilității și impactul socio-economic [14], [15]. Într-un sistem de sănătate aflat în tranziție, cum este cel din Republica Moldova, cercetări clinico-epidemiologice locale sunt esențiale pentru adaptarea politicilor de screening, tratament și management interdisciplinar în BP [2], [15].

Descrierea situației în domeniul de studiu și identificarea problemelor de cercetare.

În ciuda progreselor din ultimele decenii, relația dintre boala Parkinson (BP) și boala cerebrovasculară (BCV) rămâne incomplet elucidată, cu multiple aspecte nesoluționate: (1) *mecanismele patogenetice comune* – dovezile pentru: implicarea afectării microcirculației, inflamația cronică și stresul oxidativ rămân indirecte [16], [4], [17]; (2) *rolul ischemiei cerebrale cronice subclinice* și impactul acesteia asupra progresiei BP și asupra răspunsului terapeutic este încă insuficient studiat; metode avansate precum DWI și perfuzia RMN pot contribui la detectarea lor precoce [4], [18]; (3) există în continuare *lipsa unor markeri biologici sau imagistici* specifici pentru formele mixte BP–BCV, ceea ce limitează diagnosticul diferențial; (4) este necesară *caracterizarea leziunilor vasculare micro- și macro-structurale*, prin studii comparative între pacienții cu BP și populația generală [19], [11]; (5) rămân neclarificate *particularitățile factorilor de risc vascular* – nu este cunoscut în ce măsură expresia hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat sau dislipidemiei diferă la pacienții cu BP față de restul populației [8], [20]; (6) *influența aderenței terapeutice* asupra evoluției BP în contextul riscului vascular este slab documentată; (7) *impactul BCV asupra simptomelor non-motorii* ale BP – inclusiv tulburările cognitive, depresia, apatia – necesită investigații suplimentare pentru clarificarea relației cauzale [9], [21]; (8) studiile de tip CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) privind percepțiile pacienților și ale medicilor asupra comorbidității BP–BCV ar putea fundamenta *strategii de intervenție educațională și organizatorică* [22]; (9) persistă *absența unor ghiduri clare de management integrat*, atât la nivel internațional cât și regional, ceea ce complică tratamentul pacientului cu BP și comorbiditate cerebrovasculară.

Modalitățile de abordare a aspectelor enumerate mai sus includ: studii clinico-epidemiologice longitudinale, imagistică cerebrală multimodală (RMN avansat, PET),

analiza markerilor inflamatori și genetici, anchete CAP, și dezvoltarea de scoruri compozite de risc pentru BP–BCV. În Republica Moldova, lipsa datelor epidemiologice și clinico-imagistice privind BP și comorbiditățile vasculare justifică necesitatea unui studiu integrativ care să orienteze politicile de sănătate publică și să permită personalizarea tratamentului [15], [23], [24].

Scopul cercetării: studiul particularităților clinico - epidemiologice, imagistice și de management ale pacienților cu boală Parkinson în populația Republicii Moldova, prin analiza asocierii factorilor de risc vasculari și modificărilor neuroimagistice vasculare cerebrale, evaluarea diversității imagistice pentru analiza impactului ei clinic, și elaborarea de recomandații de management personalizat, bazat pe necesitățile fiecăruia și de sistem al acestui grup de pacienți.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea clinico – epidemiologică a pacienților cu boală Parkinson din populația Republicii Moldova pentru identificarea profilului clinico-epidemiologic integrativ și al particularităților medico-sociale ale acestor pacienți
2. Fenotiparea pacienților parkinsonieni, în funcție de relația de asociere (comorbiditate sau cauzalitate) cu boala cerebrovasculară, precum și, în funcție de sindromul clinico-evolutiv dominant, pentru elaborarea unor recomandări de management personalizat bazat pe necesități
3. Studierea prezenței și gradului de afectare vasculară a pacienților cu boală Parkinson și a impactului acestora asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson
4. Evaluarea factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson, a managementului lor medicamentos și a impactului lor asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson, precum și studiul corelației lor cu leziunile imagistice neurovasculare cerebrale
5. Evaluarea asocierii bolii Parkinson cu leziunile imagistice neurovasculare și studierea rolului acestora asupra manifestărilor clinice ale bolii Parkinson
6. Studiul managementului pacientului cu boală Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova prin analiza CAP (cunoștințelor, atitudinilor, practicilor) și elucidarea barierelor
7. Elaborarea unor recomandări la nivel instituțional și național, privind diagnosticul complex al bolii Parkinson și managementul interdisciplinar al acestor pacienți.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. Drept suport metodologic, teoretic și științific au servit cercetările fundamentale și studiile clinice din domeniul bolii Parkinson, care au demonstrat că boala Parkinson este o patologie cu impact considerabil asupra pacientului, anturajului său nemijlocit și asupra societății [25], precum și o patologie care presupune o implicare mare a sistemului de sănătate [26]. Selectarea metodelor de cercetare și interpretarea rezultatelor obținute a fost ghidată de rezultatele unor cercetări recente, care stipulează asocieri între boala Parkinson și patologia cardio- și cerebro-vasculară, care au un impact negativ asupra evoluției și manifestărilor clinice ale bolii Parkinson [27]. Cercetarea curentă a ținut cont de rezultatele studiilor neuroimagistice din ultimii ani, care evidențiază prezența și rolul leziunilor vasculare cerebrale în debutul și evoluția bolii Parkinson [28]. Leziunile vasculare cerebrale și factorii de risc vascular sunt cercetați din perspectiva unor factori

cu potential agravant pentru boala Parkinson [4]. Scopul și obiectivele studiului au fost realizate prin aplicarea metodelor clinică și neuroimagistică, precum și prin intervievarea medicilor și pacienților întru evidențierea cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barierelor întâlnite de aceștea. Înregistrarea rezultatelor s-a efectuat, atât calitativ, cât și cantitativ, prin aplicarea chestionarelor și scalelor de evaluare a aspectelor epidemiologice și medico-sociale, clinice motorii și non-motorii, psiho-afective și cognitive, precum și aplicarea protocoalelor neuroimagistice aprobate pentru evaluarea pacienților cu boală Parkinson, conform recomandărilor internaționale pentru optimizarea studiilor din domeniul bolii Parkinson [29].

Noutatea și originalitatea științifică:

- Noutatea cercetării efectuate rezidă în abordarea inovativă complexă, multidimensională și interdisciplinară a pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova - maladie neurodegenerativă, care poate fi mult influențată de mecanisme patofiziologice vasculare.
- Cercetarea oferă un concept integrativ al BP în populația Republicii Moldova, constatând diversitatea clinică a BP și oferind imaginea pacientului cu BP în raport cu familia, societatea și serviciile medicale.
- Studiul aprofundat al modificărilor imagistice neurovasculare a identificat o severitate mai mare a afectării vasculare și patterne specifice de localizare a leziunilor vasculare cerebrale la pacienții cu BP.
- Cercetarea a constatat un impact al modificărilor cerebrovasculare asupra evoluției și severității bolii BP, asupra dizabilității funcționale induse de ambele nozologii, asupra calității vieții, dezvoltării simptomelor neuropsihiatrice și tulburărilor cognitive, care, în consecință, vizează integrarea în familie și societate, prin scăderea capacității de muncă, dizabilitate, decăderea din câmpul muncii, suprasolicitarea sistemelor de sănătate.
- Cercetarea punctează necesitatea depistării precoce a factorilor de risc vasculari pentru un management al lor complex, multidisciplinar, precoce și proactiv.

Problema imporantă soluționată în domeniul respectiv. Acest studiu este primul și unucul studiu din Republica Molova, care a fenotipizat aspectele medico-sociale și particularitățile clinice ale pacienților cu BP din RM și a cartografiat barierele în calea asistenței medicale specializate a pacienților cu BP din RM. Rezultatele acestui studiu au constatat un efect agravant al asocierii și ponderii factorilor de risc vascular și leziunilor cerebrovasculare asupra severității clinice a bolii Parkinson. Aceste rezultate permit optimizarea managementului personalizat al pacientului cu boală Parkinson din RM.

Semnificația teoretică. Rezultatele acestei cercetări extind și aprofundează cunoștințele existente despre rolul mecanismelor vasculare asupra proceselor neurodegenerative ale bolii Parkinson și impactul lor asupra severității clinico-evolutive a boli. Studiul a constatat un efect agravant al prezenței și ponderii factorilor de risc vascular, precum și al prezenței și severității leziunilor vasculare cerebrale asupra gravității simptomelor motorii și non-motorii ale bolii Parkinson, asupra funcționalității pacienților și calității vieții lor.

Valoarea aplicativă. A fost stabilită importanța abordării multidisciplinare a pacientului cu boală Parkinson, cu depistarea precoce și proactivă a factorilor de risc vascular – mediatori ai relației dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară. Acest studiu, pentru prima dată în Republica Moldova, a evaluat managementul pacientului cu boală Parkinson, atât din perspectiva beneficiarilor de servicii medicale, cât și din perspectiva prestatorilor acestor servicii. Au fost elucidate barierele de acces la serviciile medicale specializate pentru pacienții cu boală Parkinson, întru îmbunătățirea accesului către serviciile centrate pe necesitățile pacientului. Au fost evaluate preferințele beneficiarilor și prestatorilor de servicii medicale referitor la managementul bolii Parkinson pentru formularea unor recomandări.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

1. Patternul clinico-epidemiologic și medico-social al pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova variază în funcție de criterii biologice și de evoluție a bolii
2. Relația de asociere - comorbiditate sau cauzalitate - dintre boala cerebro-vasculară și parkinsonism se soldează cu fenotipuri clinico-evolutive particulare ale bolii, care determină un management diferențiat al acestor pacienți
3. Sindromul clinic dominant al bolii Parkinson poate fi sugestiv pentru un fenotip clinico-evolutiv particular al bolii, din care rezultă necesități specifice de management personalizat al pacienților
4. Factorii de risc vascular sunt mai prevalenți în populația pacienților cu boală Parkinson
5. Prezența și ponderea factorilor de risc vascular se asociază cu o severitate mai mare a simptomelor motorii și non-motorii
6. Leziunile cerebrovasculare sunt mai prevalente în populația pacienților cu boală Parkinson și au un pattern specific de localizare
7. Prezența și severitatea leziunilor cerebrovasculare se asociază cu paricularități clinice, de debut și de evoluție a bolii Parkinson
8. Există bariere în managementul bolii Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, atât la nivel de beneficiari, cât și la nivel de prestatori de servicii specializate.

Aprobarea rezultatelor studiului. Rezultatele principale ale cercetării au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de specialitate *naționale* și *internaționale* (European Academy of Neurology day in the Republic of Moldova joined whith Congres of Neurologist of the Republic of Moldova (Chișinău, 16-18.09.2021), Conferința Națională de Boală Alzheimer (CNALZ) (Iași, Romania, 23-26.02.2022, lector invitat), Ediția IV-a a Conferinței Naționale de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson & Alte Tulburări de Mișcare" (Iași, România, 6-8.04.2023, lector invitat), The 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chișinău, Republic of Moldova, 20-23.09.2023, lector invitat), The 6th National Congres of Neurosciences (Iași, Romania, 9-12.10.2024, lector invitat), Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare" (Iași, România, 11-13.04.2024, lector invitat), Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare", 11-13 aprilie

2025, Iași, România (lector invitat).The 26th World Congress on Parkinson‘s Disease and Related Disorders (Amsterdam, Netherlands, 1-4.05.2021), The 26th World Congress on Parkinson‘s Disease and Related Disorders (Amsterdam, Netherlands, 1-4.05.2021), International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders (Copenhagen, Danemark, 27-31.08.2023), International Headache Congress (on-line, audio presentation, 8-12.09.2021).

Teza a fost discutată şi aprobată la şedinţa comună a Laboratorului Neurologie Fincţională a INN, catedrei Neurologie 1 și 2 a USMF „Nicolae Testemiţanu”, Centrului de Sănătate a Creierului din 22 mai 2025 (proces verbal Nr 7); şedinţa Seminarului ştiinţific de profil 312. Fiziologie; 321. Medicină Generală/ Specialitatea: 312.02. Neuroștiințe (inclusiv Psihofiziologie), 321.05 Neurologie clinică, 321.21 Neurochirurgie, proces verbal din 1.07.2025.

Publicații la tema tezei. Au fost realizate 42 publicații la tema tezei, dintre care: monografie națională – 1, capitol în monografie internațională – 1 (SCOPUS), capitol în monografie națională – 1, articole SCOPUS – 5, articole în alte reviste din străinătate – 1, articole naționale categoria A – 1, artcole naționale categoria B+ - 4, articole naționale categoria B - 3, articole naționale categoria C – 4, alte articole din RM – 4, rezumate naționale – 8, rezumate internaționale – 11, precum și 4 inovații, 4 acte de implementare și 3 drepturi de autor.

Volumul și structura tezei: lucrarea conţine introducere, șase capitole de rezultate proprii şi discuţii, concluzii şi recomandări, bibliografie din 455 titluri, 24 anexe, 265 pagini de text de bază, 74 figuri şi 42 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 42 lucrări ştiinţifice.

Cuvintele-cheie: boală Parkinson, factori de risc vascular, modificări cerebrovasculare, levodopa-responsivitate, funcționalitate, calitate a vieții, cunoștințe, atitudini, practici.

CONȚINUTUL TEZEI

1. RELAȚIA DINTRE BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBRO-VASCULARE (ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU)

Cercetarea asocierii și mecanismelor comune ale bolii Parkinson și bolii cerebrovasculare constituie o temă foarte actuală, în continuă dezvoltare. În pofida încercărilor efectuate, relația dintre boala Parkinson și boala cerebrovasculară rămâne incomplet elucidată. Ipoteza unei patogenii comune este încă incertă, nefiind clar - în ce măsură BCV contribuie la inițierea sau accelerarea neurodegenerării dopaminergice. Diagnosticul diferențial între BP și parkinsonismul vascular este limitat de absența biomarkerilor specifici pentru formele mixte. Rolul factorilor de risc vascular în progresia BP rămâne controversat, iar abordarea lor terapeutică în contextul bolii Parkinson nu este bine definită. Leziunile cerebrovasculare, frecvente la vârstnici, au o valoare predictivă variabilă pentru dezvoltarea și evoluția bolii Parkinson, în lipsa unor criterii standardizate de cuantificare. De asemenea, tratamentul integrat al acestor două entități, este insuficient conturat, neexistând protocoale clare pentru abordarea combinată a patologiei neurodegenerative și vasculare.

Din această perspectivă, boala cerebrovasculară comorbidă merită a fi studiată prin prisma unui factor potențial de gravitate clinică, evolutivă și de răspuns terapeutic a bolii Parkinson, cu identificarea unor fenotipuri clinice distincte ale bolii

neurodegenerative, necesitante de abordări clinico-terapeutice și manageriale distincte. Identificarea prin tehnici imagistice avansate de difuzie cerebrală (DWI) a ischemiei clinic silențioase, impunând un management precoce și proactiv al factorilor de risc vascular, dar și un management terapeutic diferențiat al bolii neurodegenerative.

2. MATERIAL ȘI METODE

Cercetarea a fost realizată în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman" și constă din câteva studii - componente:

1. *Studiul aspectelor epidemiologice și medico-sociale ale pacienților cu boală Parkinson (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=1741) (studiul 1)* - a avut scopul de a analiza datele epidemiologice și medico – sociale ale cohortei de pacienți reprezentative pentru Republica Moldova.
2. *Studiul particularităților clinice ale pacienților cu parkinsonism și modificări cerebro-vasculare (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=409) (studiul 2)* - a avut scopul de a prezenta manifestările clinice și evolutive ale pacienților cu parkinsonism asociat cu modificări cerebrovasculare, fenotiparea parkinsonismului vascular, precum și fenotiparea pacienților în funcție de sindromul clinic dominant.
3. *Studiul particularităților clinice ale pacienților cu boală Parkinson asociată cu diferite tipuri de modificări cerebrovasculare (observațional, descriptiv, transversal, selectiv, L1=397) (studiul 3)* - a avut scopul de a prezenta manifestările clinice și evolutive ale pacienților cu boală Parkinson asociată cu modificări cerebrovasculare, comparativ cu pacienții cu boală Parkinson fără modificări cerebrovasculare.
4. *Studiul factorilor de risc vascular ai pacienților cu boală Parkinson (L1=397, L0=306) (studiul 4)* - a avut scopul de a analiza frecvența factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson versus control.
5. *Studiul modificărilor neuroimagistice ale pacienților cu boală Parkinson (L1=160, L0=555) (studiul 5)* - a avut scopul de a analiza modificările neuroimagistice cerebrovasculare (macrostructurale și microstructurale (difuzie)) și neurodegenerative la pacienții cu boală Parkinson versus control.
6. *Studiul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) al medicilor (L1=105) și al pacienților (L2=103) referitor la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova (studiul 6)* - a avut scopul de a analiza cunoștințele, atitudinile și practicile pacienților și medicilor referitor la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova, pentru depistarea necesităților și barierelor pe care ei le întâmpină în sistemul de sănătate al Republicii Moldova.

Criteriile de includere și excludere sunt prezentate pentru fiecare studiu în parte.

Metodele de cercetare utilizate:

1. **Metoda clinică**:

Au fost utilizate o serie de chestionare: Chestionarul *semistructurat* al pacientului cu boală Parkinson, Scala *UPDRS* (United Parkinson's Disease Rating Scale), Scala *Simptomelor Non Motorii* NMS (Non-Motor Symptome Scale), Chestionarul *PDQ39* (The Parkinson's Disease Questionnaire) pentru calitatea vieții, Chestionarul *SCOPA PS* (Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychosocial Functioning) pentru determinarea disfuncționalității psiho-sociale, Chestionarul *MoCA* (Montreal

Cognitive Assesment Scale) pentru cuantificarea severității tulburărilor cognitive, Chestionarul *Beck* pentru cuantificarea severității depresiei, Scala de *apatie*, Scala *vizuală ananologică pentru durere*, Chestionarul-*calculator QRISK3*, Chestionarul *CAP* (Cunoștințe, Atitudini, Practici).

Acestea au permis determinarea:

- *caracteristicilor demografice* (prezența factorilor de risc vascular, prezența markerilor de risc ai bolii Parkinson),
- caracterizarea *simptomelor non-motorii* (neuro-psihiatrice și vegetative),
- evaluarea *semnelor sugestive afectării piramidale* (reflexe osteotendinoase înviorate, asimetrice, pareze),
- stabilirea *caracteristicilor clinice ale bolii Parkinson* (simptome motorii și medicație):
  - durata bolii, vârsta la debutul bolii.
  - *particularități ale debutului* bolii (insidios, acut progresiv, întârziat progresiv)
  - *fenotipul* bolii ($_{TrScor/ARScor}$: > 1.16 - tremorigen; 0.9-1.15 - intermediar; < 0.8 – akinetic-rigid)
  - *severitatea* bolii ($_{UPDRS_3:}$ ≥ 32 - parkinsonism ușor; 33-58 - moderat; ≥ 59 - sever)
  - *asimetria* afectării membrelor ($_{\text{Indice Asimetrie Dreapta / Stânga și Superior /Inferior}}$ [-1; 1] - parkinsonismul simetric, $_{\text{Indice Asimetrie Dreapta / Stânga și Superior /Inferior}}$ ≤ -2 - parkinsonism asimetric)
  - *complicații motorii* (prezența, severitatea, latența dezvoltării în raport cu durata bolii și medicației)
  - *medicația* anterioară și curentă (doze LDOPA, agoniști, doza echivalentă de levodopa)
  - *răspunsul la levodopa* (raport al scorului UPDRS_3 motor în fazele OFF și ON, levodopa-responsivitatea = diferența procentuală a scorului UPDRS_3 motor în fazele OFF și ON, UPDRS_3 în faza ON)
  - alte *tipuri de tremor* (postural, kinetic)
  - gradul de *certitudine al diagnosticului* (BP certă, probabilă, parkinsonism vascular)
- *Chestionarul-calculator QRISK3* - utilizând datele introduse (factori de risc vascular) a determinat scorul QRISK3 și riscul relativ de evenimente cardio- sau cerebro-vasculare [84].
- *Chestionarul CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) pentru medici și pacienți referitor la managementul bolii Parkinson*, cu întrebări închise și deschise, cu complement simplu și multiplu – a determinat cunoștințe, atitudini, practici, bariere și necesități în sistemul de sănătate al Republicii Moldova.

2. **Metoda instrumentală**:

Imageria cerebrală prin IRM 1.5Tesla, T1, T2, FLAIR, DWI, SWI a determinat:
prezența leziunilor cerebrovasculare și *tipul* lor (lacune, focare gliotice, dilatarea spațiilor perivasculare Virhov-Robin, adâncirea fisurilor cerebrale, dilatarea sistemului ventricular, microhemoragii); *localizarea* acestora (AVC teritorial (circulația anterioară

/ posterioară) sau lacunar; focare gliotice periventriculare / substanța albă profundă); *severitatea* leziunilor vasculare Fazekas 0 - 3; *scorul total al bolii vaselor mici* Staals 0 – 4); plasarea în *structuri strategice* pentru dezvoltarea parkinsonismului (globul palid extern, substantia nigra pars compacta, nucleul ventro-lateral al talamusului, infarct extins de lob frontal); *măsurări calitative ale neurodegenerării* (intensitatea substanței nigra dorsale în regim SWI IRM susceptibilitate); *măsurări calitative ale ischemiei cronice clinic silențioase sub-pragale*, invizibile prin imagistică convențională (coeficient de difuzie DWI, coeficientul aparent de difuzie ADC).

3. **Metodele matematice**:

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului soft-ware Epi Info Stat, utilizînd: media, eroarea standard, testul student pentru diferenţele dintre grupe, luând în consideraţie valorile $p<0.05$ și coeficientul Pearson pentru stabilirea gradului de corelaţie. Toate variabilele continui au fost evaluate pentru a determina normalitatea distribuţiei, în lipsa unei distribuții normale a valiabilelor, au fost aplicate teste neparametrice (U Man – Whitney, χ patrat). Diferenţele între două şi mai multe grupe de variabile continui au fost analizate cu ajutorul metodei ANOVA cu ajustarea pentru multiple comparaţii Bonferoni, iar pentru evaluarea posibililor factori cu influenţă asupra rezultatului final (covariabile) testul ANCOVA, pentru variabile multiple testul MANOVA şi respectiv MANCOVA.

3. REZULTATELE STUDIULUI ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ȘI MEDICO – SOCIALE ALE BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Pentru studiul aspectelor demografice, medicale și sociale au fost examinați 1741 pacienți (45.1% (786) femei și 54.9% (955) bărbați), cu vârsta medie de 69.33±7.62 ani, vârsta medie de debut a bolii de 60.31±5.54 ani și durata bolii de 9.02±5.58 ani; selectați în baza **criteriilor de includere** (1. Pacient cu parkinsonism; 2. Pacient cooperant; 3. Acord informat) și **de excludere** (1. Pacient cu parkinsonism atipic și parkinsonism secundar non-vascular; 2. Pacient necooperant; 3. Lipsa acordului informat).

Profilul demografic și social în cohorta de pacienți a Republicii Moldova a fost determinat de aspecte de: *vârstă*: majoritatea >60 ani (88.7%), debut frecvent >50 ani (93.2%); *sex*: distribuție echilibrată bărbați–femei (raport 1.22 : 1), similar datelor literaturii [30]; *mediul de reședință*: echilibrat urban-rural (53.9% vs. 46.1%), cu o expunere semnificativ mai înaltă la factori toxici în mediul rural (24.69% vs. 13.95%, $p<0.05$); *educație*: predominant studii medii speciale (68.3%), *statut ocupațional*: majoritatea pensionari (76.9%); *capacitate de muncă*: mulți se declară inapți pentru muncă/activități zilnice (41%). ***Profilul clinic*** determinat în cohorta de pacienți a Republicii Moldova reflectă: *severitatea* bolii: majoritatea (77.1%) prezintă forme severe ale bolii, *fenotipul* bolii: majoritatea (77.2%) - cu fenotip akinetic-rigid al bolii, *decalaj între prevalența simptomelor și utilizarea tratamentelor specifice antiparkinsoniene*: (tremor vs. tratament cu agoniși ai dopaminei: 23% vs. 16.1%, $p<0.000$, diskinezii vs. tratament antidischinetic: 39.6% vs. 13.1%, p $p<0.000$), *și psihotrope* (depresie vs. tratament antidepresiv: 54.1% vs. 30%, $p<0.000$), *comorbidități vasculare* frecvente (72.6%), cu management terapeutic suboptimal

(hipertensiune vs. tratament hipotensiv: 60.7% vs. 29.6%, p<0.000, dislipidemie vs. tratament hipolipemiant: 43% vs. 14.1%, p<0.000, fibrilație atrială vs. tratament anticoagulant: 10.9% vs. 8.5%, p<0.05) (Figura 1), pondere a *parkinsonismului vascular* de 1.2%.

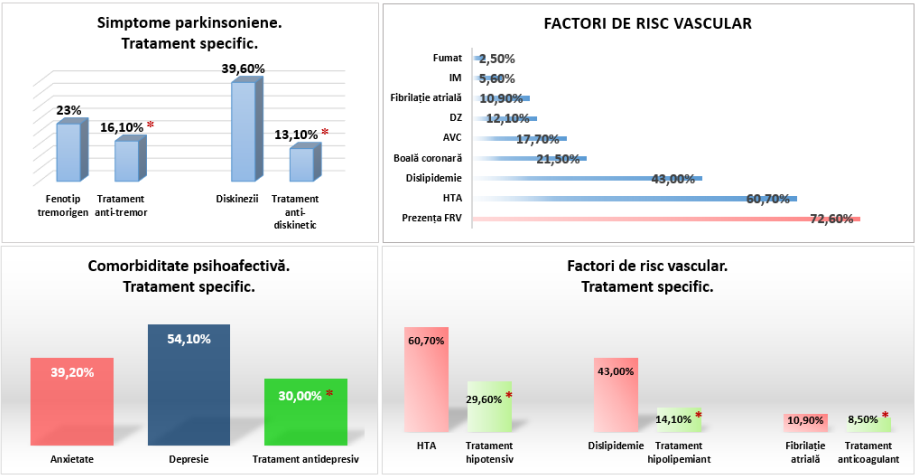

Figura 1. Decalajul între prevalența simptomelor și utilizarea tratamentelor specifice

Stratificările lotului de studiu au conturat ***diferențe biologico-evolutive***, bazate pe ***sex***: femeile au prezentat o evoluție cu fluctuații (56.1% vs. 33.4%, p=0.000) și diskinezii (50% vs. 31.1%, p=0.000) semnificativ mai frecvente, necesitând tratamente specifice (17.7% vs. 9.3%, p=0.000), deși subutilizate. Bărbații, în schimb, au fost mai frecvent expuși la noxe toxice (24.4% vs. 12.2%, p=0.000), au prezentat niveluri mai mari de anxietate (42.3% vs. 35.5%, p=0.004) și au necesitat medicație anxiolitică (32% vs. 27.5%, p=0.040). De asemenea, ei au prezentat mai des boli cardiovasculare (boală coronariană (26.9% vs. 15%, p=0.000), HTA (70.3% vs. 49.1%, p=0.000), infarct miocardic (8.5% vs. 2.2%, p=0.000), asociate cu riscuri suplimentare. În baza criteriului de ***vârstă***: pacienții >60 ani au avut mai frecvent forme mai severe ale bolii (50.4%, Df=2, p=0.000), predominant cu fenotip akinetic-rigid (56.7%, Df=2, p=0.000), cu durată mai lungă a bolii (39.4%, Df=2, p=0.000) și necesar terapeutic mai mare (levodopa în doze și prize crescute: 1128.59±567.2 vs. 632.78±439.64, p=0.000 și 4.95±2.02 vs. 3.30±1.68, p=0.000), fiind totodată mai afectați de comorbidități vasculare (74.4% vs. 58.9%, p=0.000) și necesitând tratamente simptomatice (constipație). Diagnosticul de parkinsonism vascular a fost întâlnit exclusiv la această categorie. Pacienții cu ***debut al bolii*** înaintea vârstei de 50 de ani s-au prezentat semnificativ mai frecvent cu un grad de dizabilitate (45.4% vs. 4.7%, p=0.000), fiind frecvent inapți pentru activități profesionale sau cotidiene (42.9%). Aceștia au manifestat mai frecvent forma severă (56.3%) și fenotipul akinetic-rigid (52.1%) al bolii, cu o prevalență crescută a fluctuațiilor motorii (91.6% vs. 40.1%, p=0.000) și diskineziilor (89.1% vs. 36%, p=0.000). În consecință, au utilizat mai frecvent amantadina (84% vs. 7.9%, p=0.000) și agoniștii dopaminergici (38.7% vs. 14.4%), p=0.000), aceștia din urmă în doze semnificativ mai mari (1.96±0.69 vs. 1.75±0.79, p=0.48), în timp ce levodopa a fost administrată mai rar și în doze mai mici comparativ cu celelalte categorii de vârstă. Pacienții ***cu fluctuații motorii*** din acest lot au fost semnificativ mai vârstnici (71.16±8.97 vs. 67.92±6.01, p=0.000) decât cei fără astfel

de complicații, majoritatea (86.2%) având peste 60 de ani. Debutul bolii a avut loc la o vârstă mai tânără (58.38±6.42 vs. 61.81±4.17, p=0.000), de regulă (85.7%) - după 50 de ani, iar durata bolii a fost mai mare (12.78±5.02 vs. 6.12±4.04, p=0.000), în majoritatea cazurilor (70.5%) - depășind 10 ani. Aceștia au fost predominant femei (58%), cu grad de dizabilitate (14.9%) și inaptitudine pentru muncă (70.9%), prezentând forma severă (77.1%) și fenotipul akinetic-rigid (77.2%) al bolii. De asemenea, au asociat frecvent depresie (65.8%) ce a necesitat tratament specific. Comparativ cu pacienții fără complicații motorii, au necesitat doze zilnice mai mari de levodopa (1371.59±606.89 vs. 793.22±392.02, p=0.000) și un număr mai mare de administrări pe parcursul zilei (5.96±2.22 vs. 3.84±1.28, p=0.000).

Prin urmare, ***pacientul tipic cu boală Parkinson din Republica Moldova*** (adult în vârstă de peste 60 ani, pensionar, cu debut al bolii după 50 ani, frecvent cu domiciliu în mediul rural și cu istoric de expunere la substanțe toxice (pesticide, solvenți), cu fenotip akinetic-rigid și formă severă a bolii, cu comorbidități vasculare frecvente (hipertensiune, boală coronariană), cu management terapeutic suboptimal, cu complicații motorii (fluctuații și diskinezii) frecvente în pofida unei durate relativ scurte a bolii, cu dizabilitate funcțională, cu simptome non-motorii (depresie, constipație) suboptimal tratate, cu tratament centrat pe levodopa, adesea insuficient raportat la complexitatea cazului), necesită o ***abordare personalizată, multidisciplinară***, care să integreze: managementul adecvat al comorbidităților, controlul simptomelor motorii și non-motorii, adaptarea tratamentului la fenotipul și severitatea bolii.

4. REZULTATELE STUDIULUI DE FENOTIPARE A PARKINSONISMULUI ÎN FUNCȚIE DE RELAȚIA DE ASOCIERE CU BOALA CEREBROVASCULARĂ ȘI SINDROMUL CLINIC DOMINANT

Acest studiu a inclus 409 pacienți, selectați în baza criteriilor de includere / excludere descrise în capitolul 3; cu vârsta medie de 64.61±6.63 ani și vârsta medie de debut 60.22±6.94 ani, cu o durată medie a bolii de 52.88±37.12 luni; 50.1% – femei și 49.9% – bărbați; majoritatea (92.4%) cu debut al bolii după vârsta de 50 ani; majoritatea (70.9%) – cu o burată a bolii de până la 5 ani.

Scopul acestui studiu a fost de a determina particularitățile: ‣ p*arkinsonismului vascular,* ‣ pacienților *cu* vs. *fără AVC,* ‣ pacienților cu *durata bolii <5 ani* vs. *5-10 ani* vs. *>10ani,* ‣ pacienților cu *severitatea bolii ușoară* vs. *medie* vs. *severă,* ‣ pacienților *cu* vs. *fără tulburări cognitive,* ‣ pacienților cu *simptome non-motorii severe* vs. *ușoare,* ‣ pacienților *cu* vs. *fără complicații motorii*.

Au fost determinate caracteristici *tipice tuturor* pacienților cu parkinsonism vascular, caracteristici *exclusive* și simptome *caracteristice* pacienților cu parkinsonism vascular (Figura 2).

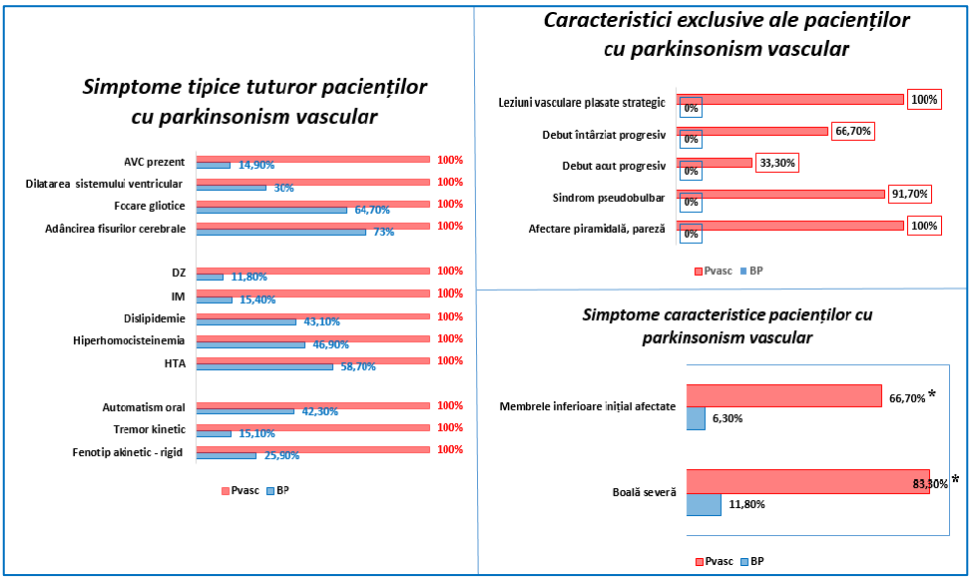

Figura 2. Trăsături *tipice, exclusive* și *caracteristice* pacienților cu parkinsonism vascular

Studiul a conturat ***profilul pacientului cu parkinsonism vascular*** (versus boala Parkinson idiopatică):

- **Prevalență**: 2.9% din lot
- **Vârstă și debut**: semnificativ mai mare (71.92±4.56 ani vs. 64.39±6.57 ani, p=0.000; 69.67±4.47 ani vs. 59.93±6.81 ani, p=0.000)
- **Durata bolii** – mai scurtă (21.58±20.58 luni vs. 53.82±37.11 luni, p=0.003)
- **Formă clinică**: exclusiv akinetică (100%, Df=2, p=0.000), cel mai frecvent – severă (83.3% Df=2, p=0.000)
- **Tremor**: kinetic prezent la toți pacienții (100%, Df=1, p=0.000), scoruri scăzute pentru tremor în general (0.39±0.28 vs. 1.12±0.63, p=0.000)
- **Debut**: frecvent la membrele inferioare (66.7%, Df=1, p=0.000), afectare preponderent inferioară ($_{\text{Indice asimetrie Superior_Inferior}}$: -3.66±6.59 vs. 10.99±5.82, p=0.000)
- **Caracteristici motorii și non-motorii**:
    - Akinezie-rigiditate ↑ ($_{\text{AR_Score}}$: 3.73±0.32 vs. 1.03±0.84, p=0.000), afectare motorie ($_{\text{UPDRS_3_OFF}}$: 71.58±11.08 vs. 46.38±12.24, p=0.000) și non-motorie ($_{\text{Scor NMS}}$: 165.5±20.94 vs. 49.76±26.54, p=0.000) ↑
    - Depresie, apatie, tulburări cognitive – severe ($_{\text{Beck}}$: 38.42±12.72 vs. 13.37±9.25, p=0.000; $_{\text{Apathy_Scale}}$: 21.17±6.96 vs. 10.98±7.20, p=0.000; $_{\text{MoCA}}$: 14.83±3.53 vs. 22.52±3.90, p=0.000).
    - Calitatea vieții semnificativ ↓ ($_{\text{PDQ39}}$: 106.5±22.92 vs. 44.39±27.73, p=0.000)
- **Răspuns terapeutic**:
- Doze mari de levodopa ($_{\text{LEDD}}$: 1902.17±191.83 vs. 726.14±358.37, p=0.000), responsivitate ↓ ($_{\text{Levodopa responsivitatea,,\%}}$: 16.30±4.13 vs. 67.47±8.75, p=0.000), deficit ON restant ↑ ($_{\text{UPDRS_3_ON}}$: 60.0±10.40 vs. 15.23±6.11, p=0.000)
- **Profil vascular**:
    - Toți pacienții cu PVasc au avut: HTA, DZ, IM, hiperhomocisteinemie

- Toți pacienții cu PVasc au avut imagistic: AVC, focare gliotice, atrofie cerebrală externă, dilatare ventriculară

Etiologia vasculară a parkinsonismului a influențat, posibil, ***în mod independent***: *severitatea afectării motorii* ($_{UPDRS_3_OFF}$), *funcționalitatea cotidiană a pacienților în aspecte motorii* ($_{UPDRS_2}$), *deficitul motor restant de fază ON* ($_{UPDRS_3_ON}$), *severitatea simptomelor non-motorii* ($_{NMS}$) și *cognitive* ($_{MoCA}$).

Acest studiu a definit și ***profilul parkinsonismului asociat cu accident vascular cerebral*** (versus parkinsonism neasociat cu accident vascular cerebral):

- **Prevalență**: 17.4%
- **Tipuri AVC**:
  - 11.5% teritorial
  - 9% lacunar
  - 2.9% în structuri strategice pentru parkinsonism
- **Caracteristici clinice**:
  - Vârstă mai mare (66.75±5.74 ani vs. 64.14±6.73 ani, p=0.002) și debut mai tardiv (62.96±6.33 ani vs. 59.63±6.94 ani, p=0.000) al bolii
  - Fenotip frecvent: akinetic-rigid (54.8%, Df=2, p=0.000)
  - Tremor kinetic mai frecvent (47.9% vs. 11%, p=0.000), tremor de repaos mai rar (47.9% vs. 77.7%, p=0.000)
  - Debut: acut progresiv (5.5% vs. 0%), întârziat progresiv (11% vs. 0%), insidios (83.6% vs. 100%), Df=2, p=0.000
  - Afectare inițială frecventă a membrelor inferioare (37%, Df=1, p=0.000) (Figura 3).
  - Afectare motorie simetrică ($_{Psm_simetric_Dreapta_Stânga}$: 12.3% vs. 1.5%, p=0.000; $_{Psm_simetric_Superior_Inferior}$: 12.3% vs. 0.9%, p=0.000; $_{Indice\ asimetrie\ Superior_Inferior}$: 6.98±7.20 vs. 11.33±5.86, p=0.000) și severă ($_{UPDRS_3_OFF}$: 52.05±14.54 vs. 46.04±12.30, p=0.000)
- **Simptome non-motorii**:
  - Simptome non-motorii cu severitate ↑ ($_{Scor\ NMS}$: 71.33±48.60 vs. 49.21±26.79, p=0.000)
  - Tulburări cognitive mai accentuate ($_{MoCA}$: 21.23±4.9 vs. 22.53±3.87, p=0.014)
  - Doze de dopaminergice mai mari ($_{LEDD}$: 1005.90±538.85 vs. 707.36±350.36, p=0.000)

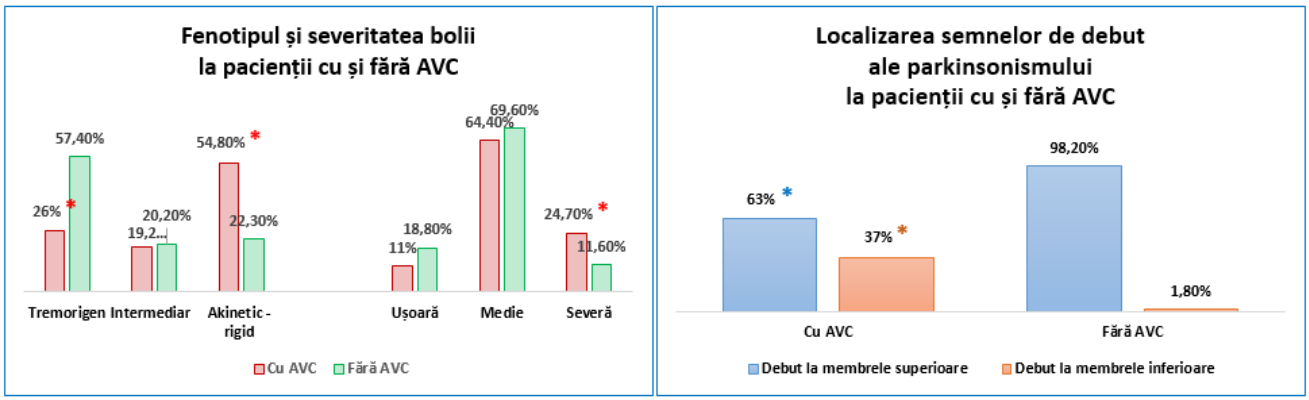

Figura 3. Fenotipul, severitatea bolii și localizarea semnelor de debut la pacienții cu și fără AVC

- **Răspuns la tratament**:
  - Levodopa-responsivitate ↓ (51.94±18.63 vs. 69.02±7.43, p=0.000)
  - Deficit ON restant ↑ ($_{UPDRS_3_ON}$: 26.68±17.11 vs. 14.35±5.21, p=0.000)
- **Profil vascular**:
  - Factori de risc vascular: prezenți la toți pacienții (100% vs. 91.4%, p=0.004) și multipli ($_{Numărul\ FRV\ per\ subiect}$: 7.62±2.2 vs. 2.45±1.57, p=0.000)
- AVC → *posibil influență independentă asupra deficitului restant post-levodopa* (UPDRS_3_ONN).

În rezultatul altor stratificări, s-a constatat că ***sindromul clinico-evolutiv dominant s-a asociat cu un anumit fenotip de caracteristici asociate***:

→ **durata mai mare a bolii** (<5 ani / 5-10 ani / >10ani) s-a asociat cu:

•afectare motorie ($_{UPDRS_3_ON}$: 45.00±12.44 vs. 52.17±13.26 vs. 52.94±7.80, p½=0.000, p⅓ = 0.042 și non-motorie ($_{NMS}$: 9.96±6.38 vs. 12.18±7.17 vs. 13.63±6.06, p½=0.010) mai severă,

•creșterea frecvenței (8.3% vs. 91.3% vs. 93.8%, Df=2, p=0.000) și severității complicațiilor motorii ($_{UPDRS_}$4: 0.44±1.61 vs. 5.17±3.9 vs. 6.19±3.60, p½=p⅓= 0.000) și

•creșterea necesarului de dopaminergice (LEDD: 696.56±385.68 vs. 902.68±424.48 vs. 1007.9±342.32, p½=0.000, p⅓ = 0.007)

•posibil, *în mod independent, durata bolii a influențat severitatea complicațiilor motorii* ($_{UPDRS_}$4) și *severitatea afectării cognitive* ($_{MoCA}$)

→ **severitatea mai mare a bolii** (ușoară / moderată / severă) s-a asociat cu:

•simptome non-motorii ($_{NMS}$: 26.68±15.44 vs. 47.87±18.56 vs. 112.21±35.41, p½=p⅓=p⅔=0.000) și cognitive ($_{MoCA}$: 22.93±3.33 vs. 22.90±3.73 vs. 18.54±4.72, p½=p⅓=p⅔=0.000) mai severe,

•calitate a vieții mai proastă ($_{PDQ39}$: 8.27±6.12 vs. 46.30±18.75 vs. 93.09±21.86, p½=p⅓=⅔=0.000),

•necesar de dopaminergice mai mare ($_{LEDD}$: 313.69±151.13 vs. 745.88±260.58 vs. 1390.18±421.01, p½=p⅓=⅔=0.000) și

•levodopa-responsivitate mai mică (71.03±8.90 vs. 66.37±9.2 vs. 57.72±21.54, p½=0.008, p⅓=p⅔=0.000)

•posibil, *în mod independent, severitatea bolii a influențat severitatea simptomelor non-motorii (NMS), severitatea afectării cognitive* ($_{MoCA}$) și *calitatea vieții* ($_{PDQ39}$)

→ **prezența tulburărilor cognitive** (cu tulburări cognitive / fără tulburări cognitive, MoCA cut off 26) s-a asociat cu:

•funcționalitate semnificativ redusă în aspectele motorii ($_{UPDRS_2}$: 15.45±8.31 vs. 10.74±6.94, p=0.000) și non-motorii ($_{UPDRS_1}$: 9.46±7.13 vs. 7.17±3.57, p=0.002) ale vieții cotidiene;

•profil vascular: severitate mai mare a afectării cerebrovasculare ($_{Număr\ lacune\ per\ subiect}$: 7.79±4.95 vs. 4.00±2.39, p=0.044)

•posibil, *în mod independent, prezența tulburărilor cognitive a influențat severitatea disfuncționalității în aspectele motorii* ($_{UPDRS_2}$) *și non-motorii* ($_{UPDRS_1}$) *ale activităților cotidiene*

→ **prezența complicațiilor motorii** (pacienți cu complicații motorii versus fără complicații motorii) s-a asociat cu:

•funcționalitate psiho-socială ($_{SCOPA_PS}$: 8.74±5.26 vs. 8.71±7.36, p=0.000) și calitate a vieții ($_{PDQ39}$: 54.5±30.11 vs. 42.22±28.42, p=0.000) semnificativ reduse, precum și cu
•tulburări cognitive ($_{MoCA}$: 21.29±4.16 vs. 22.79±3.98, p=0.000), posibil, medicamentos-induse.
•posibil, *în mod independent, prezența complicațiilor motorii a influențat severitatea tulburărilor cognitive* ($_{MoCA}$).
→ **prezența simptomelor non-motorii severe** (NMS >40 versus NMS <40) s-a asociat cu:
•funcționalitate cotidiană semnificativ compromisă, atât pe dimensiunea motorie ($_{UPDRS_2}$: 17.34±8.25 vs. 8.73±4.46, p=0.000, cât și non-motorie ($_{UPDRS_1}$: 10.98±7.09 vs. 5.10±2.36, p=0.000),
•doze diurne de dopaminergice mai mari ($_{LEDD}$: 906.59±398.13 vs. 497.76±264.59, p=0.000),
•comorbidități cardiovasculare mai frecvente ($_{FRV\ prezenți}$: 96.6% vs. 86.3%, p=0.000; $_{Număr\ FRV\ per\ subiect}$: 3.78±2.69 vs. 2.64±2.29, p=0.000), iar
•calitate a vieții ($_{PDQ39}$: 60.26±24.65 vs. 20.91±18.69, p=0.000) considerabil mai redusă.
•posibil, *în mod independent, prezența simptomelor non-motorii severe a influențat severitatea disfuncționalității (aspecte cotidiene motorii* ($_{UPDRS_2}$) *și non-motorii* ($_{UPDSR_1}$) *și calitatea vieții* ($_{PDQ39}$).

5. REZULTATELE STUDIULUI PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE BOLII PARKINSON IDIOPATICE ASOCIATE CU MODIFICĂRI CEREBROVASCULARE

Acest studiu a inclus 397 pacienți cu boală Parkinson idiopatică, cu vârsta medie de 64.39±6.57 ani, vârsta de debut 59.93±6.81 ani și durata bolii 53.83±37.11 luni, selectați conform **criteriilor de includere** (1. Pacient cu boală Parkinson idiopatică; 2. Pacient cooperant; 3. Acord informat) și de **excludere** (1. Pacient cu parkinsonism atipic sau secundar non-vascular și secundar vascular; 2. Pacient necooperant; 3. Lipsa acordului informat); majoritatea – cu factori de risc vascular prezenți (92.70%) și cu leziuni cerebrovasculare macrostructurale (86.1%) (Figura 4).

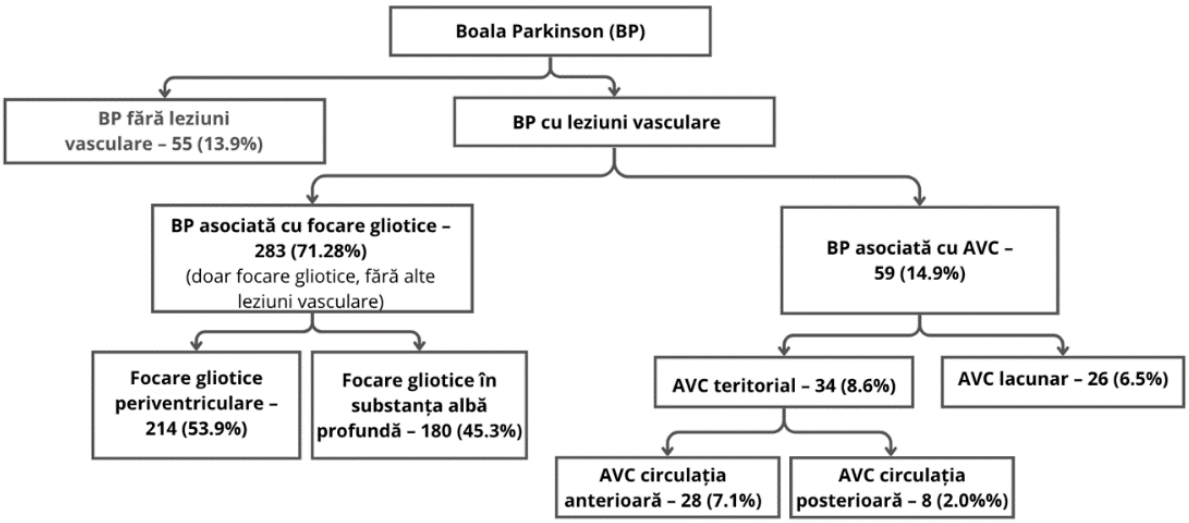

Figura 4. Tipurile și localizările leziunilor vasculare intracerebrale ale pacienților cu boală Parkinson

A fost constatat un ***impact al bolii cerebrovasculare asupra bolii Parkinson*** (comparare: BP-BCV versus BP+FG versus BP+AVC):

→ **Prezența BCV** s-a asociat cu:

- afectare motorie mai severă ($_{UPDRS_3_OFF}$: 41.07±9.42 vs. 41.10±12.56 vs. 47.86±11.87, p½=p⅓=0.002), inclusiv disfuncționalitate în aspecte motorii ale vieții cotidiene (UPDRS _2: 9.95±4.82 vs. 14.17±7.77 vs.14.98± 8.12, p ½=p⅓=0.001)
- simptome non-motorii accentuate (NMS: 39.31±18.13 vs. 51.332±7.89 vs. 51.982±4.48, p½=0.006, p⅓=0.03), inclusiv – depresie, durere și simptome cardiovasculare, inclusiv căderi.
- doze dopaminergice ↑ ($_{LEDD}$: 540.09±251.71 vs. 742.40±358.26 vs. 821.61±387.87, p½=p⅓=0.000), calitate a vieții ↓ ($_{PDQ39}$: 29.31±19.99 vs. 46.08±27.84 vs. 50.36±29.07, p½=p⅓=0.000)

→ **Severitatea BCV** s-a asociat cu:

- vârstă (62.31±8.31 vs. 64.51±6.33 vs. 65.73±5.43, p⅓=0.016) și vârstă de debut (58.05±8.73 vs. 59.94±6.15 vs. 61.68±5.74, p⅓=0.013) mai avansată
- stadiu de afectare motorie mai avansat ($_{Scor\ Hoehn\ Yahr}$: 3.04±0.18 vs. 3.18±0.49 vs. 3.34±0.60, p⅓=0.003)

→ **Prezența și severitatea BCV** s-a asociat cu:

- afectare contralaterală mai rapidă ($_{Timp\ implicare\ controlaterală}$: 22.31±11.34 vs. 21.77±11.05 vs. 16.24±9.82, p⅓=p⅔=0.001)
- debut frecvent la membrele inferioare ($_{Debut\ prin\ implicarea\ membrelor\ inferioare}$: 0% vs. 2.1% vs. 32.2%, Df=2, p=0.000)
- afectare inferioară severă ($_{Indice\ asimetrie\ Superior_Inferior}$: 11.92±5.5 vs. 11.24±5.92 vs. 8.91±5.22, p⅓=0.017, p= ⅔ = 0.015)
- fenotip akinetic-rigid (7.3% vs. 25.4% vs. 45.8%, Df=4, p=0.000) + tremor kinetic (1.8% vs. 13.1% vs. 37.3%, Df=2, p=0.000)
- levodopa-responsivitate ↓ (69.46±6.79 vs. 68.86±7.61 vs. 58.97±10.56, p ⅓=p⅔=0.000), deficit ON restant ↑ (12.51±3.97 vs. 14.77±5.41 vs. 19.98±8.19, p½=0.023, p⅓=p⅔=0.000).

Studiul a mai conturat și **caracteristicile ale BP asociate cu focare gliotice** (vsersus BP fără BCV și versus. BP plus AVC):

Boala Parkinson cu focare gliotice (FG) vs. BP fără boală cerebrovasculară (BCV):

- Debut mai frecvent prin rigiditate (24.7% vs. 9.1%, p=0.000)
- Rigiditate ↑ ($_{AR_Score_OFF}$: 0.95±0.76 vs. 0.64±0.45, p=0.023), afectare motorie mai simetrică ($_{Indice\ asimetrie\ Dreapta_Stânga}$: 0.049±9.22 vs. 3.87±8.76, p= 0.015)
- Tremor kinetic mai frecvent prezent (13.1% vs. 1.8%, p=0.000)
- Simptome motorii ($_{UPDRS_3_OFF}$: 41.10± 12.56 vs. 41.07±9.42, p=0.002) și non-motorii ($_{NMS}$: 51.332±7.89 vs. 39.31±18.13, p=0.006) mai severe (inclusiv - depresie, durere, apatie)
- Calitate a vieții ↓ ($_{PDQ39}$: 46.08±27.84 vs. 29.31±19.99, p=0.000)
- Deficit post-levodopa ↑ (UPDRS_3_ON: 14.77±5.41 vs. 12.51±3.97, p=0.023) , deși dozele de dopaminergice au fost semnificativ mai mari ($_{LEDD}$: 742.40±358.26 vs. 540.09±251.71, p=0.000)

Boala Parkinson cu focare gliotice (FG) vs. BP cu AVC asociat:
o Latență mai mare de afectare contralaterală ($_{\text{Timp implicare controlaterală}}$: 21.77±11.05 vs. 16.24±9.82, p=0.001)
o Akinezie-rigiditate mai puțin exprimată ($_{\text{AR_Score_OFF}}$: 0.95±0.76 vs. 1.75±1.06, p=0.000)
o Doze dopaminergice ↓ ($_{\text{LEDD}}$: 742.40±358.26 vs. 821.61±387.87, p=0.000)
o Levodopa-responsivitate ↑ (68.86±7.61 vs. 58.97±10.56, p=0.000)
o Deficit restant post-levodopa ↓ (UPDRS_3_ON: 14.77±5.41 vs. 19.98±8.19, p=0.000).

Studiul a evidențiat că boala cerebrovasculară comorbidă, exprimată prin prezența focarelor gliotice sau a accidentului vascular cerebral, se asociază cu o reducere semnificativă a levodopa-responsivității la pacienții cu boala Parkinson. Corelațiile negative identificate (r=–0.349, p=0.000 pentru leziunile cerebrovasculare în general și r=–0.415, p=0.000 pentru AVC) sugerează un impact direct al comorbidității cerebrovasculare asupra eficienței tratamentului dopaminergic. În plus, prezența factorilor de risc vascular a fost corelată cu un răspuns terapeutic mai slab (r=–0.317, p=0.024), indicând un posibil rol cumulativ al afectării cardio-vasculare în reducerea eficienței levodopei.

6. REZULTATELE STUDIULUI COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC VASCULAR LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON

În acest studiu au fost încadrați 703 pacienți: 397 pacienți cu boală Parkinson idiopatică și 306 subiecți control, ajustați conform vârstei și sexului; cu vârsta medie în întregul grup de 63.46±8.31 ani, 49.9% - bărbați și 50.1% - femei. Scopul acestui studiu a fost de a determina: •frecvența factorilor de risc vascular (FRV) la pacienții BP vs. Control și •influența variabilelor sex și vârsta pentru FRV la pacienții BP vs. Control.

Studiul a constatat ***particularități ale factorilor de risc vascular la pacienții cu boală Parkinson*** (versus control):
■*FRV* – mai frecvenți la pacienții cu BP vs. control (95.7% vs. 86.3%, p=0.000)
■*Număr FRV/subiect* – semnificativ mai mare în BP (3.48±2.04 vs. 2.37±1.74, p=0.000)
■*Risc vascular* – mai ridicat la pacienții cu BP (2.13±4.46 vs. 1.55±1.98, p=0.000)
■*FRV semnificativ mai frecvenți la pacienții cu BP*:
▪Hipertensiune arterială (59.7% vs. 44.4%, p=0.000)
▪Diabet zaharat (22.4% vs. 10.8%, p=0.000)
▪Dislipidemie (56.4% vs. 38.6%, p=0.000)
▪Ateroscleroză cerebrală stenozantă (45.6% vs. 19.0%, p=0.000)
▪Accident vascular cerebral (14.6% vs. 8.2%, p=0.009)
▪Fibrilație atrială (10.1% vs. 7.8%, p=0.003)
▪Boală renală cronică (2.8% vs. 0.7%, p=0.048)
▪Obezitate (32.2% vs. 20.9%, p=0.001)
▪Migrenă (43.6% vs. 4.1%, p=0.000)
■*FRV semnificativ mai rari în grupul cu BP*:
▪Infarct miocardic (0.8% vs. 5.9%, p=0.000)
▪Fumatul activ (2.0% vs. 14.4%, p=0.000).

Analiza split-group pe criteriul de sex (***bărbați / femei***) în ambele grupuri (BP și control), a constatat că factorii de risc vascular (ca și prezență) au fost frecvent întâlniți în ambele grupuri (BP și control), fără diferențe semnificative între sexe; și a diferențiat FRV:

•*fără diferențe* semnificative între sexe *în ambele grupuri*,

•*cu diferențe* semnificative între sexe *în ambele grupuri*,

•*cu diferențe* semnificative între sexe – *doar în grupul BP*: ▪Mai frecvente la femei: boală renală cronică, artrită reumatoidă, tratament steroidian regulat; ▪Mai frecvente la bărbați: ateroscleroză cerebrală stenozantă și

•*cu diferențe* semnificative între sexe – *doar în grupul control*: ▪Mai frecvente la bărbați: fibrilație atrială, boală coronariană, infarct miocardic, accident vascular cerebral, număr total de factori de risc vascular, scor QRISK3.

Diferențele inter-sex exprimate exclusiv într-unul dintre grupuri (BP sau control) (Figura 5) pot sugera o posibilă interacțiune între neurodegenerare și vulnerabilitatea vasculară, cu implicații asupra reglajelor homeostatice diferențiate pe sexe. Diferențele inter-sex – atenuate în BP, spre deosebire de populația generală, au fost constatate pentru FA, boală coronariană și IM, posibil prin efectele neurodegenerării asupra sistemului vascular.

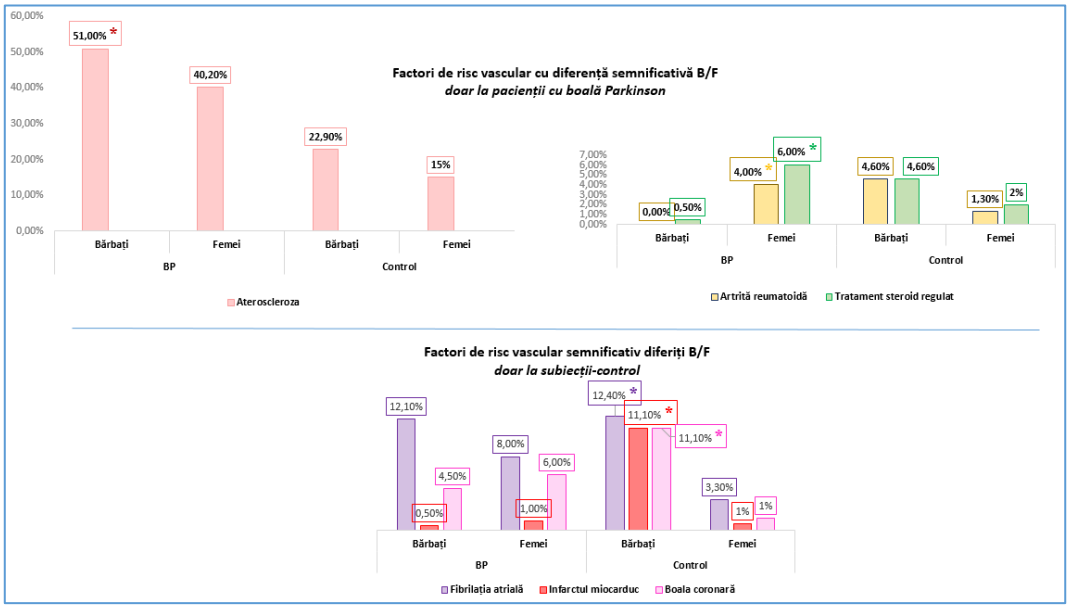

Figura 5. Diferențe inter-sex ale factorilor de risc vascular, exprimate exclusiv într-unul dintre grupuri – boală Parkinson sau control

Femeile cu BP din acest studiu au avut un risc relativ semnificativ mai mare comparativ cu bărbații (în grupul control, nu au existat diferențe semnificative între sexe pentru riscul relativ).

Analiza split-group pe criteriul de vârstă (***<60 ani / > 60 ani***) în ambele grupuri (BP și control), a constatat că factorii de risc vascular au fost frecvent întâlniți în ambele grupuri (BP și control), fără diferențe semnificative între categoriile de vârstă; și a diferențiat FRV:

•*cu diferențe* semnificative între sexe – *doar în grupul BP*:

Fumat – mai frecvent la pacienții <60 ani

Număr de factori de risc per subiect – mai mare la pacienții >60 ani
•*cu diferențe* semnificative între sexe (*în ambele grupuri*), ▪mai frecvente sau mai ridicate la >60 ani
~Hipertensiune arterială (HTA)
~Ateroscleroză
~Scor QRISK3
- toate mai frecvente sau mai ridicate la >60 ani
•*cu diferențe* semnificative doar în grupul control:
~Migrenă, artrită reumatoidă, tratament steroidian – mai frecvente la <60 ani
~Diabet zaharat (DZ) – mai frecvent la >60 ani
~Infarct miocardic (IM) – mai frecvent la <60 ani

Valoarea relativă a riscului cardiovascular a fost fără diferențe semnificative între vârste în ambele grupuri (<60 ani și >60 ani).
Riscul scăzut (<10%) – a predominant la categoria de vârstă <60 ani.
Riscurile moderat (10–20%) și crescut (>20%) – au predominant la vârsta >60 ani, în ambele grupuri.

Prevalența crescută a unor factori de risc vascular (ex. DZ, migrenă) inclusiv la vârste tinere la pacienții cu BP (Figura 6), contrar tendințelor din populația generală, poate susține ipoteza implicării acestor factori în declanșarea precoce a neurodegenerării.

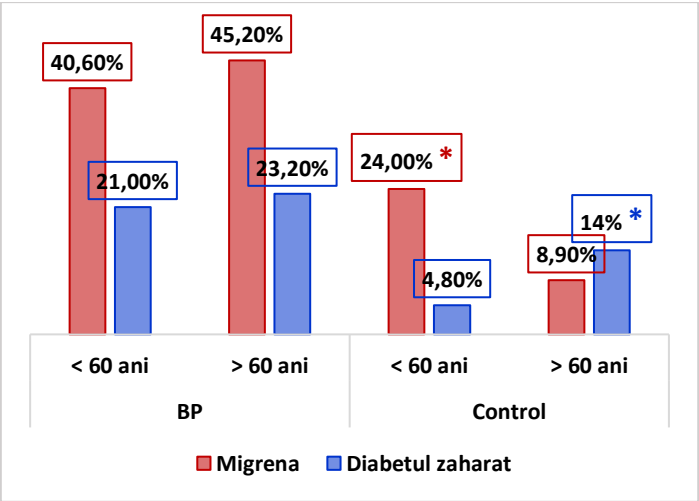

Figura 6. Migrena și diabetul zaharat, în funcție de categoria de vârstă, la pacienții cu boală Parkinson și la subiecții-control

Având în vedere profilul vascular diferit asociat bolii Parkinson, cu atenuarea diferențelor fiziologice între sexe și între grupe de vârstă, screeningul FRV la pacienții cu BP trebuie să fie individualizat, și diferențiat pe criterii de sex și de vârstă, pentru stratificarea riscului și optimizarea tratamentului cardiovascular.

7. REZULTATELE STUDIULUI MODIFICĂRILOR CEREBROVASCULARE LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON

Acest studiu a inclus 160 pacienți cu boală Parkinson și 555 subiecți control, cu vârsta medie de 62.29±10.87 ani, selectați în baza criteriilor de includere și de excludere:

Criterii de includere pentru pacienți:

1. Diagnostic de boală Parkinson
2. Examinare neuroimagistică disponibilă / acordul de a efectua examinare neuroimagistică

Criterii de includere pentru subiecții-control:

1. Examinare neuroimagistică disponibilă
2. Selectare randomizată din lista de pacienți conform criteriului de vârstă
3. Diagnostic de trimitere – patologii non-structurale ale creierului
4. Absența criteriilor de excludere

Criterii de excludere pentru pacienți:

1. Aspect imagistic de formațiune de volum

Criterii de excludere pentru subiecții-control:

1. Diagnostic de trimitere la examinarea IRM de proces de volum intracerebral
2. Diagnostic de trimitere la examinarea IRM de accident vascular cerebral
3. Aspect imagistic de formațiune de volum

Pacienții au fost investigați prin IRM cerebrală 1.5 Tesla (General Electric, SIGNA EXPLORER G3, 16-channel high-resolution head/neck coil), pentru a determina:

-Tipurile leziunilor vasculare structurale la pacienții BP vs. Control, frecvența, severitatea și localizarea acestora

-Parametrii cantitativi structurali ai neurodegenerării la pacienții BP vs. Control (arie mezencefal, arie pontină, lățimea substanței nigra)

-Parametrii calitativi ai ischemiei cronice sub-pragale la pacienții BP vs. Control (DWI, ADC)

Vârstele pacienților cu BP și ale subiecților control din această cercetare au fost similare: 61.79±9.22 vs. 62.43±11.31 ($p>0.05$) ani. *Leziunile cerebrovasculare macrostructurale* s-au obiectivizat la majoritatea subiecților cercetați: 85.6% din pacienții cu BP și 71.5% din subiecții-control, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p>0.05$). Diferențe statistic semnificative între loturi, au fost constatate pentru majoritatea tipurilor de leziuni cerebrovasculare macrostructurale - semnificativ mai frecvent decât la subiecții control, la pacienții cu BP s-au determinat: accidentele vasculare cerebrale ischemice (10.0% vs. 1.1%, $p=0.000$), infarctele lacunare (15.6% vs. 4.0%, $p=0.000$), focarele gliotice (63.3% vs. 45.8%, $p=0.000$), dilatarea spațiilor Virhov Robin (56.3% vs. 35.7%, $p=0.000$) și atrofia cerebrală externă (73.8% vs. 42.9%, $p=0.000$). Comparabile între grupuri au fost: atrofia cerebrală internă (31.9% vs. 28.1%, $p=0.374$) și microhemoragiile (5.6% vs. 2.7%, $p=0.082$).

La pacienții cu boala Parkinson, *AVC*-urile în circulația anterioară (9.4% vs. 0.5%, $p=0.000$), și posterioară (2.5% vs. 0.4%, $p=0.025$) au fost semnificativ mai frecvente comparativ cu lotul control.

Exclusiv la pacienții cu BP s-au determinat AVC total al circulației anterioare (strategic pentru dezvoltarea parkinsonismului) (3.1%) și AVC concomitent în ambele circulații (1.9%) pacienți. În cadrul grupului de pacienți cu BP, semnificativ mai frecvente au fost accidentele vasculare în circulația anterioară ($_{\text{Circulația anterioară}}$: 9.4% vs. $_{\text{Circulația posterioară}}$: 2.5% vs. $_{\text{Circulația anterioară și posterioară}}$: 1.9%, $p1/2=p1/3<0.001$, $p2/3>0.05$).

Infarctele lacunare au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu BP (15.6% vs. 4.0%, $p=0.000$); inclusiv în substanța albă profundă (15.0% vs. 1.3%, $p=0.001$) și

cea periventriculară (12.5% vs. 2.9%, p<0.001). Ambele localizări ale lacunelor (în substanța albă profundă și periventriculară) au fost prezente semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP (11.25% vs. 0.36%, p<0.001). Pacienții cu BP au prezentat semnificativ mai frecvent infarcte lacunare multiple, inclusiv ≥4 localizări – aspect absent în lotul control. Numărul mediu de infarcte lacunare per pacient a fost semnificativ mai mare în BP față de control (6.68±4.10 vs. 1.57±0.99, p=0.000). Lacune *localizate strategic* au fost identificate exclusiv la pacienții cu BP: în/în apropierea SNc (Figura 7) la 1.3% pacienți și în/în apropierea VLtalam (Figura 8) la 2.5% pacienți. Niciun caz nu a prezentat lacune în/în apropierea GPe. Fiecare pacient a avut afectată o singură regiune strategică.

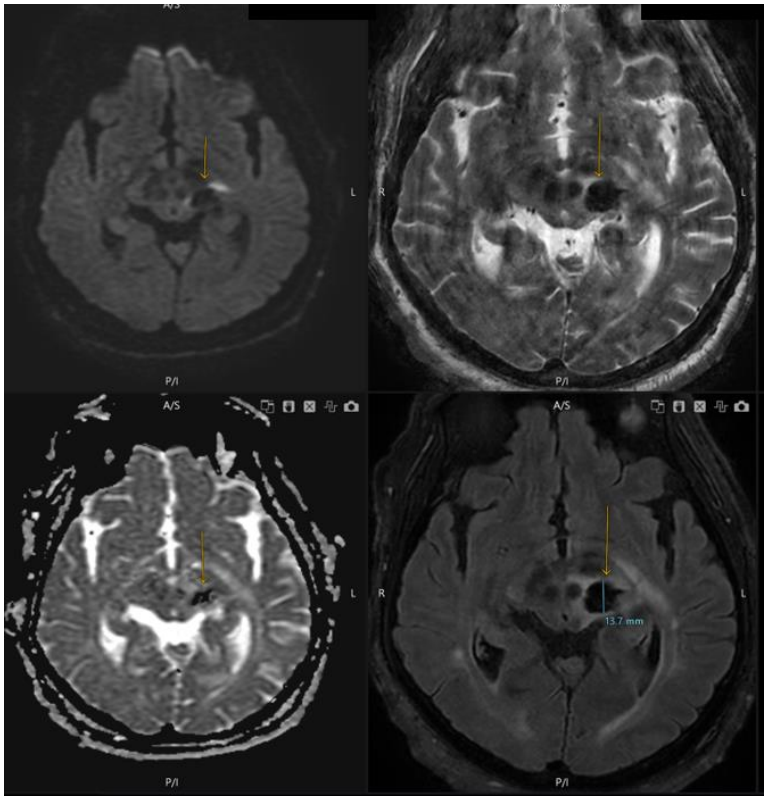

Figura 7. AVC lacunar subacut în mezencefal pe stânga, cu implicarea substanței nigra

(1- Axial DWI; 2 -Axial T2w; 3 -Axial ADC; 4 -Axial FLAIR)

Focare gliotice au fost semnificativ mai prezente în BP (66.3% vs. 45.8%, p=0.000). În substanța albă profundă, frecvența lor a fost similară (46.9% vs. 45.8%, p=0.857), însă în substanța albă periventriculară focarele au fost semnificativ mai frecvente la pacienții BP (53.1% vs. 30.8%, p=0.000). Localizări combinate au fost prezente semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP (33.8% vs. 23.1% control, p=0.007). Focarele gliotice din substanța albă profundă au avut severitate similară în ambele grupuri (Df=3, p=0.060), cu predominanța gradului Fazekas I ($_{BP}$: 24.4% vs. $_{Control}$: 25.4%). În schimb, focarele periventriculare au fost semnificativ mai severe la pacienții cu BP (Df=3, p=0.000), cu o proporție mai mare de Fazekas II (26.9% vs. 11.4%) și Fazekas III (11.9% vs. 2.7%), comparativ cu subiecții control. Focare gliotice în (sau în apropierea) *structuri strategice* au fost identificate la 11.88% dintre pacienții

cu BP vs. 3.24% din lotul control (p=0.006). În Gpe (Figura 9): 10.0% BP vs. 2% control (p<0.001). În SNc (Figura 10): doar la pacienții cu BP (1.3%). În Vltalam (Figura 11): 0.6% BP vs. 1.3% control, fără semnificație statistică (p=0.691). În subgrupul BP cu focare gliotice strategice, localizarea în GPe a fost semnificativ mai frecventă (p<0.001).

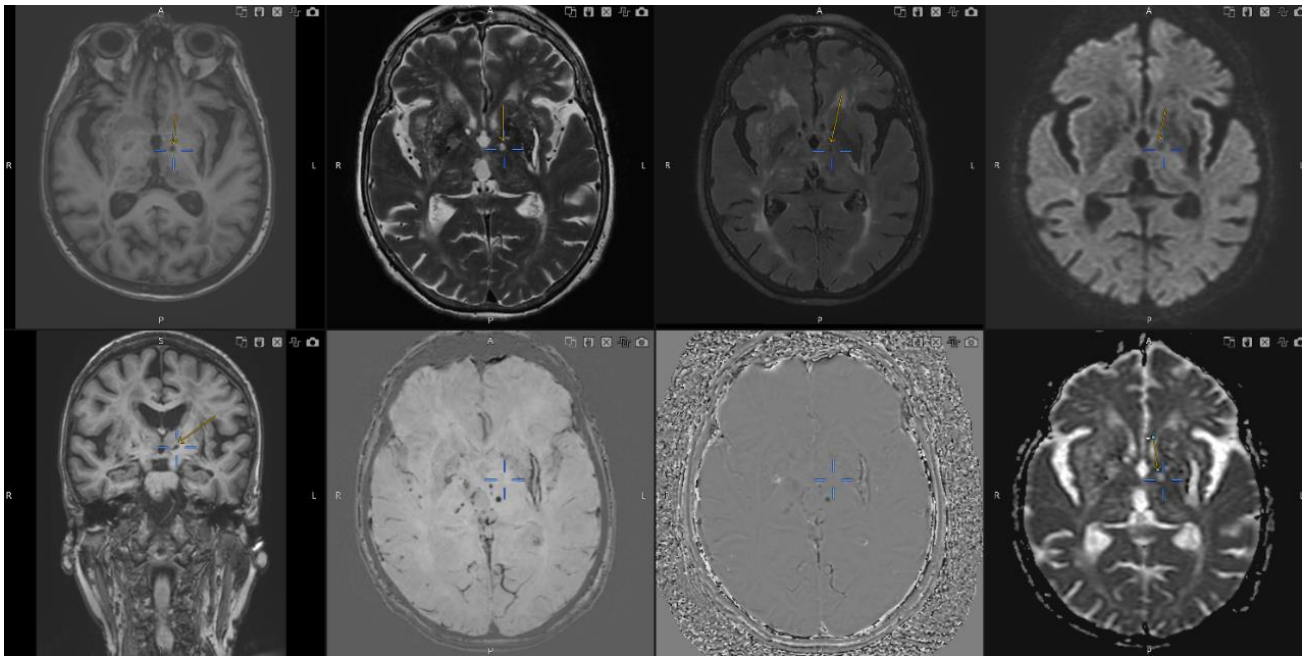

Figura 8. Lacuna post AVC în talamusul ventral pe stânga
(1 -Axial T1w; 2 -axial T2w; 3 -Axial FLAIR; 4 -Axial DWI; 5 -Coronal T1w; 6 -Axial FSBB/SWI; 7 -Axial FSBB reconstructie "phase"; 8 – Axial ADC.)

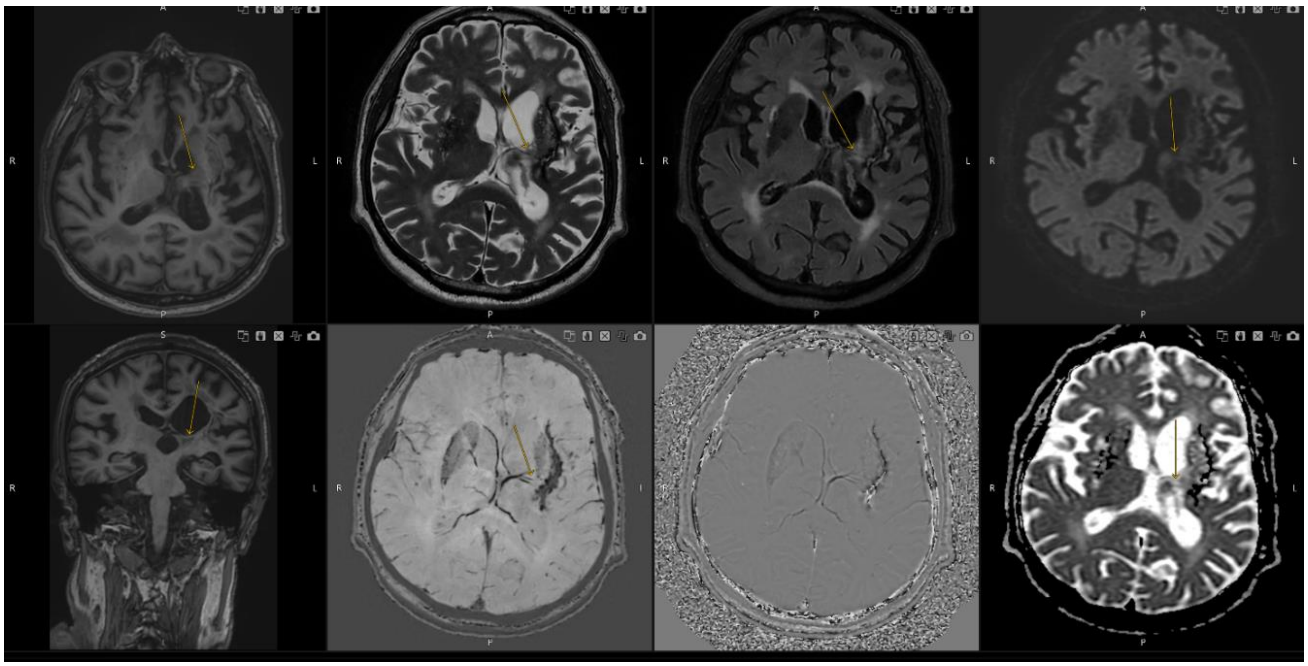

Figura 9. Focar gliotic la nivelul globului palid pe stinga si adiacent acestuia
(1 -Axial T1w; 2 -axial T2w; 3 -Axial FLAIR; 4 -Axial DWI; 5 -Coronal T1w; 6 -Axial FSBB/SWI; 7 -Axial FSBB reconstructie "phase"; 8 – Axial ADC.)

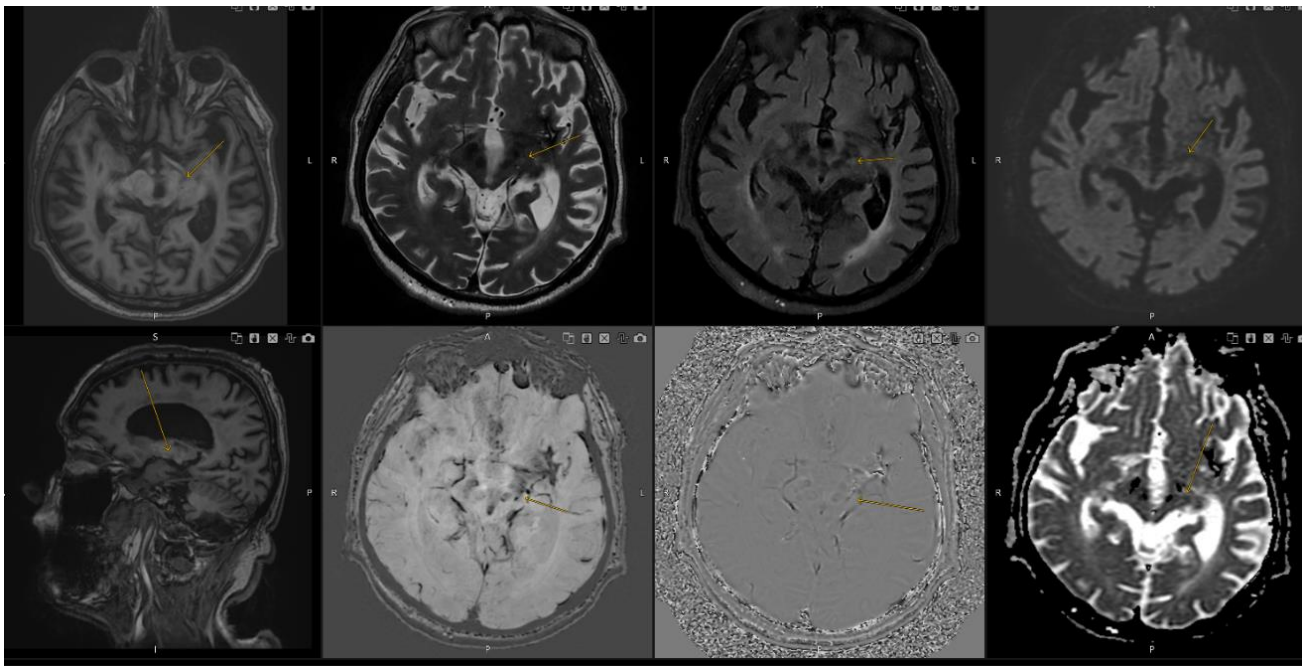

Figura 10. Focar gliotic in+apropierea substantei nigra mezencefalice pe stinga
(1 -Axial T1w; 2 -axial T2w; 3 -Axial FLAIR; 4 -Axial DWI; 5 -Coronal T1w; 6 - Axial FSBB/SWI; 7 -Axial FSBB reconstructie "phase"; 8 – Axial ADC.)

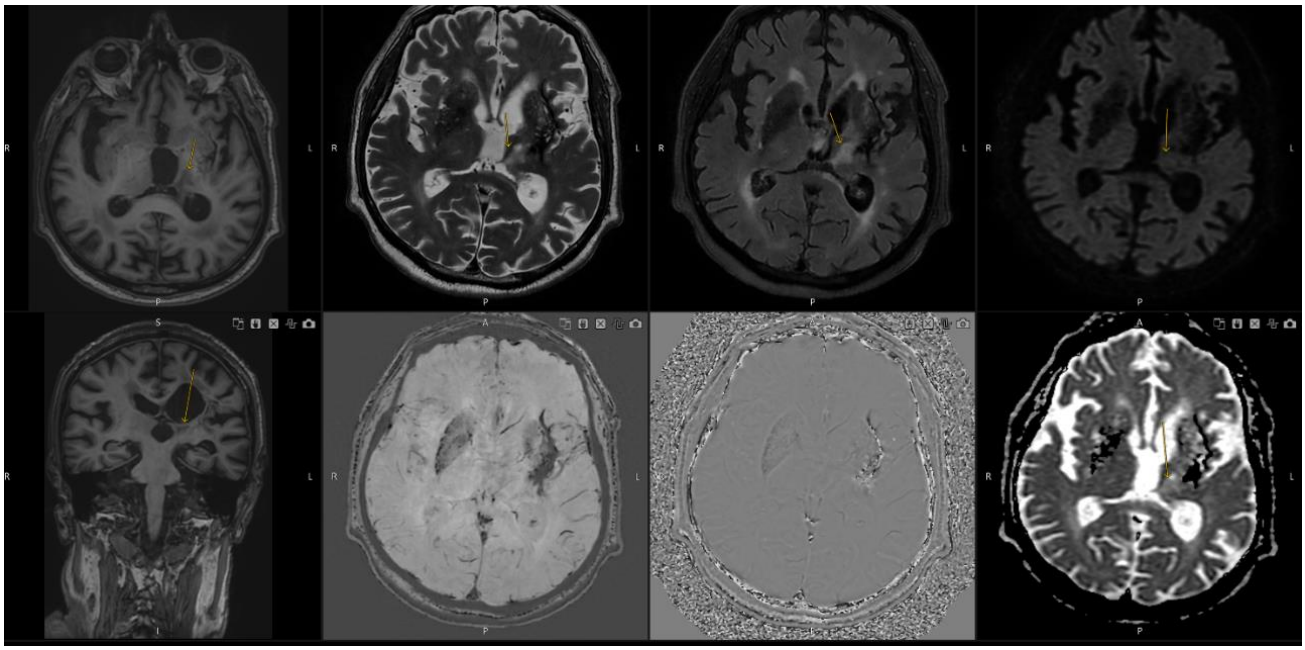

Figura 11. Focar gliotic la nivelul talamusului pe stinga cu implicarea nucleului ventro-lateral
(1 -Axial T1w; 2 -axial T2w; 3 -Axial FLAIR; 4 -Axial DWI; 5 -Coronal T1w; 6 - Axial FSBB/SWI; 7 -Axial FSBB reconstructie "phase"; 8 – Axial ADC.)

Scorul total de afectare a vaselor mici, calculat pe baza numărului și severității lacunelor, focarelor gliotice și dilatării spațiilor perivasculare, a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP față de control (0.27±0.50 vs. 0.087±1.02, p=0.000), indicând o afectare vasculară cerebrală mai severă în BP.

În regimul T1w, pe linia mediosagitală, s-au măsurat *lățimea SNc* (mm), *aria pontină* și *mezencefalică* (cm²), calculându-se *raportul pontin/mezencefalic*. La

pacienții cu BP, toate aceste valori au fost semnificativ mai mici comparativ cu subiecții control, ceea ce susține implicarea mezencefalului în patogeneza bolii. De asemenea, lățimea redusă a SNc reflectă substratul morfologic specific BP, fiind semnificativ diminuată față de grupul control (2.331±0.456 vs. 2.409±0.406, p=0.038).

Intensitatea substanței negre dorsale (UI) în regimul SWI a fost semnificativ mai mare la pacienții cu boala Parkinson comparativ cu lotul control (51.67 ± 14.87 vs. 38.63 ± 11.11, p=0.000), reflectând statutul unui marker specific al BP în imagistica susceptibilității magnetice.

Utilizând metoda ROI standardizată (1 cm, țesut alb fără leziuni cavitare), s-au măsurat parametrii de *difuzivitate cerebrală* (DWI și ADC) în lobul frontal, capsula internă și corpul calos – la distanță de regiunile patogenetice ale BP. DWI scăzut și ADC crescut, semnifică creșterea difuzivității, caracteristică leziunilor ischemice cronice (cauzate de demielinizare și rarefiere a substanței albe). La pacienții cu BP, s-au constatat:

- În regiunea lobului frontal: DWI semnificativ mai scăzut (p=0.006) și ADC semnificativ mai crescut (p=0.481); sugerând afectare discretă, dar relevantă, probabil ischemică, a substanței albe frontale, compatibilă cu declinul cognitiv executiv frecvent în BP.
- În regiunea capsulei interna: DWI nesemnificativ mai scăzut (p=0.192) și ADC semnificativ mai crescut (p=0.000), indicând o afectare microstructurală prin modificări ischemice cronice în căile cortico-spinale, mai difuză sau variabilă.
- În regiunea corpului calos: DWI semnificativ mai scăzut (p=0.010) și ADC semnificativ mai crescut (p=0.000), sugerând suferință ischemică cronică accentuată a căilor interemisferice.

Diferențele semnificative ale ambilor parametri (DWI și ADC) doar în corpul calos sugerează o afectare ischemică cronică accentuată a căilor asociative, mai pronunțată decât cea a căilor cortico-spinale. Aceste rezultatele evidențiază un profil de afectare ischemică cronică difuză la pacienții cu BP, chiar în absența unor leziuni evidente la IRM convențională. Modificările din corpul calos și lobul frontal pot contribui la simptomele cognitive și non-motorii, iar afectarea capsulei interna susține și componenta motorie. Modificările constatate susțin implicația bolii vaselor mici în substratul patogenetic al bolii Parkinson la un subgrup de pacienți, oferind oportunități pentru intervenție vasculară preventivă.

Analiza de corelație a evidențiat asocieri semnificative între scorul vascular total și: ADC frontal (r=0.199, p=0.000), ADC corp calos (r=0.356, p=0.000), vârsta subiecților (r=0.212, p=0.000) și intensitatea SN dorsale în SWI (r=0.299, p=0.000). Deci, creșterea afectării vasculare cerebrale macrostructurale se corelează cu înaintarea în vârstă, cu alterarea difuzivității în regiunile substanței albe (frontal și corp calos) și cu hipersemnalul SN dorsale – sugerând un posibil mecanism comun ischemic-neurodegenerativ.

Stratificarea pe vârstă ***(<60 ani / >60 ani***) a ambelor loturi, a arătat că, în grupul control, leziunile vasculare macrostructurale au fost semnificativ mai rare la subiecții <60 ani (46.3%) comparativ cu cei >60 ani (84.5%), p=0.000. Prin contrast, la pacienții cu BP, aceste leziuni au fost frecvente chiar și la cei <60 ani (81.4% vs. 88.1%, p=0.172), fără diferență semnificativă. Această analiză sugerează că pacienții tineri cu BP prezintă afectare vasculară similară cu cea a vârstnicilor non-BP, ceea ce susține

ipoteza unei posibile implicări vasculare precoce, asociate proceselor neurodegenerative în debutul bolii Parkinson. Deci, vârsta influențează apariția leziunilor vasculare în populația generală, dar nu și la pacienții cu BP, unde afectarea vasculară pare a fi legată de boala însăși, nu doar de îmbătrânire.

Doar la pacienții cu BP, dar nu și la grupul control, s-au înregistrat diferențe semnificative între grupele de vârstă pentru anumite tipuri și localizări ale leziunilor cerebrovasculare: AVC (13.9% $_{>60\ ani}$ vs. 3.4% $_{<60\ ani}$, p=0.026), microhemoragii (8.9% $_{>60\ ani}$ vs. 0% $_{<60\ ani}$, p=0.027) și focare gliotice în regiuni strategice (12.9% $_{>60\ ani}$ vs. 0% $_{<60\ ani}$, p=0.000). Rezultatele sugerând că vârsta >60 ani la pacienții cu BP se asociază cu o vulnerabilitate crescută pentru leziuni vasculare specifice, inclusiv în zone strategice pentru parkinsonism, indicând o posibilă interacțiune între îmbătrânirea cerebrovasculară și mecanismele neurodegenerative.

Doar la subiecții control (nu și la pacienții cu BP), diferențe semnificative între vârste (<60 vs. >60 ani) au fost identificate pentru: dilatarea spațiilor perivasculare (28.7% vs. 39.2%, p=0.015), aria mezencefalului (5.42 vs. 1.47 cm², p=0.003), ADC lob frontal (730.5 vs. 758.7, p=0.000). Absența diferențelor legate de vârstă la pacienții cu BP pentru: dilatarea spațiilor perivasculare, atrofia mezencefalului, creșterea ADC - sugerează că modificările structurale și funcționale observate, reflectă, mai degrabă, procese neurodegenerative, decât îmbătrânire fiziologică, susținând implicarea precoce a acestor modificări structurale și de difuzie în boala Parkinson.

8.REZULTATELE STUDIULUI CAP (cunoștințe, atitudini, practici) AL PACIENȚILOR ȘI MEDICILOR CU PRIVIRE LA MANAGEMENTUL BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Pentru determinarea: •cunoștințelor, •atitudinilor, •practicilor, •barierelor și •necesităților ▪beneficiarilor și ▪prestatorilor de servicii medicale pentru boala Parkinson, a fost efectuat un studiu descriptiv mixt – calitativ și cantitativ. Înrolarea participanților-pacienți s-a efectuat în timpul consultațiilor din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman" pe măsura adresării. Înrolarea participanților-medici s-a efectuat prin contactare directă sau prin intermediul societății profesionale. Au fost intervievați 103 pacienți cu boală Parkinson și 105 medici neurologi și de familie, selectați în baza criteriilor de includere și excludere.

Criterii de includere pentru pacienți:

1. Pacient diagnosticat cu BP
2. Pacient cooperant
3. Capacități cognitive suficiente pentru citirea, înțelegerea și completarea chestionarului

Criterii de excludere pentru pacienți:

1. Pacient diagnosticat cu alte parkinsonisme decât BP
2. Pacient necooperant
3. Capacități cognitive insuficiente pentru citirea, înțelegerea și completarea chestionarului.

Criterii de includere pentru medici:

1. Medici neurologi și de familie
2. Medici cooperanți

3. Medici care consultă pacienți cu BP

Criterii de excludere pentru medici:

1. Medici necooperanți
2. Medici care nu consultă pacienți cu BP

Pentru studiul cantitativ au fost utilizate chestionare structurate, autocompletate de pacienți cu BP și de medici, axate pe evaluarea CAP și a barierelor în asistența medicală. Chestionarele au fost pretestate și validate. Studiul calitativ s-a realizat anterior și ulterior celui cantitativ, prin interviuri și focus-grupuri cu pacienți și medici, pentru identificarea subiectelor relevante și interpretarea rezultatelor.

Chestionarele pentru pacienți și medici au inclus o introducere privind scopul, anonimatul și caracterul voluntar al participării. *Chestionarul pacienților* a conținut întrebări închise, structurate pe: ▪cunoștințe despre boală și tratament, ▪atitudini față de boală, ▪practici de tratament, ▪bariere în accesul la servicii, ▪sugestii de îmbunătățire și ▪date generale. *Chestionarul medicilor* a conținut întrebări închise și deschise, axate pe: ▪cunoștințe privind diagnosticul și tratamentul BP, ▪atitudini și practici de management, ▪bariere și nevoi în sistem, ▪sugestii de optimizare și ▪date generale.

Rezultatele studiului CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale *pacienților* cu privire la managemenul bolii Parkinson în Republica Moldova:

Vârsta medie a pacienților cu BP a fost de 65.5±8,4 ani; 52.4% au fost femei, 59.2% au provenit din mediul rural și au avut în mediu 12.6±3.6 ani de educație. Majoritatea (75.7%) se aflau în stadiul II Hoehn-Yahr, 21.4% - în stadiul III și 2.9% - în stadiul I al bolii.

Evaluând *cunoștințele* pacienților, au fost constatate mituri care circulă printre pacienți (Figura 12) și stigme legate de manifestările clinice și evoluția bolii, precum și de relația pacientului cu mediul familial și societal.

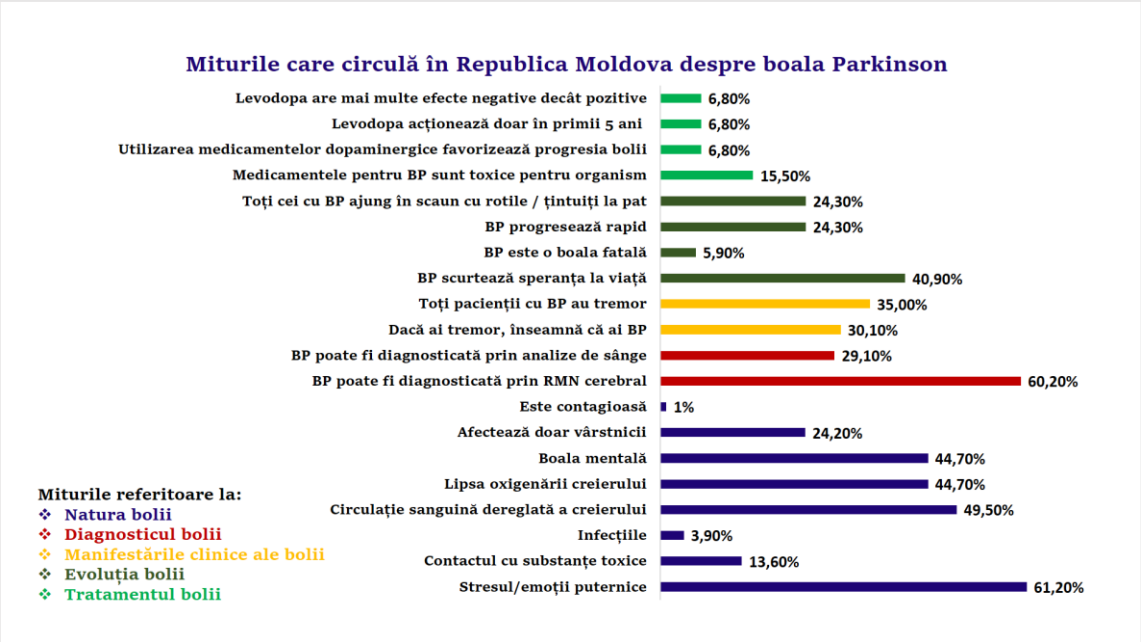

Figura 12. Mituri ale pacienților despre boala Parkinson

Studiul a evidențiat *stigme* frecvente în rândul pacienților cu boala Parkinson, reflectate prin percepții eronate despre boală și temeri sociale. Unii pacienți consideră

că BP este o afecțiune mintală (44.7%), scurtează viața (40.8%), provoacă demență (33%) sau este contagioasă (1%). Social, rușinea de boală (46.6%), frica de dependență (65%) și teama de judecata celor din jur (44.7%) sunt răspândite. Aceste convingeri accentuează stigmatizarea și pot afecta negativ calitatea vieții și aderența la tratament.

Pacienții au manifestat atât *atitudini negative*, cât și *pozitive*. Cele negative au predominat, incluzând: frica de dependență (65%), rușinea legată de handicap (49.5%) sau diagnostic (46.6%), teama de izolare (32%) ori de judecata comunității (44.7%). Totodată, mulți pacienți cred că pot influența pozitiv evoluția bolii prin sport (61.2%), alimentație sănătoasă (55.3%) și un stil de viață activ (42.7%).

Evaluând *practicile* de tratament ale pacienților cu boala Parkinson prin intermediul scalei Likert, studiul a constatat o aderența la tratament bună: 42.7% nu uită niciodată să ia medicația, 51.5% uită ocazional, iar 5.8% frecvent. Majoritatea (84.5%) nu pun la îndoială necesitatea tratamentului, iar 87.4% nu fac pauze în administrare. Totuși, unii pacienți (25.4%) admit că omit dozele dacă „se simt bine". Modificarea regimului terapeutic fără consult medical a fost raportată de 26.3% pacienți (1% - întotdeauna, 7.8% - frecvent, 17.5% - ocazional). Bariera financiară este relevantă: 56.3% întâmpină dificultăți în procurarea medicamentelor din cauza costurilor. În ceea ce privește traseul în sistemul medical, 91.6% se adresează neurologului, 29.1% - medicului de familie, iar 12.6% - încearcă să gestioneze simptomele fără ajutor medical – indicând un potențial acces deficitar la îngrijire adecvată.

Studiul a evidențiat multiple *bariere* semnificative în accesul la îngrijire medicală pentru pacienții cu boala Parkinson (BP) în Republica Moldova. Barierele *de sistem* au fost cele mai frecvent raportate, fiind menționate de majoritatea pacienților. Astfel, 84.5% au indicat lipsa specialiștilor cu competențe în BP, iar 88.3% au menționat indisponibilitatea unor medicamente esențiale în țară. Totodată, 82.5% au semnalat lipsa compensării pentru toate tratamentele necesare. Accesul geografic rămâne limitat, 63.1% fiind nevoiți să parcurgă distanțe mari pentru a beneficia de consultații, iar 58.3% s-au confruntat cu liste lungi de așteptare pentru investigații gratuite. De asemenea, pacienții se plâng de frecvența ridicată a vizitelor pentru eliberarea rețetelor (32.0%) și de insuficiența cantității lunare de medicamente compensate (30.1%). Procedura de obținere a dizabilității este considerată lentă (14.6%), iar alocația aferentă – insuficientă (18.4%). Barierele *financiare* constituie un obstacol major: 55% dintre pacienți nu își permit constant procurarea medicamentelor necesare, iar în 55.3% din cazuri cheltuielile sunt împărțite cu rudele. O parte dintre pacienți (15.5%) se tratează exclusiv cu medicamente compensate sau nu dispun de asigurare medicală. În ce privește barierele *prin alfabetizarea* în sănătate, aproape jumătate dintre pacienți (40.8%) și dintre rudele lor (48.5%) recunosc că au cunoștințe insuficiente despre BP, iar 36.9% susțin că nu au primit informații esențiale de la cadrele medicale. Mai mult, 60.2% consideră în mod eronat că diagnosticul de BP trebuie confirmat prin IRM cerebral, reflectând nevoia de educație sanitară. Convingerile și atitudinile față de tratament influențează negativ aderența: 57.3% uită administrarea medicației, 15.5% decid uneori să o întrerupă, iar o proporție similară o consideră toxică. Unii pacienți (6.8%) exprimă convingeri greșite despre efectele levodopei asupra evoluției bolii. Starea de sănătate generală a pacienților constituie o

altă *barieră individuală funcțională* importantă: 97.1% dintre aceștia se află în stadii moderate sau avansate ale bolii (Hoehn & Yahr II–III), cu afectare motorie severă, ceea ce limitează mobilitatea și capacitatea de a accesa servicii. În privința tratamentului, 69.9% dintre pacienți utilizează atât medicamente compensate, cât și procurate, 14.6% se bazează exclusiv pe medicație achiziționată, iar 25.2% își asumă integral costurile, fără sprijin familial, ceia ce reflectă o limitare economică în accesarea tratamentului necesar, care afectează accesul echitabil și continuu la terapiile necesare pentru un management optim al bolii Parkinson. Deci, pacienții cu boala Parkinson din Republica Moldova se confruntă cu bariere multiple – sistemice, financiare, educaționale și legate de starea de sănătate – care afectează profund accesul la diagnostic, tratament și îngrijire continuă. Aceste dificultăți au un impact negativ asupra aderenței la tratament și, implicit, asupra calității vieții.

Pacienții cu boala Parkinson incluși în acest studiu au evidențiat *necesități* esențiale pentru îmbunătățirea accesului și calității îngrijirii în Republica Moldova. Majoritatea solicită mai mulți medici specializați în BP (80.6%) și servicii de fizioterapie, kinetoterapie și recuperare dedicate (85.4%). Nevoile de sprijin social sunt semnificative: 47.6% menționează importanța asistenților sociali și a îngrijirii la domiciliu, iar 45.6% solicită instituții pentru stadiile avansate ale bolii. Accesul la tratament rămâne o problemă majoră: 88.3% doresc extinderea listei de medicamente compensate, iar 86.4% – înregistrarea mai multor medicamente în țară. Totodată, 54.4% solicită mai multe opțiuni chirurgicale pentru BP. Informarea pacienților este deficitară: doar 35.0% declară că au primit explicații adecvate de la cadrele medicale. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări integrate, care să combine suportul medical, social și educațional.

Rezultatele studiului CAP (cunoștințe, atitudini, practici) și bariere ale *medicilor* cu privire la managemenul bolii Parkinson în Republica Moldova:

În acest studiu au participat 105 medici (vârsta medie: 37.03±11.88 ani), majoritatea - din mediul urban (82.9%) majoritatea - femei (72.4%); 7.6% dețineau grad științific. În funcție de frecvența consultațiilor BP: 80% consultă lunar, 15.2% - săptămânal, 2.9% - zilnic, iar 1.9% – de câteva ori în zi.

Studiul a evaluat *cunoștințele* medicilor din Republica Moldova privind diagnosticul și managementul bolii Parkinson. Deși 81.0% cunosc criteriile clinice de diagnostic, doar 57.1% cunosc ghidurile/protocoalele, iar 56.2% – scalele de evaluare. Instruiri în domeniu în ultimii 5 ani au fost raportate de doar 35.2% dintre respondenți, majoritatea fiind cursuri în străinătate (22.9%) sau lecții ale societății profesionale (21.9%). Autoevaluarea cunoștințelor pentru managementul BP indică niveluri joase: doar 8.6% se consideră pregătiți pentru un management al fazei precoce, 7.6% - al fazei tardive și 6.7% - al BP cu tulburări cognitive asociate. În schimb, circa jumătate consideră că au cunoștințe insuficiente în toate aceste situații. Deci, cunoștințele medicilor despre BP sunt parțiale sau insuficiente în majoritatea cazurilor, reflectând lipsa instruirii continue și impactând negativ calitatea diagnosticului și a tratamentului.

Studiul privind *atitudinile* medicilor din Republica Moldova față de pacienții cu boala Parkinson evidențiază percepții mixte. O parte semnificativă a medicilor (36.2%) consideră că acești pacienți consumă prea mult timp și resurse, 28.6% îi asociază cu

tratamente costisitoare, iar 19% îi percep drept o povară pentru sistemul de sănătate – reflectând atitudini *negative*. Totodată, predomină atitudinile *pozitive*: 80% susțin necesitatea centrelor specializate pentru tulburări de mișcare, 79% – adaptarea serviciilor la nevoile pacienților, iar 60% – instituționalizarea pentru îngrijiri paliative în stadii avansate. Aceste rezultate sugerează deschiderea cadrelor medicale spre îmbunătățirea îngrijirii, dar și nevoia de instruire continuă pentru combaterea percepțiilor stigmatizante și consolidarea unei abordări centrate pe pacient.

Evaluarea *practicilor* medicilor privind diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson, a constatat că majoritatea medicilor nu își asumă diagnosticarea completă a bolii Parkinson: 63.8% stabilesc un diagnostic prezumptiv și direcționează pacientul către instituția terțiară pentru confirmare, 22.9% direcționează de la bun început, iar doar 13.3% stabilesc diagnosticul singuri. În privința tratamentului, 88.6% au cea mai mare experiență cu levodopa – medicament compensat și considerat standardul de aur. Alte medicamente sunt rar prescrise: tryhexyphenidyl – 32.4%, agoniști dopaminergici – 29.5%, amantadină – 10.5%, selegilină – 6.7%. Experiența de prescriere este joasă: 81.9% prescriu levodopa mai rar de o dată pe lună; situația este și mai limitată pentru celelalte medicamente. Doar 19.0% dintre medici inițiază și monitorizează tratamentul de sine stătător, în timp ce peste 80% implică instituția terțiară. Doar jumătate (51.4%) monitorizează tratamentele prescrise de specialiștii terțiari. Aceste rezultate confirmă că majoritatea medicilor din acest studiu evită să stabilească diagnosticul sau să gestioneze complet tratamentul pacienților cu BP, reflectând lipsa de experiență, de încredere și de formare în managementul acestei patologii.

Cercetarea a relevat multiple *bariere* întâmpinate de medicii din Republica Moldova în gestionarea pacienților cu boala Parkinson. Barierele *clinice* sunt cel mai frecvent raportate (99.0%), în special în gestionarea formelor tardive (61.9%), simptomelor non-motorii (46.7%) și planificarea tratamentului (41.0%). Unii medici semnalează dificultăți în stabilirea diagnosticului (33.3%) și în inițierea terapiei dopaminergice cu levodopa (27.6%) sau agoniști (24.8%). Bariere prin *comunicare* deficitară sunt raportate de 25.7% dintre respondenți, iar barierele *de sistem* - de 72.4%, incluzând lipsa unui Centru Specializat (61.0%) și a serviciilor de suport social (46.7%). Aceste rezultate indică atât nevoia de formare profesională continuă, cât și necesitatea unor reforme structurale în asistența neurologică, cu dezvoltarea unei infrastructuri medicale specializate, adaptate complexității bolii Parkinson.

Medicii incluși în studiu au raportat *necesitățți* de instruire suplimentară privind tratamentul farmacologic (68.6%) și non-farmacologic (67.6%) al bolii Parkinson, complicațiile terapiei și fazele tardive (62.9%), evaluarea clinică (70.5%), precum și comunicarea cu pacienții (60.0%) și familiile acestora (55.2%). Peste 69.5% consideră că orice medic ar putea gestiona BP cu condiția unei pregătiri corespunzătoare, iar 81.9% subliniază lipsa specialiștilor în tulburări de mișcare. Ca și soluții, 33.3% propun o specializare separată, 21.0% – formare deschisă în tulburări de mișcare pentru orice medic doritor, iar 45.7% – ambele. Majoritatea (71.4%) susțin necesitatea unui Centru Specializat și a unei abordări multidisciplinare, implementării algoritmilor-traseu de management, a neurorecuperării specifice, a unor medicamente esențiale și a accesului la terapii avansate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii:

1. Cartografierea clinico-epidemiologică și medico-socială a pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova a constatat o afectare preponderentă a persoanelor de peste 60 ani; cu un debut al bolii, cel mai frecvent, după vârsta de 50 ani; fără diferență pentru sex sau mediul de reședință; în majoritate - cu boală akinetică-rigidă severă și cu impact funcțional. Criteriile biologice și de evoluție ale bolii au influențat patternul clinico-epidemiologic și medico-social, astfel bărbații acestui studiu au semnalat semnificativ mai frecvent contact cu substanțe nocive, iar femeile – semnificativ mai frecvent au dezvoltat complicațiile motorii ale bolii; pacienții mai vârstnici au suferit mai frecvent de fenotipul akinetic-rigid al bolii, în forma ei severă și au avut un necesar mai mare de levodopa; iar debutul precoce al bolii s-a asociat cu incapacitate de muncă și dizabilitate mai frecvente.
2. În funcție de relația de asociere a bolii cerebrovasculare cu boala Parkinson, în rezultatul acestei cercetări, s-au conturat fenotipuri clinico-evolutive distincte. Astfel, relația de asociere a bolii Parkinson și accidentului vascular cerebral (versus boală Parkinson neasociată cu accident vascular cerebral) și relația de cauzalitate dintre boala cerebrovasculară și parkinsonism – parkinsonismul vascular (versus boala Parkinson idiopatică) determină fenotipuri parkinsoniene semnificativ mai severe, semnificativ mai akinetice, semnificativ mai puțin responsive tratamentului cu levodopa, cu deficite restante post-levodopa și impact funcțional semnificativ mai severe.
3. În același timp, și sindromul clinico-evolutiv dominant poate indica anumite constelații de caracteristici asociate: durata mai mare a bolii se asociază cu afectare motorie și non-motorie mai severă, creșterea frecvenței și severității complicațiilor motorii și scăderea levodopa-responsivității simptomelor; severitatea mai mare a bolii se asociază cu simptome non-motorii și cognitive mai severe, calitatea vieții mai proastă, necesar de dopaminergice mai mare și levodopa-responsivitate mai mică; prezența tulburărilor cognitive se asociază cu funcționalitate semnificativ redusă în aspectele motorii ale vieții cotidiene; iar prezența complicațiilor motorii se asociază cu funcționalitate psiho-socială și calitate a vieții semnificativ reduse, precum și cu tulburări cognitive, posibil, medicamentos-induse.
4. Cercetarea a demonstrat o prezență mai frecventă a factorilor de risc vascular și un număr de factori de risc vascular per subiect semnificativ mai mare la pacienții cu boală Parkinson versus control. Stratificarea pe sexe a ambelor grupuri (BP și control) a constatat diferențe între sexe atenuate în BP, spre deosebire de populația generală (FA, boală coronariană și IM), posibil prin efectele neurodegenerării asupra sistemului vascular. Prevalența înaltă a unor factori de risc vascular (DZ, migrena), inclusiv la vârste tinere ale pacienților BP (contrar datelor cunoscute pentru populația generală), ar putea indica implicațiile lor patogenetice în apariția neurodegenerării din boala Parkinson.
5. Pacienții cu simptome non-motorii severe semnificativ mai frecvent au avut factori de risc vascular; prezența și numărul factorilor de risc vascular per subiect au crescut semnificativ odată cu severitatea bolii Parkinson.
6. Conform rezultatelor acestei cercetări, leziunile cerebrovasculare au fost frecvente

în populația pacienților cu boală Parkinson (85.6%). Semnificativ mai frecvent versus control, pacienții cu BP au avut accidente vasculare ale circulației anterioare, infacte lacunare (în număr semnificativ mai mare și localizări semnificativ mai multe), focare gliotice ale substanței albe, dilatare a spațiilor perivasculare, atrofie cerebrală externă; cu o afectare vasculară macrostructurală cantitativă (exprimată prin scorul total de afectare a vaselor mici) și o suferință ischemică cronică detectabilă prin tehnici imagistice dedicate (difuzivitate redusă) semnificativ mai mari; și au avut un pattern specific de localizare – exclusiv la pacienții cu BP au fost detectate leziuni vasculare în regiuni cerebrale strategice pentru dezvoltarea parkinsonismului; pacienții tineri cu BP au avut atrofie mezencefalică (semn al neurodegenerării) și difuzivitate cerebrală redusă (semn al suferinței ischemice cronice) comparabile cu cele ale pacienților BP mai vârstnici și cu cele ale subiecților non-BP mai vârstnici – indicăd neurodegenerare și suferință ischemică cronică la pacienții cu BP începând cu vârste tinere.

7. În rezultatul acestui studiu, prezența și severitatea leziunilor cerebrovasculare s-au asociat cu particularități ale bolii Parkinson: de debut (semn de debut – semnificativ mai frecvent prin bradikinezie, localizare de debut – semnificativ mai frecvent la membrele inferioare) de evoluție (ritm de implicare a celorlalte membre – semnificativ mai rapid), clinice (fenotip dominant – semnificativ mai frecvent akinetic, tipul de tremor – semnificativ mai frecvent kinetic, afectare predilectă a unei părti specifice a corpului – semnificativ mai frecvent a hemicorpului inferior, gradul de simetrie a afectării membrelor – semnificativ mai mic, severitatea afectării motorii și non-motorii – semnificativ mai mari) și de răspuns la tratament (levodopa-responsivitatea – semnificativ mai mică), precum și de impact funcțional al bolii (funcționalitate cotidiană în aspecte motorii și non-motorii – semnificativ mai scăzută) și calitate a vieții (semnificativ mai joasă).
8. Această cercetare confirmă, că pentru managementul bolii Parkinson în sistemul de sănătate al Republicii Moldova, există bariere atât la nivel de beneficiari, cât și la nivel de prestatori de servicii. Astfel, pacienții cu boală Parkinson din Republica Moldova posedă cunoștințe carențiale referitoare la boala lor, printre ei circulă convingeri eronate despre boală, ei se simt stigmatizați atât în mediul familial, cât și societal; și întâmpină bariere în accesarea serviciilor medicale – prin inabilitate de solicitare, încadrare, precum și financiare; se semnalează indisponibilitatea unor servicii și necorespunderea serviciilor prestate de către sistemul de sănătate cu necesitățile lor proprii. Pe de altă parte, medicii - ca și furnizori de servicii medicale pacienților cu boală Parkinson – raportează carențe în cunoștințele și deprinderile lor; ei semnalează necesitatea unor cunoștințe teoretice și practice suplimentare, inclusiv în aspecte de comunicare cu pacienții și îngrijitorii lor pentru înlăturarea atitudinilor lor negative în raport cu acești pacienți; sumarizate, barierele medicilor în prestarea de servicii dedicate sunt de ordin clinic, de comunicare și de sistem.

Recomandări:

Reieșind din particularitățile demografice, sociale și medicale, ale pacienților studiului aspectelor epidemiologice și medico – sociale ale bolii Parkinson în Republica Moldova, se propune algoritm de management a pacientului cu boală Parkinson din

Republica Moldova în trei etape – etapa de screening și diagnostic realizată la nivelul medicului de familie, etapa de confirmare a diagnosticului la nivelul medicului neurolog generalist și etapa de inițiere și supraveghere a tratamentului la nivelul medicului neurolog generalist sau de nivel terțiar – în funcție de severitatea bolii (Figura 13).

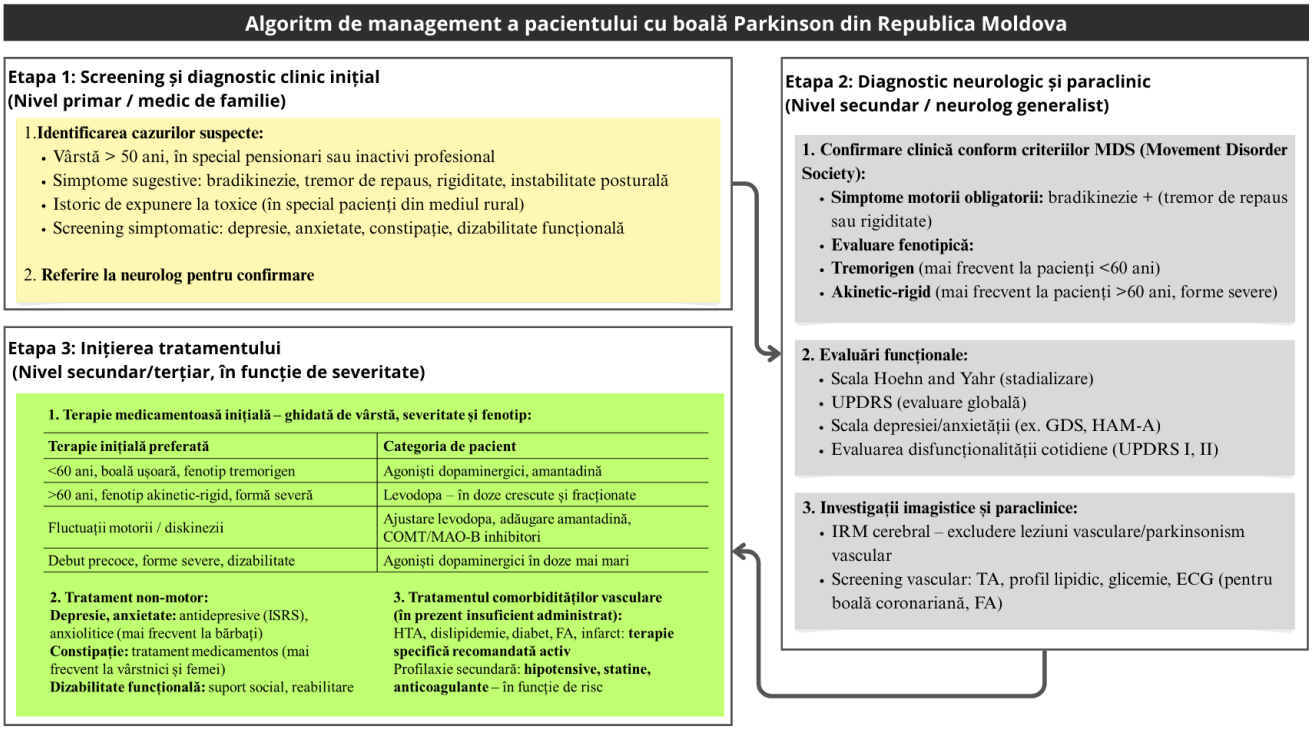

Figura 13. Algoritm de management a pacientului cu boală Parkinson din Republica Moldova

Studiul clinic de fenotipare a parkinsonismului în funcție de relația de asociere cu boala cerebrovasculară (cauzalitate sau comorbiditate) (Figura 14) și în funcție de sindromul clinic dominant (Figura 15) a permis formularea unor sugestii de management diferențiat al acestor pacienți.

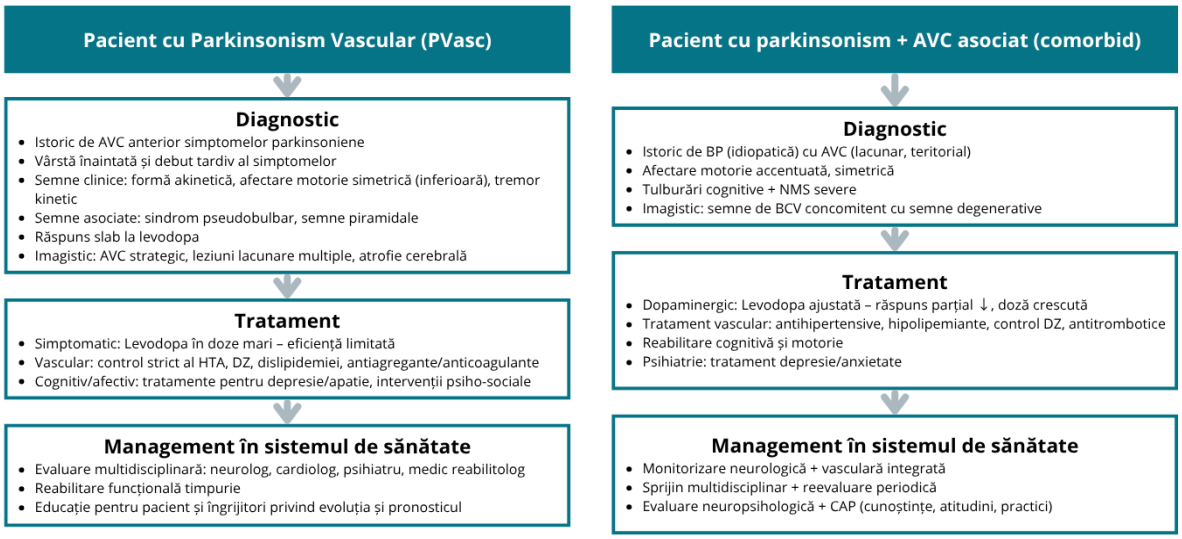

Figura 14. Algoritm de management diferențiat al pacientului cu parkinsonism, în funcție de relația de asociere cu boala cerebrovasculară (cauzalitate / comorbiditate)

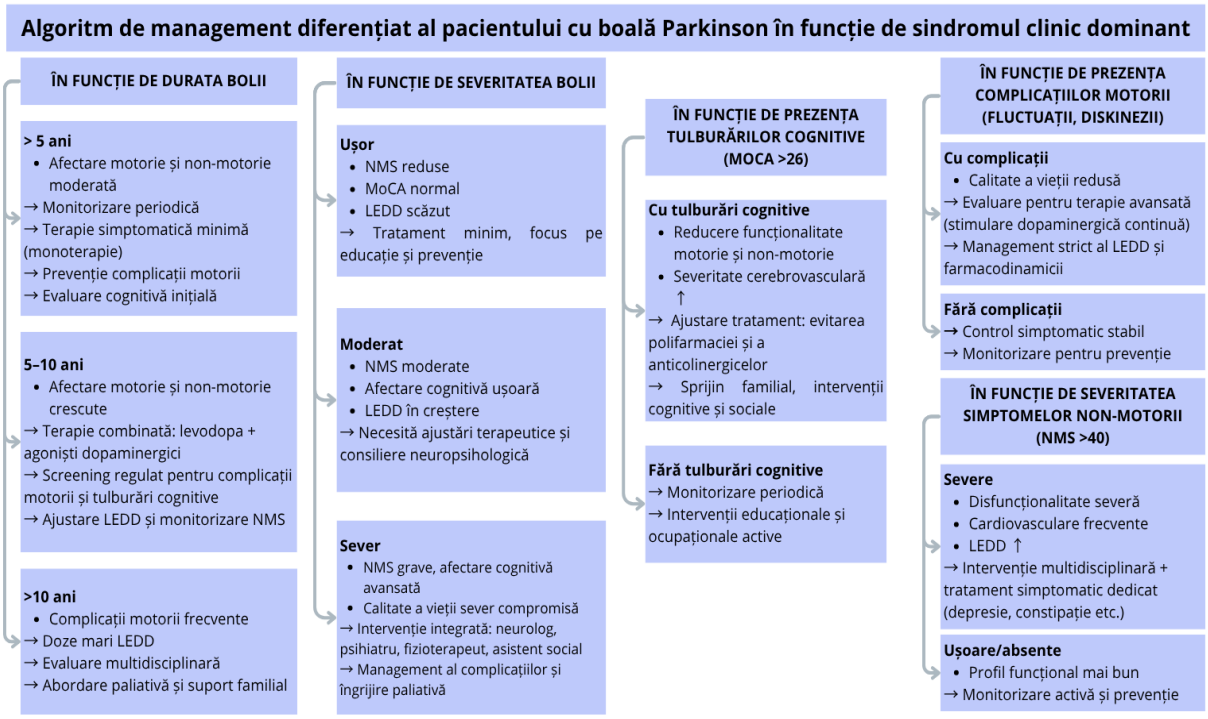

Figura 15. Algoritm de management diferențiat al pacientului cu boală Parkinson, în funcție de sindromul clinic dominant

Rezultatele studiului asocierii bolii Parkinson cu boala cerebrovasculară, au conturat particularități clinice sugestive pentru diagnosticul aceastei asocieri, care necesită abordare terapeutică duală a ambelor patologii și permit evidențierea unor factori de prognostic neganiv (Figura 16).

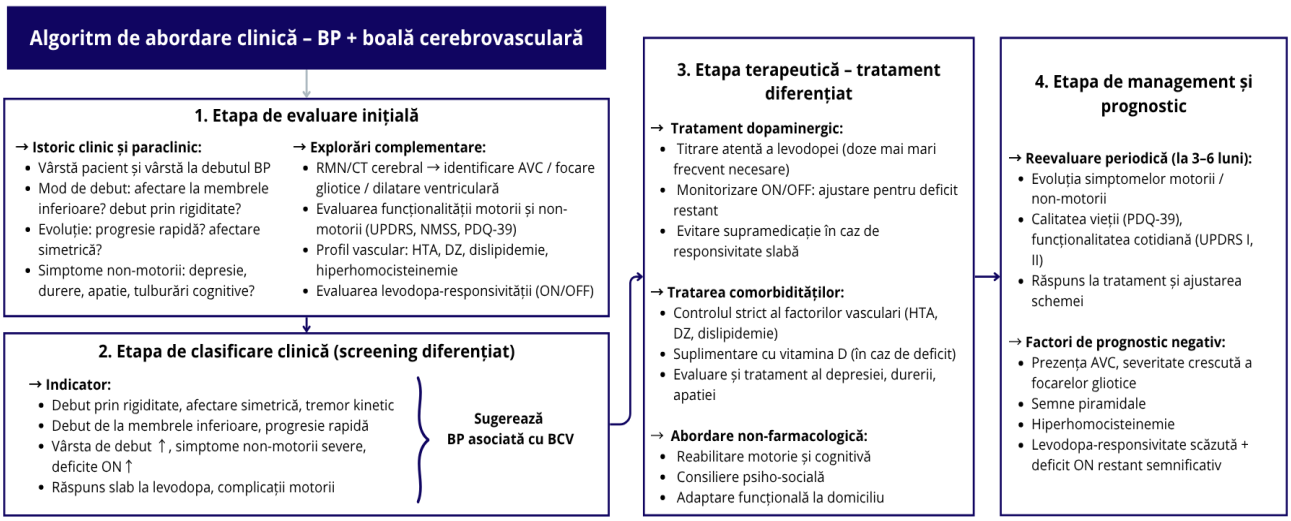

Figura 16. Algoritm de abordare clinică a pacientului cu boală Parknson idiopatică asociată cu boală cerebrovasculară

Reieșind din rezultatele studiului comparativ al factorilor de risc vascular al pacienților cu boală Parkinson versus subiecți-control și în rezultatul analizei split-group a acestor loturi pe criteriile de sex și de vârstă, au fost formulate recomandări generale de screening vascular la pacienții cu boală Parkinson, precum și recomandări diferentiate în funcție de vârstă și sex (Figura 17).

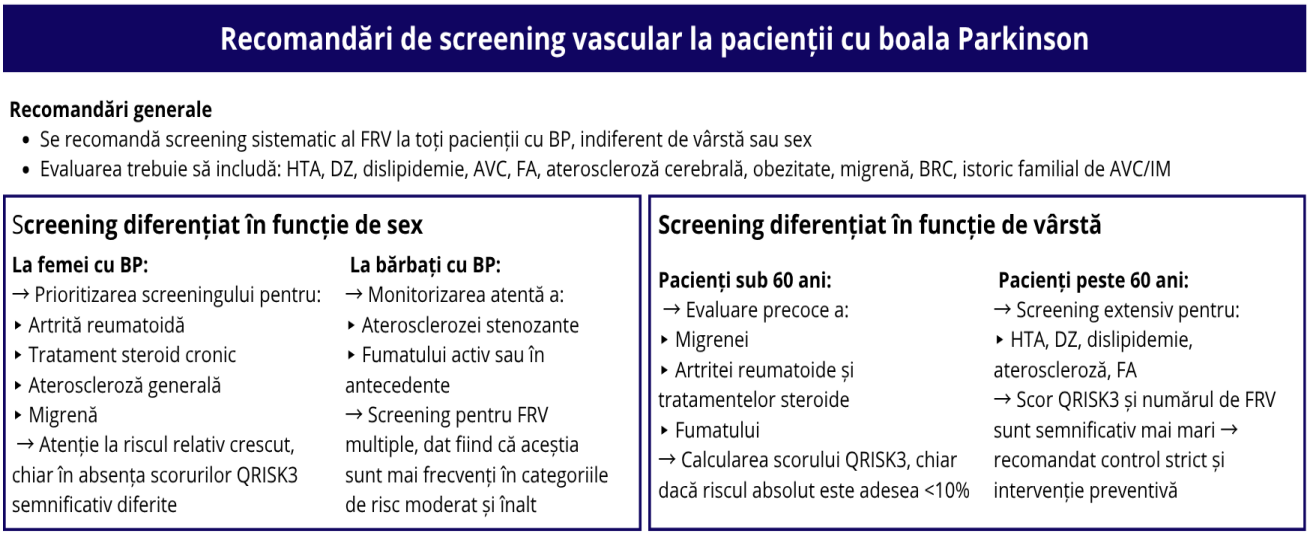

Figura 17. Algoritm de recomandări de screening vascular la pacienții cu boala Parkinson

Rezultatele studiului modificărilor neuriomagistice cerebrovasculare a pacienților cu boală Parkinson versus control, sugerează necesitatea evaluării pacienților cu boală Parkinson, atât prin metode tradiționale, cât și prin IRM difuzie pentru vizualizarea ischemiei cronice sub-pragale, inclusiv la pacienții tineri (Figura 18).

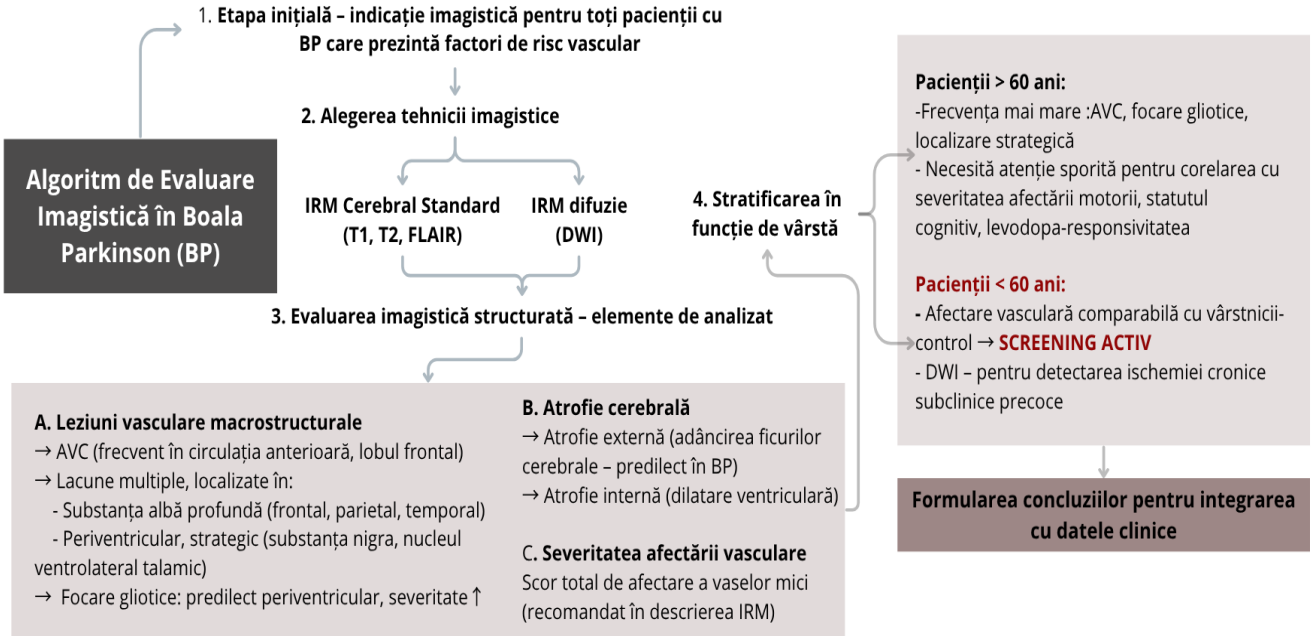

Figura 18. Algoritm de evaluare imagistică în boala Parkinson

Reieșind din studiul CAP, care evidențiază multiple bariere în managementul bolii Parkinson în Republica Moldova, atât ale beneficiarilor, cât și ale prestatorilor, pentru contracararea barierelor pacienților în accesarea serviciilor de sănătate, se propune un algoritm de intervenție în trei nivele – medic de familie, medic neurolog, sistem de sănătate (Figura 19).

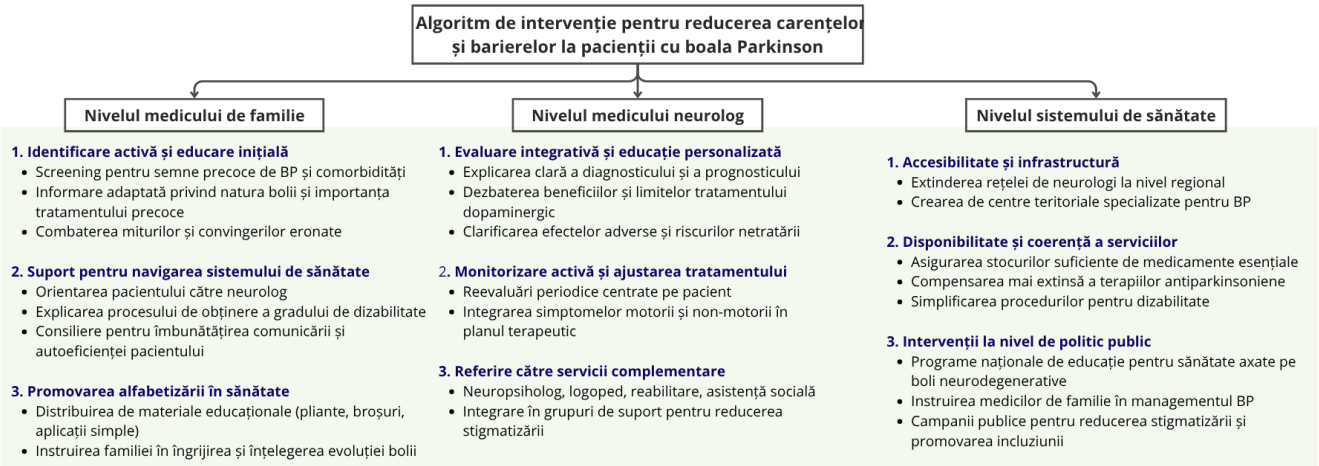

Figura 19. Algoritm de intervenție pentru reducerea carențelor și barierelor la pacienții cu boala Parkinson

Algoritmul propus de intervenții la nivelul sistemului de sănătate pentru sprijinirea medicilor în îngrijirea pacienților cu boală Parkinson, cuprinde măsuri de formare profesională continuă, dezvoltarea infrastructurii specializate, precum și intervenții organizaționale sistemice (Figura 20).

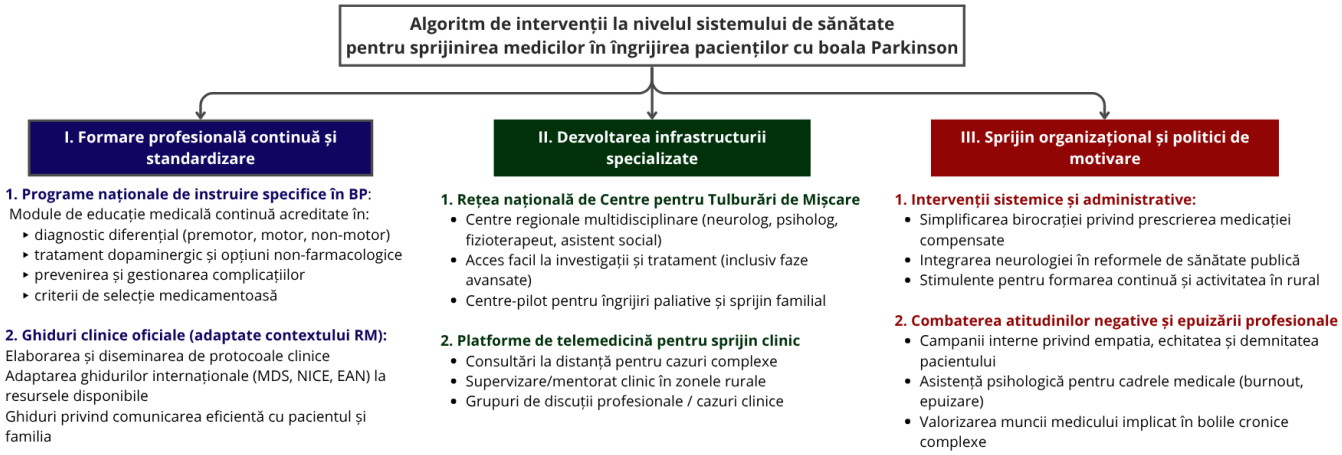

Figura 20. Algoritm de intervenții la nivelul sistemului de sănătate pentru sprijinirea medicilor în îngrijirea pacienților cu boala Parkinson

Bibliografie:

1. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, 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(11):939–53.
2. Caldarov A, Gavriliuc O, Rotaru L, Andrușca A, Fala P, Gavriliuc M. Comorbidități la pacienții cu boala Parkinson. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2021;3(71):30-34. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.526.
3. Vale TC, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review, Brazilian studies and case vignettes. Dement Neuropsychol. 2012;6(3):137–44.
4. Kummer BR, Diaz I, Wu X, Aaroe AE, Chen ML, Iadecola C, et al. Associations between cerebrovascular risk factors and parkinson disease. Ann Neurol. 2019;86(4):572–81.
5. Hong CT, Hu HH, Chan L, Bai CH. Prevalent cerebrovascular and cardiovascular disease in people with parkinson's disease: A meta-analysis. Clin Epidemiol. 2018;10:1147–54.
6. Rotaru L. Parkinsonismul vascular. Diagnostic și tratament. Sinteză. Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale. 2019;3(63):287-293. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizua.
7. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism - an update. J Neurol Sci. 2006;248(1–2):185–91.
8. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(10):1518–26.
9. Rotaru L. Preliminary results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. Mold Med J. 2021;3(64):40-43. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.
10. Stojkovic T, Stefanova E, Soldatovic I, Markovic V, Stankovic I, Petrovic I, et al. Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. J Neurol [Internet]. 2018;265(6):1320–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s00415-018-8838-3
11. Ma X, Li S, Li C, Wang R, Chen M, Chen H, et al. Total Cerebral Small Vessel Score Association With Hoehn and Yahr Stage in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2021;13(May):1–7.
12. Rotaru L. Vascular risk factors in patients with Parkinson's disease.Motor and cognitive aspects. In: Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova Ediția 7, Vol64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău: Revista Curier Medical. 2021. p. 45. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139152.
13. Chelban V, Salsano E, Groppa S. MYORG-related disease is associated with central pontine calcifications and atypical parkinsonism. Neurol Genet. 2020;6:0. ISSN 2376-7839. DOI: https://doi.org/10.1212/NX.
14. Groppa S, Gonzalez-Escamilla G, Tinkhauser G, Baqapuri HI, Sajonz B, Wiest C, et al. Perspectives of Implementation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation: From Neurological to Psychiatric Disorders. Stereotact Funct Neurosurg. 2024;102(1):40–54.
15. Van Halteren AD, Munneke M, Smit E, Thomas S, Bloem BR, Darweesh SKL. Personalized Care Management for Persons with Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S11–20.
16. Butt A, Kamtchum-Tatuene J, Khan K, Shuaib A, Jickling GC, Miyasaki JM, et al. White matter hyperintensities in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci [Internet]. 2021;426(May):117481. Available from:

https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117481
17. Hadju S, Lacusta V, Revenco N. Tulburarile reziduale in viziunea conceptului continuumului perioadelor de neurodezvoltare. Rev Neurol si Psihiatr a Copilului si Adolesc din Rom. 2016;3(22S):31-33. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/vizuali.
18. Ma X, Li S, Li C, Wang R, Chen M, Chen H et al. Subclinical ischemia in Parkinson's disease. Front Aging Neurosci. 2023;15(1053342).
19. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. Acta Neuropathol. 2003;105(5):415–9.
20. Chen J, Zhang Y WY. Vascular risk profiles in Parkinson's disease: a cohort comparison. Neurol Sci. 2022;43(8):4671–9.
21. Rotaru L. Cognitive decline associated with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. In: Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare" Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS; 2023. p. 95. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191751.
22. Khan S, Ahmed R, Lee HJ et al. Health literacy and care access in neurodegenerative disease: a CAP study. BMC Health Serv Res. 2022;22:488.
23. Efremova D, Groppa S. Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulţii tineri în populaţia Republicii Moldova : studiu descriptiv Stroke risk factors in young adults in the population of the Republic of Moldova : a descriptive study. Vol. 25, Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2020. p. 31–9.
24. Mikulik, R., Groppa, S. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. Eur Stroke J. 2020;5:204-212. ISSN 2396-9873. DOI: https://doi.org/10.1.
25. Sayyaed A, Saraswat N, Vyawahare N, Kulkarni A. A detailed review of pathophysiology, epidemiology, cellular and molecular pathways involved in the development and prognosis of Parkinson's disease with insights into screening models. Bull Natl Res Cent [Internet]. 2023;47(1). Available from: https://doi.org/10.1186/s42269-023-01047-4
26. Zaman MS, Ghahari S, McColl MA. Barriers to Accessing Healthcare Services for People with Parkinson's Disease: A Scoping Review. J Parkinsons Dis. 2021;11(4):1537–53.
27. Narasimhan M, Schwartz R, Halliday G. Parkinsonism and cerebrovascular disease. J Neurol Sci [Internet]. 2022;433(July 2021):120011. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120011
28. Zhou Z, Zhang M, Fang Q, Huang J. Relationship between Parkinson's disease and cardio-cerebrovascular diseases: a Mendelian randomized study. Sci Rep [Internet]. 2023;13(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-47708-2
29. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. Front Neurol. 2020;11(October).
30. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. Sci World J. 2015;2015.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
în cadrul proiectului postdoctoral

LUCRĂRI ŞTIINŢIFICE

- **Monografii:**
  - ✓ **Monografii naționale:**

1. **Rotaru, L.**, Belenciuc, A., Grosu, O., Cărăușu, G. *Tulburări cognitive majore (demenţă) la pacienţii cu patologie neurodegenerativă şi vasculară: fiziopatologie, diagnostic, tratament.* Chişinău: *Căpăţînă- Print*, 2023. 483 p. / ISBN 978-9975-3605-1-7

✓ **Capitole în monografii naționale:**

1. Rotaru, L. *Capitol 10.2. Durere cronică musculoscheletală asociată cu patologie a sistemului nervos (Boala Parkinson)*. pp 293-347. În: Grosu, O., Belîi, N., **Rotaru, L.**, Cepoi, D., Odobescu, S. *Durerea cronică: clasificare, patofiziologie, management personalizat*. Chişinău: *Casa Editorial-Poligrafică „Bons Offices”*, 2023, pp. 358p. ISBN 978-9975-81-117-0.. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/192564

✓ **Capitole în monografii internaționale:**

1. Gonzalez-Escamilla, G., Othman, A.E., **Rotaru, L**., Winter, Y., Groppa, S. (2025). *Exploring Translational Paths in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism with Human Structural MRI*. pp 163-173. In: Groppa, S., Schneider, S.A. (eds) *Translational Methods for Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism Research*. Neuromethods, vol 213. *Humana, New York, NY*. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4083-8_11 (**IF: 0.45**)

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
  - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale*:**

1. Cozac, V., **Rotaru, L**. Парадоксальные кинезии при болезни Паркинсона: теории возникновения и их практическое применение. In: *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016, vol. 2016, pp. 109-115. ISSN 1997-7298. DOI: https://doi.org/ 10.17116/jnevro201611621109-115 (**Web of Science, SCOPUS**, РИНЦ IF= 0.608)
2. Groppa, S., Gonzalez-Escamilla, G., Tinkhauser, G., **Rotaru, L.**, et all. Perspectives of Implementation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation: From Neurological to Psychiatric Disorders. In: *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2024, vol. 102, pp. 40-54. ISSN 1011-6125. DOI: https://doi.org/10.1159/000535114. (**IF: 1.9**)
3. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Grosu, O., Lupuşor, A., Moldovanu, I., Odobescu, S., Lozovanu, S., Vovc, V., Cărăușu, G., Groppa, S. Sleep quality in patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova – preliminary results. In: *Romanian Journal of Neurology*. 2024, vol. 23, pp. 133-141. ISSN 1843-8148. DOI: https://doi.org/10.37897/RJN.2024.2.8 (**SCOPUS**, SJR (SCImago Journal Rank) - 0.121; SNIP (Source Normalized Impact per Paper) - 0.103; CiteScore - 0.3)
4. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Lupuşor, A., Grosu, O., Vovc, V., Lozovanu, S., Cărăușu, G., Groppa, S. The peculiarities of Circadian Rhythms and Their Implications on

Parkinson's Disease. In: *IFMBE Proceedings. 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. Ediția 6, Vol.92, 20-23 septembrie 2023, Chişinău. Chişinău: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2024, pp. 362-371. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_39. (**SCOPUS IF:** SJR (SCImago Journal Rank) - 0.152)

5. Vo HG, Gonzalez-Escamilla G, Mirzac D, **Rotaru L**, Herz D, Groppa S, Bindila L. Extended coverage of human serum glycosphingolipidome by 4D-RP-LC TIMS-PASEF unravels association with Parkinson's disease. Nat Commun. 2025 May 16;16(1):4567. doi: 10.1038/s41467-025-59755-6. PMID: 40379659; PMCID: PMC12084332. **(IF: 15.7**)

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate:**

1. Cărăușu, G., Eremia, V., Grosu, O., **Rotaru, L.**, Chiriță, R. Psychiatric manifestations in patients with Creutzfeldt-Jacobs's disease. Challenges in neuroimaging and diagnostic concepts. In: *Bulletin of Integrative Psychiatry*. 2023, nr. 3(98), pp. 89-96. ISSN 1453-7257. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191676 (**DOAJ**)

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

✓ **articole în reviste de categoria A:**

1. **Rotaru, L.,** Grosu, O., Cebuc, M., Cărăușu, G., Vovc, V., Groppa, S. Health literacy, myths and stigma in patients with Parkinson disease in the Republic of Moldova. In: *One Health & Risk Management*. 2025, 6 (1), 47-56. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/47-56_17.pdf

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

1. **Rotaru, L**. Preliminary results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 3(64), pp. 40-43. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-3.21.08
2. **Rotaru, L**. Environmental toxic factors and clinical pattern of Parkinson's disease. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 4(64), pp. 69-71. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/ 10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.13
3. **Rotaru, L**. GROSU, Oxana, GROPPA, Stanislav. Current level of knowledge about Parkinson's disease cognitive impairment: review. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023, nr. 2(66), pp. 101-110. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.15
4. **Rotaru, L**., Grosu, O., Odobescu, S., Moldovanu, I. Pain experience in Parkinson's disease patients: preliminary results of a cohort study. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023, nr. 1(66), pp. 31-34. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.05

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

1. Cebuc, M., **Rotaru, L**. Lupuşor, A., Moldovanu, I., Grosu, O., Cărăușu, G., Vovc, V. Tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea prin prisma bolii Parkinson și a tulburărilor cognitive. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 10-15. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.01

2. **Rotaru, L.,** Gavriliuc, O., Grosu, O. Depresia la pacienții cu boala Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă.. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 91-94. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.16
3. Cărăușu, G., Grosu, O., Moldovanu, I., Lupuşor, A., **Rotaru, L**. Cunoștințe, atitudini și practici ale specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 64-68. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.11

✓ **articole în reviste de categoria C:**

1. **Rotaru, L**. Aspecte patogenetice ale bolii Parkinson. Mecanisme genetice și celulare. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 21-33. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/57995
2. **Rotaru, L**. Simptome non-motorii ale pacienților cu boala Parkinson. Sinteză. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 33-53. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/58038
3. **Rotaru, L**. Parkinsonismul genetic monogenic. Particularități clinice. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 58-62. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/58033
4. **Rotaru, L**. Parkinsonismul vascular. Diagnostic și tratament. Sinteză.. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2019, nr. 3(63), pp. 287-293. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/91320

✓ **articole în reviste aflate în proces de acreditare:**

1. **Rotaru, L**. Migrena printre alți factori de risc vasculari la pacienții cu boala Parkinson. Studiu caz-control. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 74-77. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114478
2. **Rotaru, L**. Conexiuni dintre boala cardiovasculară și boala Parkinson. Viziuni moderne.. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 39-45. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114474
3. Popil, L., Gavriliuc, O., **Rotaru, L**., Gavriliuc, M. Efectele tratamentului cu trihexifenidil asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson: articol de sinteză. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2020, nr. 3(67), pp. 27-33. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114472

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferinţelor științifice naționale și internaţionale:**

1. **Rotaru, L**. Factorii toxici de mediu și modelul clinic al bolii Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021, Chişinău. Chişinău, Republica Moldova: 2021, p. 199. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142047
2. Caliga, I., Grosu, O., Odobescu, S., **Rotaru, L**., Corcea, G., Moldovanu, I. Physician`s knowledge, attitudes and practices regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova. In: *Congress of the Society of*

Neurologists Issue of the Republic of Moldova. Ediția 7, Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău. Chişinău: Revista Curier Medical, 2021, p. 37. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139120

3. **Rotaru, L**. Vascular risk factors in patients with Parkinson's disease.Motor and cognitive aspects. In: *Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*. Ediția 7, Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău. Chişinău: Revista Curier Medical, 2021, p. 45. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139152
4. **Rotaru, L**. Cerebrovascular disease associated with Parkinson's disease in Moldovan cohort study: preliminary results. In: *Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*. Ediția 7, Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău. Chişinău: Revista Curier Medical, 2021, p. 45. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139150
5. **Rotaru, L**. Results of the cohort study of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. In: *Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*. Ediția 7, Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chişinău. Chişinău: Revista Curier Medical, 2021, p. 29. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/139037
6. Lupuşor, A., **Rotaru, L**. Odobescu, S., Vovc, V., Moldovanu, I. Sleep and circadian rhythm disorders in neurological patients, what is important to know? In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, p. 226. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142090
7. Caliga, I., Grosu, O., **Rotaru, L**. Corcea, G. Physicians' attitudes regarding management of dementia patients in Republic of Moldova: results of kap study. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, p. 225. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142089
8. **Rotaru, L**. Cerebral vascular lesions in Parkinson's disease patients. Preliminary results of Moldovan PD cohort study. In: *World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders*. Ediția a 26-a, 1-4 mai 2021, Hamburg. Amsterdam, Netherlands: The International Association of Parkinsonism and Related Disorders, 2021, p. 106. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142040
9. Grosu, O., **Rotaru, L**. Gavriliuc, O., Odobescu, S. Knowledge, attitudes, and practices of neurologists regarding the management of patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova. In: *Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare"*. Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași: Editura StudIS, 2023, pp. 96-97. https://ibn.idsi.md/ vizualizare_articol/191695
10. Cebuc, M., **Rotaru, L**., Lupuşor, A., Vovc, V., Grosu, O., Moldovanu, I. Tulburările de somn la pacienții cu boala Parkinson. In: *Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare"*. Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS, 2023, p. 116. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191754
11. **Rotaru, L**. Cebuc, M., Lupuşor, A., Grosu, O., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Moldovanu, I. Sleep disorders in Parkinson's disease patients. A case-control study. In: *European Academy of Neurology CongressMDS*. 27-31 august 2023,

Copenhagen. Copenhagen: International Parkinson and Movement Disorder Society, 2023, p. 506. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191743

12. **Rotaru, L**. Grosu, O. Practices of neurologists in the management of Parkinson's disease patients in the Republic of Moldova. In: *European Academy of Neurology CongressMDS*. 27-31 august 2023, Copenhagen. Copenhagen: International Parkinson and Movement Disorder Society, 2023, p. 1935. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191741
13. **Rotaru, L**. Cognitive decline associated with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. In: *Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare"*. Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS, 2023, p. 95. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191751
14. Gavriliuc, O., **Rotaru, L**. Grosu, O., Moldovanu, I. Camptocormia la pacienții cu boală Parkinson. In: *Conferința Naționala de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburari de Mișcare"*. Ediția 4, 6-8 aprilie 2023, Iași. Iași : Editura StudIS, 2023, p. 98. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191753
15. Gavriliuc, O., **Rotaru, L**. Gavriliuc, M., Caldarov, A. Correlation between hemoglobin level and disease severity in patients with Parkinson's disease. In: *European Academy of Neurology CongressMDS*. 27-31 august 2023, Copenhagen. Copenhagen: International Parkinson and Movement Disorder Society, 2023, p. 1390. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/191745
16. **Rotaru, L**. Grosu, O., Pleşcan, T., Groppa, S. Modificarile cerebro-vasculare asociate bolii Parkinson. In: *Neuroștiinte Moderne "Boala Parkinson și Alte Tulburări de Mișcare"*. Ediția 5, 11-13 aprilie 2024, Iași. Iași : Spitalul Clinic de urgenta "Prof. Dr. Nicolae Oblu", 2024, pp. 73-74. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/215804
17. **Rotaru, L**. Boala Parkinson și factorii de risc vascular. In: *National Congress of Modern Neurosciences from Romania*. Ediția 6, 9-12 octombrie 2024, Iași. Iași : Emergency Clinical Hospital "Prof. Dr. Nicolae Oblu" Iasi, 2024, pp. 190-193. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/215981
18. **Rotaru L**. Parkinsonism associated with cerebrovascular disease. Clinical features and management. In: *Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare"*, p. 64, 11-13 aprilie 2025, Iași, România (lector invitat). https://neurostiinte.com.ro/volum-de-rezumate-program/
19. **Rotaru, L**. Is there any impact of cardiovascular risk factors and migraine comorbidity on Parkinson's disease severity? Preliminary data of the Moldovan Parkinson's disease cohort In: *International Headache Congress*. Vol. 41(1S), 8-12 septembrie 2021, Rio de Janeiro. Thousand Oaks, California, USA: SAGE, 2021, pp. 208-209. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142177

- **Brevete de invenţii, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenţii:**
  - ✓ **drepturi de autor:**

1. **Rotaru, L**. Grosu, O., Moldovanu, I., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Maticiuc, V., Misic, O., Timirgaz, Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, I., Sangheli, M., Șimon, V., Groppa, S. *Boala*

Parkinson și modificările neurovasculare. Studiu comparativ al factorilor de risc vascular. Cerere 2906 din 13.01.2025. OȘ Nr 8101 din 29.01.2025.

2. **Rotaru, L**. Grosu, O., Pleșcan, T., Moldovanu, M., Moldovanu, I., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Matcovschi, V., Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, I., Odainic, O., Manole, E., Groppa, S. *Boala Parkinson și modificările neurovasculare. Studiul modificărilor neuroimagistice vasculare intracerebrale*. Cerere 2905 din 13.01.2025. OȘ Nr 8100 din 29.01.2025.
3. **Rotaru, L**. Grosu, O., Moldovanu, I., Odobescu, S., Cebuc, M., Vovc, V., Lozovanu, S., Rotaru, V., Lupușor, A., Dragan, B., Ganenco, A., Ojog, V., Timotin, Tudor, E., Istrati, N., Ghergheligiu, E., Costru-Tașnic, E., Groppa, S. *Evaluarea cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barieriilor ale pacienților și medicilor de profil cu privire la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova*. Cerere 2904 din 13.01.2025. OȘ Nr 8099 din 29.01.2025.

✓ **inovații**:

1. **Rotaru, L.**, Grosu, O., Pleșcan, T., Moldovanu, M., Odobescu, S., Moldovanu, I., Groppa. S. *Protocol de evaluare a modificărilor vasculare cerebrale la pacienții cu boală Parkinson*. Certificat Inovator USMF Nicolae Testemițanu 6302 din 22.11.2024
2. **Rotaru, L.**, Grosu, O., Odobescu, S., Moldovanu, I., Groppa. S. *Algoritmul de evaluare al factorilor de risc vascular a pacienților cu boală Parkinson*. Certificat Inovator USMF Nicolae Testemițanu 6309 din 27.11.2024
3. **Rotaru, L.**, Grosu, O., Odobescu, S., Moldovanu, I., Șimon, V., Ghergheleqiu, E., Costru-Tașnic, E., Groppa. S *Metodă de evaluare a cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barierelor medicilor în prestarea serviciilor medicale pacienților cu boala Parkinson prin Chestionar specializat*. Certificat Inovator USMF Nicolae Testemițanu 6307 din 27.11.2024
4. **Rotaru, L.**, Grosu, O., Odobescu, S., Moldovanu, I., Sangheli, M., Manole, E., Istrati, N., Groppa. S. *Metodă de evaluare a cunoștințelor, atitudinilor, practicilor și barierelor pacienților cu boala Parkinson prin Chestionar specializat*. Certificat Inovator USMF Nicolae Testemițanu 6308 din 27.11.2024

PARTICIPĂRI ACTIVE LA FORUMURI ŞTIINŢIFICE:

- **Participări cu *comunicări* la foruri ştiinţifice:**

✓ **internaţionale:**

1. **Rotaru L.** Parkinson's Disease Dementia. Preliminary results of a cohort study in Moldova. Raport în plen. *European Academy of Neurology day in Republic of Moldova joined whith Congres of Neurologist of Republic of Moldova,* Chișinău, 16-18.09.2021**.**
2. **Rotaru, L**. Demența bolii Parkinson. Raport, lector invitat (24.02.2022) la: *Conferința Națională de Boală Alzheimer (CNALZ) din Romania cu participare internațională, Ediția 12, cu genericul: "Anticiparea și reducerea impactului pandemiei COVID19 asupra bolii Alzheimer și demențelor conexe"*, Iași, Romania, 23-26.02.2022

3. **Rotaru, L**. Declinul cognitiv asociat bolii Parkinson. Epidemiologie, patofiziologie și management. Raport, lector invitat (7.04.2023) la: *Ediția IV-a a Conferinței Naționale de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson & Alte Tulburări de Mișcare"*, 6-8 Aprilie 2023, Iași, Romania.
4. **Rotaru, L**. The Peculiarities of Circadian Rhythms and their Implications on Parkinson's Disease. Raport, lector invitat (20.09.2023) la: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, September 20-23, Chișinău, Republic of Moldova.
5. **Rotaru L**. Parkinson disease and vascular risk factors. Raport, lector invitat (10.10.2024) la: *The 6th National Congres of Neurosciences*, 9-12 October 2024, Iași, Romania.
6. **Rotaru L**., Grosu O., Pleșcan T., Groppa S. Modificarile cerebrovasculare asociate bolii Parkinson. Raport, lector invitat (11.04.2024) la: *Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare"*. 11-13 aprilie 2024, Iași, România.
7. **Rotaru L**. Parkinsonism associated with cerebrovascular disease. Clinical features and management. Raport, lector invitat (11.04.2025) la: *Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne "Boala Parkinson și alte Tulburări de Mișcare"*. 11-13 aprilie 2025, Iași, România.

✓ **naționale:**

1. **Rotaru, L.** Simptomele non-motorii ale bolii Parkinson. Raport la: *Congresul USMF consacrat aniversării de 75 ani de la fondare*, 21-23 octombrie 2020.
2. **Rotaru, L.** Tulburările cognitive în boala Parkinson. Raport în plen la: *Conferința științifică „Arii comune și diverse în domeniul neuropsihiatriei"*, eveniment online organizat de Societatea Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova în parteneriat cu Societatea Neurologilor din Republica Moldova, Chișinău, 11.11.2020.
3. **Rotaru, L.** Demențe neurodegenerative – criterii de diagnostic, management diferențiat. Raport la: *Societatea Neurologilor din Republica Moldova*, 04.03.2021.
4. **Rotaru, L.** *Vascular risk factors in patients with Parkinson's disease. Clinical and neuroimaging associations.* Comunicare la: *Congresul 7 al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova*, 18.09.2021, secțiunea postere moderate.
5. **Rotaru, L.** Factorii toxici de mediu și modelul clinic al bolii Parkinson. Comunicare la: *Conferința anuală științifică USMF*, 21.10.2021.
6. **Rotaru, L.** Managementul farmacologic al bolii Parkinson avansate. Raport la: *Conferință științifico-practică INN "Bolile neurodegenerative și managementul neurochirurgical"*, 19.11.2021, organizată on-line în cadrul proiectului 20.80009.8007.39.
7. **Rotaru, L.** Tulburările cognitive asociate bolii Parkinson. Cum abordăm un pacient cu boală Parkinson și tulburări cognitive asociate. Raport la: *Conferință națională, interdisciplinară: Tulburările cognitive în bolile neurologice și psihiatrice*. 30.06.2022. https://conferinte.stiu.md/event_page/394
8. Lupușor, A., **Rotaru, L.** Grosu, O. Rolul tulburărilor de ritm circadian în dezvoltarea maladiilor neurodegenerative. Raport la: *Conferință națională,*

interdisciplinară: Tulburările cognitive în bolile neurologice și psihiatrice. 30.06.2022. https://conferinte.stiu.md/event_page/394

9. **Rotaru, L.** Diagnosticul și managementul tulburărilor cognitive neurodegenerative. Raport la: *Conferință națională, lansare de carte: Monografia „Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologie neurogenerativă și vasculară. Fiziopatologie, diagnostic, tratament"*. Chișinău, 14.12.2023.
10. **Rotaru, L.** Durerea musculo-scheletală din boala Parkinson. Raport la: *Conferință națională, lansare de carte: Monografia „ Durerea cronică: clasificarea, patofiziologie și management personalizat"*; în comun cu Societatea Neurologilor din Republica Moldova; Chișinău, 26.10.2023.
11. **Rotaru, L.** Parkinsonismul și modificările cerebrovasculare. Raport la: *Conferință națională cu participare internațională: Săptămâna medicală Balcanică, ediția a XXXVII-a*, 7.06.2023.
12. **Rotaru, L.** Examinarea pacientului cu tulburări de mișcare. Raport la: Conferință națională. *Școala de Neuroștiințe 2023*, Orhei, Moldova, 30 septembrie 2023.

- **Participări cu *postere* la foruri ştiinţifice:**
  - ✓ **internaţionale:**

1. **Rotaru, L**. Cerebral vascular lesions in Parkinson's disease patients. Preliminary results of Moldovan PD cohort study. *World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders*. Ediția a 26-a, 1-4 mai 2021, Hamburg. Amsterdam, Netherlands:
2. **Rotaru, L.**, Cebuc, M., Lupuşor, A., Grosu, O., Odobescu, S., Gavriliuc, O., Moldovanu, I. Sleep disorders in Parkinson's disease patients. A case-control study. *European Academy of Neurology Congress MDS*. 27-31 august 2023, Copenhagen. Copenhagen.
3. **Rotaru, L.**, Grosu, O. Practices of neurologists in the management of Parkinson's disease patients in the Republic of Moldova. *European Academy of Neurology Congress MDS*. 27-31 august 2023, Copenhagen.
4. **Rotaru, L**. Is there any impact of cardiovascular risk factors and migraine comorbidity on Parkinson's disease severity? Preliminary data of the Moldovan Parkinson's disease cohort. *International Headache Congress*, 8-12 septembrie 2021(on-line, poster + audio presentation).

ADNOTARE

Lilia Rotaru. "Boala Parkinson și modificările cerebrovasculare: studiu clinico-epidemiologic și neuroimagistic".
Teza de doctor habilitat în medicină, Chişinău, 2025.

Structura tezei: lucrarea conţine introducere, șase capitole de rezultate proprii şi discuţii, concluzii şi recomandări, bibliografie din 455 titluri, 24 anexe, 265 pagini de text de bază, 74 figuri şi 42 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 42 lucrări ştiinţifice.

Cuvintele-cheie: boală Parkinson, factori de risc vascular, modificări cerebrovasculare, levodopa-responsivitate, funcționalitate, calitate a vieții, cunoștințe, atitudini, practici.

Domeniul de studiu: neurologie, neuroimagistică.

Scopul şi obiectivele tezei: evidenţierea particularităţilor medico-sociale, clinice, neuroimagistice și de management ale pacienților cu boală Parkinson din Republica Moldova, în raport cu factorii de risc vascular și modificările cerebrovasculare comorbide.

Noutatea şi originalitatea lucrării: în premieră s-a efectuat cartografierea pacienților cu boală Parkinson din RM pe un eșantion reprezentativ, care însumează circa o treime din pacienții potențiali cu boală Parkinson din RM, sub aspect medico-social și clinico-neuroimagistic; au fost determinate cunoștințele, atitudinile practicile și barierele, atât ale pacienților cu boală Parkinson, cât și ale medicilor pentru primirea / prestarea serviciilor medicale în cadrul acestei nozologii; a fost obținută imaginea pacientului cu BP în raport cu societatea și serviciile medicale.

Problema ştiinţifică importantă soluţionată în domeniul respectiv. Studiul a cuantificat impactul comorbiditatății cardio- și cerebrovasculare asupra simptomelor motorii și non-motorii psiho-afective și cognitive ale bolii Parkinson, precum și asupra levodopa-responsivității ei și a constatat efectul agravant al prezenței și severtății factorilor de risc vascular și modificărilor cerebrovasculare asupra manifestărilor clinice și răspunsului la tratament al bolii Parkinson; a permis fenotiparea pacienților în funcție de acești parametri; a constatat barierele în calea asistenței medicale dedicate BP, ceea ce ar permite optimizarea managementului acesteia.

Semnificaţia teoretică a cercetării. Rezultatele cercetării extind cunoştinţele existente despre rolul factorilor de risc vascular și a leziunilor vasculare în evoluţia bolii Parkinson, aceștea constituind factori agravanți pentru evoluţia şi severitatea clinică a BP, influenţând levodopa-responsivitatea.

Valoarea aplicativă a tezei. A fost stabilită importanţa constatării la pacienţii boală Parkinson a modificărilor cerebrovasculare și a factorilor de risc vascular, ce necesită o strategie de management precoce și proactiv. Determinarea barierelor în asistența medicală specializată ar putea servi drept bază pentru elaborarea strategiilor de ameliorare a ei.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, USMF „N. Testemiţanu", Centrul de Diagnostic German, Clinica Internațională MedPark.

SUMMARY

Lilia Rotaru. "Parkinson's disease and cerebrovascular lesions: clinical-epidemiological and neuroimaging study". Thesis for the degree of doctor habilitate in medicine, Chisinau, 2025.

Structure of the thesis: the work contains an introduction, six chapters of own results and discussions, conclusions and recommendations, a bibliography of 455 titles, 24 annexes, 265 pages of basic text, 74 figures and 42 tables. The results of the research were published in 42 scientific papers.

Keywords: Parkinson's disease, vascular risk factors, cerebrovascular lesions, levodopa-responsiveness, functionality, quality of life, knowledge, attitudes, practices.

Field of study: neurology, neuroimaging.

The purpose and objectives of the thesis: highlighting the medico-social, clinical, neuroimaging and management pecularities of Parkinson's disease patients in the Republic of Moldova, in relation to vascular risk factors and comorbid cerebrovascular disorder.

The novelty and originality of the work: for the first time, the mapping of patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova was carried out on a representative sample, which amounts to about a third of potential Parkinson's disease patients in RM, from a medico-social and clinical-neuroimaging aspect; the knowledge, attitudes, practices and barriers of both patients with Parkinson's disease and doctors for receiving / providing medical services within this nosology were determined; the image of PD patient in relation to society and medical services was obtained.

Important scientific problem solved in the respective field. The study quantified the impact of cardio- and cerebrovascular comorbidity on the motor and non-motor psycho-affective and cognitive symptoms of Parkinson's disease, as well as on its levodopa-responsiveness and found the aggravating effect of the presence and severity of vascular risk factors and cerebrovascular disease on the clinical PD manifestations and response to treatment; it allowed patients phenotyping according to these parameters; found the barriers to medical care dedicated to PD, which allows optimizing its management.

Theoretical significance of the study. The research results expand the existing knowledge about the role of vascular risk factors and vascular lesions in the evolution of Parkinson's disease, these being aggravating factors for the evolution and clinical severity of PD, influencing levodopa-responsiveness.

Applicative value of the work. The importance of detecting cerebrovascular changes and vascular risk factors in Parkinson's disease patients was established, requiring early and proactive management strategys. Determining the barriers in specialized medical care could serve as a basis for developing strategies to improve it.

Implementation of scientific results: Institute of Neurology and Neurosurgery, USMF "N. Testemiţanu", German Diagnostic Center, MedPark International Clinic

ROTARU LILIA

BOALA PARKINSON ȘI MODIFICĂRILE CEREBROVASCULARE: STUDIU CLINICO-EPIDEMIOLOGIC ȘI NEUROIMAGISTIC

321.05 NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 08.09.2025

Hârtie ofset. Tipar digital

Coli de tipar: 4.50

Formatul hârtiei A4

Tiraj 50 ex.

Comanda nr. 117